

Comité de Redacción:

Presidente de la SEN: José Miguel Láinez

Editores: M. A. Llana González, J. E. Meca Lallana, M. González Platas, C. Oreja-Guevara

Manual de práctica clínica en
esclerosis múltiple, NMO y MOGAD

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2023



Manual de práctica clínica en
esclerosis múltiple, NMO y MOGAD

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2023

EDITORES

Miguel Ángel Llanea González

Coordinador del Grupo de
Enfermedades Desmielinizantes de la SEN

José E. Meca Lallana

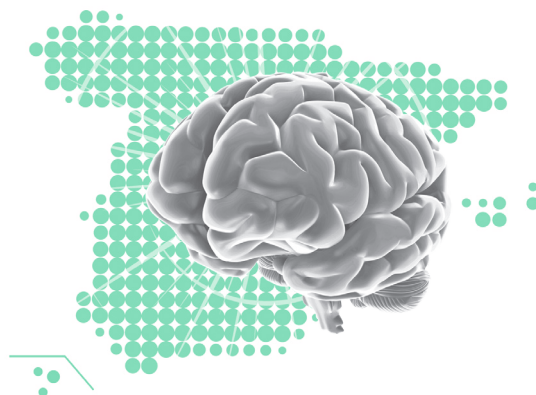
Secretario del Grupo de
Enfermedades Desmielinizantes de la SEN

Montserrat González Platas

Vocal del Grupo de
Enfermedades Desmielinizantes de la SEN

Celia Oreja-Guevara

Vocal del Grupo de
Enfermedades Desmielinizantes de la SEN



Conflicto de intereses

La elaboración de este manual de práctica clínica ha contado con la financiación, para su edición y distribución, de las empresas farmacéuticas Almirall, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, MERCK, Novartis, Roche y Sanofi, que no han influido en su elaboración y contenido.

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: Luzán 5 Health Consulting S. A.
Avda. Donostiarra 12 posterior. Local 2
28027 Madrid
e-mail: info@luzan5.es
www.luzan5.com

Título original: Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023.
Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD

© 2023, Sociedad Española de Neurología

ISBN: 978-84-19069-82-5

Depósito legal: M-29187-2022

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado. El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

PRÓLOGO

Estimado lector, me complace presentarle uno de los manuales diagnóstico-terapéuticos de la Sociedad Española de Neurología (SEN) 2023, en concreto, el *Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD*.

Se trata del resultado de un esfuerzo notable de sus cuatro editores, responsables del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la SEN, y de un nutrido número de miembros del grupo, hasta completar 57 coautores.

Esta edición es, sin duda, la más importante hasta ahora, porque han ocurrido cambios notabilísimos y muy numerosos en este área de conocimiento desde las ediciones previas, que van desde la publicación de la importancia esencial de la infección previa por el virus de Epstein-Barr, la nueva clasificación fenotípica, la nueva clasificación diagnóstica, el perfeccionamiento de los biomarcadores diagnósticos y pronósticos (resonancia magnética, líquido cefalorraquídeo, neurofilamentos, etc.) y la aparición de numerosos tratamientos modificadores de la enfermedad y sintomáticos, que permiten actualmente tratar con mucha efectividad la enfermedad y de forma cada vez más personalizada a cada paciente, contribuyendo a mejorar su calidad de vida.

Otro aspecto esencial, de la mayor relevancia, que hemos tenido la ocasión de presenciar y participar en estos años, es la separación definitiva de la esclerosis múltiple de las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (NMO) y de la enfermedad asociada a la glicoproteína oligodendrocitaria miélinica (MOG) o MOGAD. Para ambas enfermedades se ha descrito una inmunopatogenia, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamientos diferenciados de la esclerosis múltiple y entre ellas. Es por esto por lo que incluso el título de este manual es una novedad, al añadirse estas dos nuevas entidades nosológicas.

Destacaría la enorme utilidad de este manual para los neurólogos clínicos y también para los demás profesionales sanitarios interesados en las enfermedades desmielinizantes, ya que se han tratado de forma muy profunda todos los aspectos relacionados con las mismas, siempre desde una perspectiva que tiene a las personas en el centro de la atención, con su participación y con la intención, siempre, de la toma de decisiones compartidas con ellas, para tratar de obtener los mejores resultados en salud, individuales y colectivos.

Es por ello por lo que felicito a Luzán 5, a los editores y coautores y le invito a seguir leyendo, en la seguridad de que se enriquecerá con la lectura o consulta de este manual diagnóstico-terapéutico.

Dr. Óscar Fernández

Eduardo Agüera Morales

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

José Carlos Álvarez Cermeño

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

José Ramón Ara Callizo

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Georgina Arrambide García

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Rafael Arroyo González

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid.
Madrid

Lucía Ayuso Peralta

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Madrid

Yolanda Blanco Morgado

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Luis Brieva Ruiz

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Carmen Calles Hernández

Hospital Universitario Son Espases. Palma de
Mallorca

Ana Caminero Rodríguez

Complejo Asistencial de Ávila. Ávila

Bonaventura Casanova Estruch

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Valencia

Tamara Castillo Triviño

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Álvaro Cobo Calvo

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Manuel Comabella López

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Lucienne Costa Frossard

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pablo Eguía del Río

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor
Negrín. Santa Cruz de Tenerife

Sara Eichau Madueño

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Óscar Fernández Fernández

Universidad de Málaga. Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga

Dionisio Fernández Uría

Hospital Universitario Cabueñes. Gijón

José Manuel García Domínguez

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Juan Antonio García Merino

Instituto de Investigación Biomédica Puerta
de Hierro. Madrid

Montserrat González Platas

Complejo Hospitalario Universitario de
Canarias (San Cristóbal de la Laguna).
Santa Cruz de Tenerife

Inés González Suárez

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Miguel Ángel Hernández Pérez

Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.
Santa Cruz de Tenerife

Cristina Íñiguez Martínez

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza

Guillermo Izquierdo Ayuso

Hospital Vithas Nisa Sevilla. Sevilla

Lamberto Landete Pascual

Hospital Universitario Dr. Peset

Miguel Ángel Llanea González

Hospital Universitario Central de Asturias.
Oviedo

María Luisa Martínez Ginés

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid

Sergio Martínez Yélamos

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Eugenia Marzo Solá

Hospital San Pedro. Logroño

José E. Meca Lallana

Hospital Clínico Universitario Virgen de la
Arrixaca. Murcia

Virginia Meca Lallana

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

Mar Mendibe Bilbao

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Xavier Montalbán Gairín

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Esther Moral Torres

Hospital de San Joan Despí Moisès Broggi.
Barcelona

Delicias Muñoz García

Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo

Javier Olascoaga Urtaza

Hospital Universitario Donostia. San Sebastián

Celia Oreja-Guevara

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Óscar Danilo Ortega Hernández

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Susana Otero Romero

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Ángel Pérez Sempere

Hospital General Universitario de Alicante
Doctor Balmis. Alicante

José María Óscar Prieto González

Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela

Lluís Ramió-Torrentà

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta y
Hospital Santa Caterina. Girona

Cristina Ramo Tello

Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Jordi Río Izquierdo

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarrantz

Hospital Universitario Cruces. Barakaldo

Lucía Romero Pinel

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Àlex Rovira Cañellas

Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Albert Saiz

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Jaume Sastre-Garriga

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

María Sepúlveda Gázquez

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

Nieves Téllez Lara

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
Valladolid

Mar Tintoré Subirana

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Ángela Vidal Jordana

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

Javier Villacieros Álvarez

Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya
(CEMCAT). Barcelona

María Luisa Villar Guimerans

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

BLOQUE 1. HISTORIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 50 AÑOS	9
BLOQUE 2. ¿HACIA DÓNDE VAMOS EN EL FUTURO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?	15
BLOQUE 3. ASPECTOS BÁSICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	21
Capítulo 1. Epidemiología descriptiva de la esclerosis múltiple	23
Capítulo 2. Factores genéticos	27
Capítulo 3. Patogenia de la esclerosis múltiple	30
BLOQUE 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS. POBLACIONES ESPECIALES	37
Capítulo 1. Manifestaciones clínicas	39
Capítulo 2. Historia natural de la esclerosis múltiple	41
Capítulo 3. Embarazo y lactancia	43
Capítulo 4. Esclerosis múltiple pediátrica	45
Capítulo 5. Esclerosis múltiple de inicio tardío	47
BLOQUE 5. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	53
Capítulo 1. Estudio del líquido cefalorraquídeo	55
Capítulo 2. Resonancia magnética en la esclerosis múltiple	58
Capítulo 3. Tomografía de coherencia óptica y potenciales evocados	103
Capítulo 4. Criterios diagnósticos	110
Capítulo 5. Diagnóstico diferencial	115
BLOQUE 6. ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN	129
BLOQUE 7. FACTORES PRONÓSTICOS Y BIOMARCADORES	139
Capítulo 1. Factores pronósticos	141
Capítulo 2. Biomarcadores en esclerosis múltiple	145
BLOQUE 8. TRATAMIENTO	151
Capítulo 1. Tratamiento de los brotes	153
<i>Fármacos modificadores de la enfermedad</i>	
Capítulo 2. Interferones	156
Capítulo 3. Acetato de glatiramer	156
Capítulo 4. Natalizumab	158
Capítulo 5. Fingolimod	160
Capítulo 6. Teriflunomida	161
Capítulo 7. Dimetilfumarato	163
Capítulo 8. Alemtuzumab	166
Capítulo 9. Cladribina	167

Capítulo 10. Ocrelizumab.....	169
Capítulo 11. Siponimod.....	173
Capítulo 12. Ozanimod.....	175
Capítulo 13. Ponesimod.....	178
Capítulo 14. Ofatumumab.....	180
Capítulo 15. Diroximetil fumarato.....	181
Capítulo 16. Otros tratamientos.....	183
Capítulo 17. Consideraciones de tratamiento.....	185
Capítulo 18. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	188
Capítulo 19. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple.....	191

BLOQUE 9. ESPECTRO DE NMO..... 209

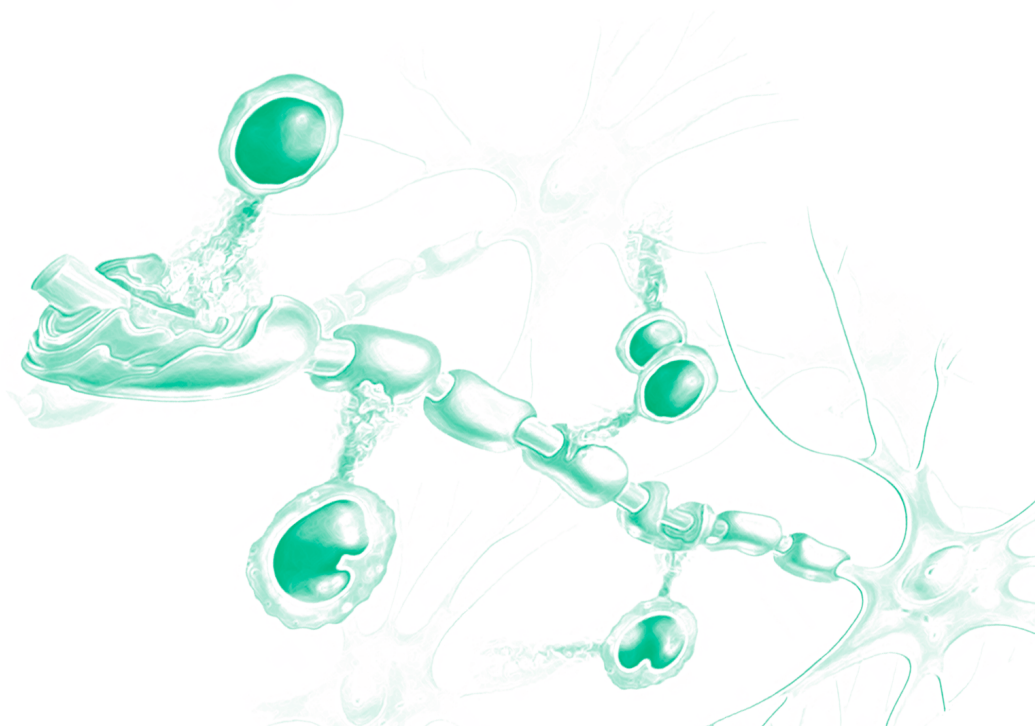
Capítulo 1. Inmunopatogenia.....	211
Capítulo 2. Diagnóstico del espectro NMO.....	214
Capítulo 3. Tratamiento.....	218

BLOQUE 10. MOGAD..... 225

Capítulo 1. Patogenia y diagnóstico de MOGAD.....	227
Capítulo 2. Tratamiento de MOGAD.....	231

BLOQUE 11. PROBLEMAS MÉDICO-SOCIALES Y LEGALES DE LA EM Y EL ESPECTRO NMO..... 237

Capítulo 1. Introducción.....	239
Capítulo 2. Derechos del paciente con EM.....	240
Capítulo 3. Relación médico-paciente, con los familiares y las asociaciones.....	245



HISTORIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 50 AÑOS



Óscar Fernández y Fernández



DESDE LA CONCEPTUALIZACIÓN DE LA ESCLEROSIS EN PLACAS A LOS AÑOS SETENTA (1868-1970)

J. M. Charcot definió, por sus características clínico-patológicas, una nueva entidad nosológica denominada esclerosis en placas hace 154 años, nombre con el que aún se conoce esta enfermedad en la bibliografía francesa y que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. Los autores ingleses la denominaron esclerosis diseminada, aludiendo a la diseminación de las lesiones en el sistema nervioso central (SNC) y, posteriormente, los autores norteamericanos la llamaron esclerosis múltiple (EM), siendo esta última denominación la más empleada en la bibliografía¹. En España, la especialidad de Neurología no existía como tal en este periodo analizado, pero sí había médicos con formación neurológica francesa o alemana que conocían bien la esclerosis múltiple, pero eran los menos, de forma que la enfermedad constituía lo que se llamaba un “cajón de sastre”, que se refería a que, cuando no se sabía qué diagnóstico aplicar a un caso concreto, pudiera bien tratarse de un caso de esclerosis múltiple. Es en los años 70 cuando, a la vez que se configuraba la especialidad de Neurología, se iniciaba el conocimiento de la esclerosis múltiple en nuestro país.

DESDE LOS AÑOS 70 HASTA LA CREACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO EN ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA (1970-1985)

En este periodo, las comunicaciones orales o pósteres específicos sobre esclerosis múltiple que se iban presentando en las reuniones anuales de la Sociedad Española de Neurología (SEN) fueron escasos, de 1 a 4 por año e, igualmente, las publicaciones indexadas tampoco fueron numerosas, con 19 artículos referenciados en esos años. Sin embargo, puede decirse que hubo un incremento lento pero gradual en el número de comunicaciones en la reunión anual de la SEN y en las publicaciones, lo que revela el interés creciente que la esclerosis múltiple fue suscitando entre los neurólogos españoles².

DESDE LA CREACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO EN ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA HASTA LA ACTUALIDAD (1986-2022)

El Grupo de Trabajo en Enfermedades Desmielinizantes de la SEN se constituyó en 1986. Desde ese año, la reunión anual de la SEN cuenta con una reunión específica del grupo, con un programa específico y participación de neurólogos españoles y extranjeros. Destaca la elaboración de la *Guía oficial de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple* en las ediciones de los años 1998, 2003, 2007 y 2014. Otro hito, fue la organización, desde el grupo, del VIII Congreso del European Committee for



Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) en Barcelona en 1992. Muy importante también ha sido la realización anual del Curso de Formación en Enfermedades Desmielinizantes para Residentes de Neurología desde 1999, en distintas sedes. Igualmente, desde 2005 se han instituido los premios científicos de la SEN en esclerosis múltiple, muy motivadores, que reconocen la labor científica realizada por numerosos neurólogos en nuestro país. En las juntas directivas del grupo han participado decenas de neurólogos, que han ido consiguiendo un mayor conocimiento de la esclerosis múltiple en la SEN y en la sociedad en general, así como colaborar a un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico, con un impacto muy positivo en la calidad de la asistencia de los pacientes^{2,3}.

LA RED ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM) se crea dentro del programa Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) del Instituto de Salud Carlos III en 2007. Los objetivos son fomentar la colaboración entre los grupos de investigación de España y promover que se compartan los recursos disponibles para los diferentes centros y para el Sistema Nacional de Salud, como bases de datos clínicos y muestras (biobancos), que permitan la realización de estudios científicos de gran calidad y relevancia, así como la formación de investigadores en el conocimiento de la esclerosis múltiple para mejorar las terapias y la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. La actual REEM está formada por 21 grupos de investigación y 23 grupos clínicos colaboradores asociados de 11 comunidades autónomas. Estos grupos centran su investigación en los mecanismos fisiopatológicos de la esclerosis múltiple, en el estudio de las diferentes formas de la enfermedad, en la búsqueda de moléculas implicadas en neurodegeneración, neuroregeneración y remielinización, en el desarrollo de nuevas terapias y en la búsqueda de biomarcadores que permitan desarrollar una medicina personalizada en la esclerosis múltiple y en la neuromielitis óptica^{2,3}. El impulso de la investigación ha sido notabilísimo, pasándose de 5-10 publicaciones/año en la década de los 90 a 427 publicaciones en el año 2021, con un total 3238 publicaciones indexadas en PubMed desde 1953; las últimas dos décadas han sido las más productivas^{3,4}.

LOS CENTROS, SERVICIOS Y UNIDADES DE REFERENCIA

Los Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud tienen como objeto garantizar la equidad en el acceso a una atención sanitaria de calidad, segura y eficiente a las personas con patologías que, por sus características, precisan de cuidados de elevado nivel de especialización, que requieren concentrar los casos que hay que tratar en un número reducido de centros, por tratarse de patologías de alta complejidad. En 2012 se crean dentro del Área de Neurociencias

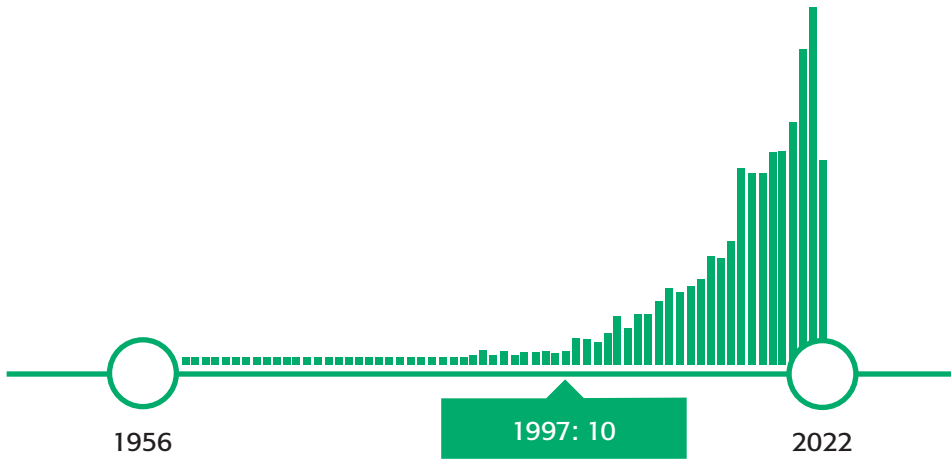


Figura 1. Publicaciones españolas en esclerosis múltiple indexadas en PubMed.

(Neurología, Neurofisiología Clínica y Neurocirugía) los CSUR de esclerosis múltiple, 12 inicialmente, distribuidos en 8 comunidades autónomas. Han contribuido a establecer estándares y un programa de calidad que permite comparar los resultados de la asistencia de forma real⁵.

COLABORACIÓN CON ASOCIACIONES/FUNDACIONES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La relación de la SEN y en particular del Grupo de Trabajo en Enfermedades Desmielinizantes, ha sido constante con las Asociaciones/Fundaciones de pacientes, desde los primeros años 90, habiendo colaborado en los comités asesores de estas organizaciones y estableciendo con ellas líneas de apoyo en asistencia, investigación, formación y difusión, a nivel nacional e internacional y que se han revelado como muy útiles y continúan ampliándose en la actualidad².

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple ha pasado en 50 años de ser casi una “rareza” a ser una enfermedad muy reconocida por los clínicos y el público en general en España y se ha avanzado enormemente en los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos; avances que han conllevado un mucho mejor diagnóstico y pronóstico para los pacientes y que permiten entrever una solución muy favorable, sino para todos, para una gran proporción de los pacientes en un periodo de tiempo relativamente corto. La SEN y su grupo de trabajo en esta enfermedad han tenido, sin duda, un papel notable en esta evolución.



Bibliografía

1. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. 2.^a ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2005.
2. Fernández O, Izquierdo G (eds.). 50 años de historia de la esclerosis múltiple en España. Barcelona: Ambos Marketing Services; 2021.
3. De la Morena AB (coord.). Plan Estratégico Nacional para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas II (PENTIEN II). Madrid: Ediciones SEN; 2016.
4. National Library of Medicine [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
5. Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud. En: Ministerio de Sanidad [Internet]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>

¿HACIA DÓNDE VAMOS EN EL FUTURO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

2

Xavier Montalbán Gairín



En el futuro tendremos una prevalencia de esclerosis múltiple (EM) que irá aumentando de forma paulatina, en parte por un aumento real de la incidencia y en parte debido a una mayor y mejor capacidad diagnóstica, gracias al refinamiento de los criterios diagnósticos que se irá produciendo, más sensibles e igualmente específicos. En cualquier caso, será muy difícil conseguir evidencia de primerísima calidad para demostrar que un test es mejor que otro para diagnosticar la enfermedad. La utilización de los tratamientos, aliviando en gran medida al paciente de presentar nuevos brotes y, por consiguiente, la dificultad para conseguir un desenlace claro, serán limitaciones de primerísima magnitud para los puristas metodológicos que podrían desembocar en parálisis e inmovilismo. ¿Cómo vamos a utilizar un segundo brote o nuevas lesiones en T2 para confirmar que estamos ante una EM si lo que hoy día pretendemos es tratar a nuestros pacientes de forma precoz y, probablemente, con fármacos de alta eficacia (la evidencia a este respecto empieza a ser abrumadora) y conseguir que no exista actividad clínica ni radiológica? Asimismo, el tiempo de seguimiento suficientemente prolongado es esencial para permitir la aparición de un nuevo brote. Estos dos factores, la disminución de eventos y el escaso periodo de seguimiento, pueden producir de forma artefactual una disminución de la especificidad y podrían descartarse elementos que, realmente, sí tienen valor diagnóstico. En la próxima revisión de los criterios diagnósticos, podríamos especular que desaparecerá el concepto de diseminación en tiempo como elemento esencial (de hecho, en los criterios diagnósticos de 2017 ya ha sido superado por la presencia de diseminación en espacio más la existencia de bandas oligoclonales (BO) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)¹, se incluirá la vía óptica como topografía característica, lo que parece una obviedad desde un punto de vista académico, ya que la afectación del nervio óptico se produce, como primer episodio clínico, en un tercio de los pacientes y en la práctica totalidad de ellos a lo largo de su evolución, pero no desde un punto de vista metodológico: ¿cómo mediremos la afectación del nervio óptico, con tomografía óptica de coherencia (OCT), potenciales evocados (PE), resonancia magnética (RM), con cualquiera de ellos o con una combinación de varios de ellos? De nuevo, el análisis estadístico, más o menos bien intencionado, nos permitirá llegar a determinadas conclusiones.

También parece plausible que la EM deje de ser considerada como exclusivamente de diagnóstico clínico. Aunque todavía algunos neurólogos, algunos relativamente jóvenes, se rasgan las vestiduras cuando se plantea que el diagnóstico de EM requiera fundamentalmente de unas determinadas alteraciones radiológicas aún en ausencia de clínica, ¿quién es capaz, actualmente, de diagnosticar una EM con una RM normal? En la clínica vemos con cierta frecuencia pacientes con un síndrome radiológico aislado (RIS), es decir, pacientes con una RM sugestiva de enfermedad desmielinizante, pero sin clínica sugestiva de EM. La RM con imágenes sugestivas, en las topografías características, probablemente con signos de actividad (algunas lesiones que captan contraste y otras no o evidencia de nuevas lesiones en T2) y quizá con el aderezo de las BO, debería ser suficiente para el diagnóstico de EM con



la misma solidez, o incluso más, que pacientes con síntomas sensitivos o visuales abigarrados que finalmente se clasifican como brotes. El concepto de RIS, la necesidad o no de síntomas sugestivos para el diagnóstico, se complica todavía más con la aparición del concepto de fase prodrómica de la EM², con síntomas que podrían en un futuro ser considerados como característicos de la enfermedad si la RM es concluyente. El primer ensayo en paciente con RIS acaba de ser presentado en la reunión ECTRIMS 2022³, observándose una importante disminución de pacientes con brotes de la enfermedad. Es decir, en otras palabras, ¿quién, ante un paciente con una RM sugestiva de EM, con BO en LCR y con lesiones activas se atrevería a decir que el paciente no tiene una EM y a negarle tratamiento? Yo no.

Teniendo en mente la fase prodrómica de la enfermedad y la presencia de factores que eventualmente aumentan la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad, como el tabaquismo, los niveles bajos de vitamina D, la obesidad, otras comorbilidades y otros menos claros como los traumatismos craneoencefálicos o el exceso de sal en la dieta, es previsible la aparición de guías clínicas dedicadas a la prevención de la enfermedad en familiares de pacientes con EM.

Algunos fármacos que estamos utilizando en la actualidad desaparecerán, por no ofrecer claras ventajas sobre otros existentes, y la utilización de fármacos de alta y muy alta eficacia será la norma en un porcentaje nada despreciable de pacientes ya desde el principio de la enfermedad. Cualquiera de los factores de mal pronóstico será tenido en cuenta para iniciar tratamientos de alta y muy alta eficacia. Un grupo relevante de pacientes quizá se registrará por otros parámetros, por ejemplo, las mujeres en edad gestacional, y en ellos el concepto de alta eficacia también se aplicará, pero de forma quizá menos rígida. Este comentario, como todos, claro está, podría ser debatido en un sentido u otro.

En estos momentos se están llevando a cabo un esfuerzo colosal en el estudio de una clase de moléculas, los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi)^{4,5}. Como mínimo 4 diferentes moléculas están siendo probadas en ensayos fases 3 en pacientes con EM en forma de brotes y en pacientes con formas progresivas. Alguno de los ensayos es realmente atrevido, ya que se compara con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 uno de los fármacos más potentes en la actualidad para el tratamiento de la EM. Si la apuesta tiene éxito y los resultados acompañan las expectativas, estaremos ante una nueva clase de molécula que podrá ser utilizada en una gran variedad de situaciones clínicas. Si el resultado es negativo, deberemos esperar años para experimentar una expectación semejante ante una nueva molécula.

Empezaremos a observar y realizar ensayos en combinación con fármacos neuroprotectores que, sin embargo, tienen una cierta actividad antiinflamatoria. Con fortuna asistiremos a la consolidación de biomarcadores biológicos⁶ y radiológicos que puedan ser utilizados como objetivos primarios en ensayos fase 2 de las formas progresivas.

Asistiremos a un cambio de paradigma en la conceptualización de los mecanismos de la enfermedad, algunos abogarán por la presencia de neurodegeneración desde el principio de la enfermedad, aún en contra de la evidencia; otros, en cambio, argumentarán que no todos los pacientes desarrollarán una fase progresiva de la enfermedad, aún en contra de la evidencia, y que el envejecimiento es un elemento que explica procesos y a la vez confunde desenlaces.

En cualquier caso, creo que el extraordinario desarrollo que hemos tenido la suerte de vivir directamente durante 25 años y que ha redundado en el beneficio de los pacientes con EM no cejará y que los próximos años conducirán a una mejora todavía mayor del pronóstico de la EM. Ojalá otras áreas de la neurociencia puedan experimentar un desarrollo semejante.



Bibliografía

1. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73.
2. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol.* 2021 Aug;17(8):515-21.
3. Okuda DT, Kantarci O, Lebrun-Fréney C, et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol.* 2022 Nov 18.
4. Montalbán X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2019 Jun 20;380(25):2406-17.
5. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):729-38.
6. Barro C, Healy BC, Liu Y, et al. Serum GFAP and NfL Levels Differentiate Subsequent Progression and Disease Activity in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Nov 14;10(1):e200052.

ASPECTOS BÁSICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3



CAPÍTULO 1.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Miguel Ángel Llaneza González

La EM es una enfermedad autoinmune crónica que causa desmielinización y neurodegeneración en el SNC. Afecta principalmente a individuos de entre 20 y 40 años y es la principal causa de discapacidad no traumática entre los adultos jóvenes del mundo occidental¹.

La EM es una enfermedad compleja, de origen desconocido, clásicamente considerada como el resultado de la interacción de uno o varios factores ambientales que actuarían en las primeras etapas de la vida sobre personas predispuestas desde el punto de vista genético, que generan una activación anómala del sistema inmune que a su vez reaccionaría contra componentes del SNC y producen inflamación de la mielina y degeneración axonal-neuronal, en un proceso que se mantendría a lo largo del tiempo².

Entre estos factores ambientales se encuentran la vitamina D y la exposición solar, el hábito tabáquico, algunos virus, la obesidad, el consumo de sal y la microbiota intestinal y el efecto que a través de ella tendría la dieta en el posible desencadenamiento y la evolución de la enfermedad³.

A lo largo de los años, han sido muchos los virus que se han estudiado en relación con la esclerosis múltiple y los que más evidencias han acumulado, no solo como posibles agentes desencadenantes, sino también en relación con la posterior evolución de la enfermedad, son el virus de Epstein-Barr (VEB)⁴, el herpesvirus humano 6⁵ y los retrovirus endógenos humanos⁶. Con respecto al citomegalovirus existe una gran controversia, ya que se acumulan los estudios que lo asocian tanto con un mayor como con un menor riesgo de la enfermedad⁷.

Según datos publicados en 2020⁸, se estima que hay 2,8 millones de personas con EM en todo el mundo, frente a los 2,3 millones notificados en 2013, lo que supone que 1 de cada 3000 personas tiene EM y, en los países con prevalencias más altas, esta cifra se incrementa hasta 1 de cada 300 personas. Aunque el número de personas con EM ha aumentado de manera evidente en estos últimos 7 años, el sexo y la edad en el momento del diagnóstico siguen siendo similares a los observados en 2013, al igual que la distribución regional en todo el mundo. La prevalencia mundial de 2020 es de 35,9 casos por cada 100 000 personas y se evidencia que está aumentado en todas las regiones del mundo desde 2013 (únicamente el 14% de los



países con datos epidemiológicos disponibles tanto en 2013 como en 2020 informaron una prevalencia estable o decreciente). Globalmente, las mujeres tienen el doble de probabilidades de tener EM que los hombres, hallazgo consistente con datos publicados en décadas previas, mientras que la relación mujer:hombre llega incluso a 4:1 en algunos países y en otros esta proporción se ha duplicado desde 2013.

Así pues, en los últimos años estamos asistiendo a un incremento evidente de las cifras de prevalencia de la enfermedad, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Figura 1), justificado, al menos en parte, por los avances tecnológicos, la revisión de los criterios de diagnóstico y un mejor acceso a la atención médica especializada, lo que ha permitido aumentar el reconocimiento y diagnóstico de los casos, así como por la disponibilidad de medicamentos modificadores de la historia natural de la EM, con el consiguiente incremento en la esperanza de vida de los pacientes⁹.

Por el contrario, las tendencias evolutivas en las tasas de incidencia de la EM a lo largo del tiempo son menos claras, aunque la variación en la incidencia de la EM según la región geográfica está bien descrita y, por lo general, es mayor a mayor distancia del ecuador¹⁰. La existencia de este gradiente de riesgo relacionado con la latitud se acepta como un hito de la cultura científica de la esclerosis múltiple y se interpreta como el efecto del trasfondo genético o como la consecuencia de los factores medioambientales. Sin embargo, recientes observaciones epidemiológicas en varios países europeos no se ajustan a la teoría de la latitud, si no que sugieren que la variabilidad en el riesgo de EM es un fenómeno más complejo, caracterizado por variaciones intrarregionales significativas, a menudo inesperadas. De hecho, la

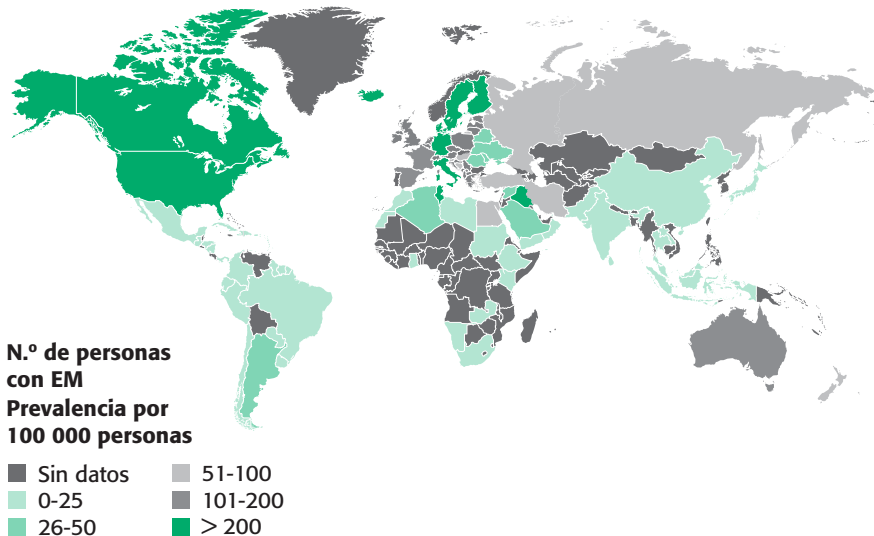


Figura 1. Mapa que muestra la variación geográfica en la prevalencia de la EM (MS ATLAS 2020).

dispersión global de la prevalencia de la EM (que oscila entre 5,2 y 335) y la incidencia (que oscila entre 0,5 y 20) es en gran medida independiente de la latitud¹¹. Sin embargo, a pesar de las repetidas indicaciones para reconsiderar el efecto de la latitud, el atlas mundial de la EM aún representa la distribución mundial desigual de la enfermedad como un fenómeno relacionado con la latitud.

La expansión de la investigación sobre la EM ha generado una gran cantidad de datos epidemiológicos, lo que permite realizar un seguimiento de los cambios en la incidencia de la enfermedad y los resultados esperados a lo largo del tiempo. Los datos notificados en 2020 arrojan una tasa de incidencia agrupada en los 75 países que aportaron datos para elaborar el atlas mundial de la EM de 2,1 casos por 100 000 personas/año⁸. En general, los datos parecen indicar que, con el paso del tiempo, la incidencia de la EM ha aumentado y que el curso de la EM remitente-recurrente se ha vuelto más leve, aspecto este último probablemente relacionado con el diagnóstico precoz y la inclusión de formas “benignas” de la enfermedad, el uso de terapias modificadoras de la historia natural y los cambios en el estilo de vida de las personas¹². Varios estudios longitudinales realizados durante las últimas décadas han mostrado un aumento en la incidencia de la EM y estas tendencias se han replicado en diferentes regiones de todo el mundo. Sin embargo, este aparente aumento en la incidencia de la EM no se ha observado en todos los estudios e incluso en algunos análisis epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia se ha mantenido estable o incluso ha disminuido durante periodos prolongados. La comparación de los resultados de los estudios de incidencia de EM revela hallazgos dispares, pero una tendencia ascendente dominante (Figura 2). Sin embargo, la combinación de los datos de estos estudios sugiere que la incidencia alcanzó su punto máximo alrededor del año 2000 (Figura 3), lo que podría indicar que las estimaciones en los estudios que se han realizado desde entonces están cerca de un techo hipotético definido por la incidencia real¹³.

Además, los estudios que notificaron cambios en la tasa de incidencia de EM a lo largo del tiempo estaban limitados por realizarse en determinadas regiones mundiales y por la proporción de la población mundial cubierta y, aunque según el número de estudios, el patrón predominante es el de aumento de la incidencia de EM, en los estudios en los que se utilizó una definición de caso coherente durante toda la duración del estudio y con una alta cobertura de población, no se evidenció un patrón predominante de incidencia de EM⁹. También es importante señalar que la mayoría de los estudios sobre la incidencia de la EM se han centrado exclusivamente en las formas recurrentes-remitentes y que se han realizado pocos para investigar la incidencia de la EM progresiva primaria, fenotipo que parece mantenerse estable o estar disminuyendo¹⁴. Podemos concluir afirmando que al menos una parte del aumento en la incidencia se puede atribuir a una mayor conciencia pública respecto a la enfermedad, una mejor atención médica, más especialistas en EM y dispositivos de resonancia magnética, así como a criterios de diagnóstico cambiantes. Comprender las razones de la variación epidemiológica de la EM es importante y proporciona información sobre los factores que influyen en el desarrollo y la progresión de la enfermedad para así realizar un adecuado manejo clínico.

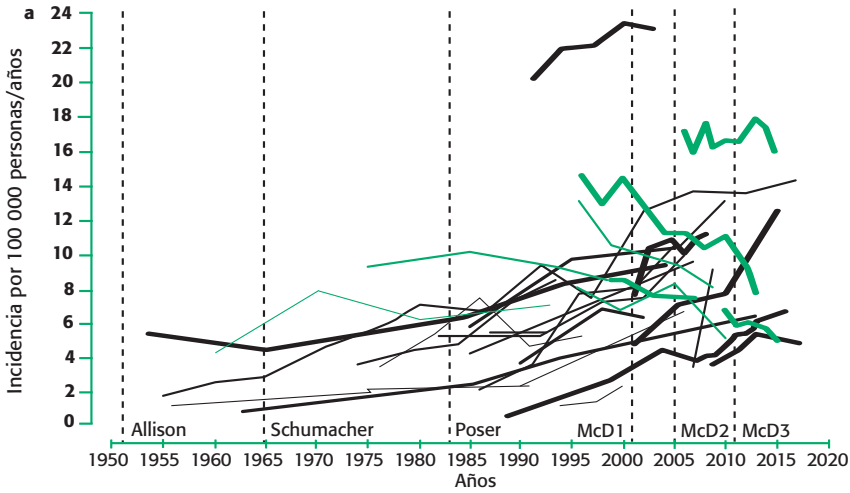


Figura 2. Resultados de estudios que muestran la incidencia cambiante de la EM a lo largo del tiempo. Cada línea representa los resultados de encuestas repetidas en la misma población. El grosor de las líneas es proporcional a la raíz cuadrada del número de pacientes en la población. Las líneas azules representan encuestas que demostraron un aumento en la incidencia. Las líneas rojas representan encuestas que demostraron una incidencia estable o decreciente. Las líneas discontinuas verticales indican los años de publicación de los diferentes criterios diagnósticos. Es probable que haya un retraso entre la publicación de estos criterios y su implementación en los estudios individuales.

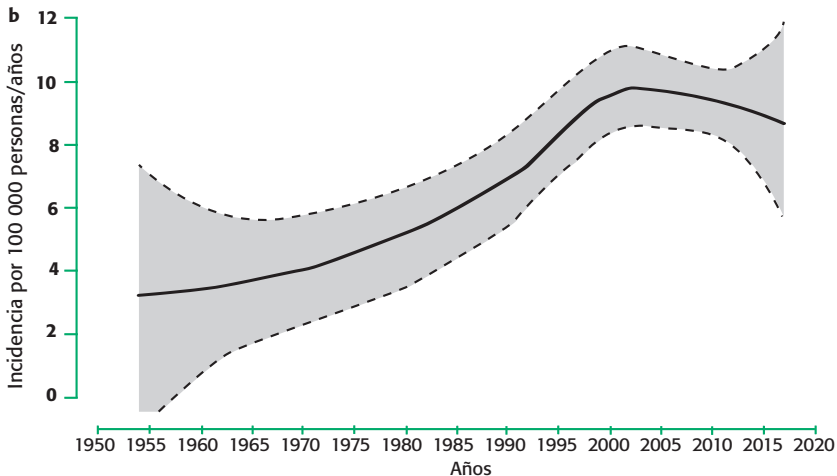


Figura 3. Curva de diagrama de dispersión estimada localmente y basada en los datos de la Figura 2. La curva indica un marcado aumento en la incidencia de EM durante la segunda mitad del siglo XX, seguido de un periodo de incidencia estable después del año 2000, con una disminución aparente pero no significativa de la incidencia. El área sombreada indica intervalos de confianza del 95%.

CAPÍTULO 2.

FACTORES GENÉTICOS

Manuel Comabella López

Estudios epidemiológicos sugieren que la predisposición a la EM está determinada genéticamente. La enfermedad presenta agregación familiar, de tal forma que un familiar cercano de una persona con EM tiene mayor riesgo de tener la enfermedad en comparación con la población general. En epidemiología se emplea el término “riesgo de recurrencia” para indicar la posibilidad de que otro familiar desarrolle EM si hay un miembro afectado. Se sabe que dicho riesgo varía en función de la proporción de genes que comparten los individuos. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en gemelos homocigotos o idénticos, que comparten el 100% de los genes, es del 30%, es decir, si uno de los gemelos desarrolla EM, la probabilidad a lo largo de la vida de que el otro gemelo también desarrolle la enfermedad es del 30%. En gemelos dicigotos o no idénticos, que comparten el 50% de los genes, el riesgo de recurrencia se reduce al 5%, y va disminuyendo progresivamente hasta el 0,5% en familiares de primer, segundo o tercer grado, según el porcentaje de genes compartidos.

Hoy día sabemos que el componente genético de la EM es poligénico, es decir, encontramos varios genes, en un número indeterminado, y cada uno de estos genes contribuye con un riesgo diferente, habitualmente bajo o moderado, en el desarrollo de la enfermedad. La búsqueda de los genes que forman parte del componente genético de la enfermedad siguió durante muchos años un camino poco productivo. En 1996 y comienzos de 1997, varios estudios de ligamiento llevados a cabo en un gran número de familias con varios miembros afectados de EM concluyeron que no existía un gen predominante como causa de la enfermedad, y que el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) era la única región cromosómica que se encontraba presente en todos los estudios. En particular, los portadores del haplotipo *HLA-DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02* tienen un mayor riesgo de desarrollar EM, con un riesgo relativo aproximadamente 3 veces superior al de la población general. Numerosos estudios de asociación llevados a cabo posteriormente en genes candidatos localizados fuera de la región del HLA resultaron infructuosos y aportaron, por lo general, poco en la caracterización del componente genético de la EM. En la última década, dos factores marcaron un punto de inflexión en la genética de la EM. Uno de estos factores fue la creación de consorcios internacionales que permitieron estudios genéticos conjuntos con un número muy elevado de pacientes con la enfermedad. El otro factor fue el desarrollo de nuevas tecnologías de genotipado a gran escala, como por ejemplo los *microarrays* de polimorfismos de un



solo nucleótido (SNP), que ha permitido un avance indiscutible en la identificación de genes fuera de la región del HLA asociados de forma sólida con la EM. Es sin duda la época GWAS (del inglés *genome-wide association studies*, estudios de asociación de genoma completo) la que ha revolucionado la genética no solo de la EM, sino también de otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes de tipo 1, o colitis ulcerosa, y ha permitido identificar en muchos casos genes de susceptibilidad compartidos por varias enfermedades autoinmunes.

Tres grandes estudios llevados a cabo por un consorcio internacional de genética de la EM (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium [IMSGC]) permiten resumir lo que sabemos hoy día sobre el componente genético de la enfermedad. En 2011 se publicaron los datos de un GWAS realizado en muestras de ADN de 9772 pacientes con EM y 17 376 controles sanos¹⁵. Este estudio permitió la identificación de 57 genes asociados con la EM y localizados fuera de la región del HLA, de los cuales 29 genes correspondieron a nuevas asociaciones con la enfermedad y los restantes ya se conocían de estudios previos. Es importante mencionar que la mayoría de los genes que se encontraron asociados con la EM están relacionados con el sistema inmunitario, y los estudios de vías celulares muestran que muchos de estos genes influyen en la diferenciación de los linfocitos T helper en los diferentes fenotipos celulares con funciones patogénicas o reguladoras. En un estudio posterior en el que se empleó un chip customizado (Immuno-chip) se analizaron un total de 161 311 variantes genéticas en 14 498 pacientes con EM y 24 091 controles sanos¹⁶. En una segunda fase de este mismo estudio se replicaron los hallazgos en 14 802 pacientes con EM y 26 703 controles sanos utilizando datos previos disponibles de GWAS. Este estudio permitió elevar a 110 el número de genes fuera del HLA asociados con la enfermedad. Finalmente, en un estudio reciente que correspondió a un metaanálisis de GWAS previos en EM, el número de genes fuera del HLA asociados con la enfermedad ascendió a un total de 200¹⁷.

Como conclusión de lo que se conoce actualmente del componente genético de la EM podemos decir que: 1) la mayoría de los genes que se han encontrado asociados con la enfermedad están relacionados con el sistema inmunitario, y muy pocos con el órgano diana de la enfermedad, el SNC, hallazgo que otorga al sistema inmunitario un papel primordial en el riesgo genético de la EM; 2) se conocen las variantes genéticas asociadas con la EM, de las cuales tan solo el 3% se encuentran en regiones del gen codificantes, pero para la mayoría de los genes se desconocen las variantes genéticas causales, así como las consecuencias funcionales de dichas variantes genéticas; 3) se conocen los genes de susceptibilidad, es decir, los genes que confieren un mayor riesgo de desarrollar EM, pero existe un gran desconocimiento de los modificadores genéticos, es decir, las variantes genéticas presentes en un paciente con EM que influyen en la actividad o en la progresión de la enfermedad; 4) se conocen las variantes genéticas comunes asociadas con la enfermedad, pero parte del componente genético de la EM viene determinado por variantes genéticas raras, que están presentes en la población con una frecuencia inferior al 1%, la gran mayoría de las cuales se desconocen también en la actualidad.

La EM es además una enfermedad multifactorial, es decir, el componente poligénico descrito anteriormente va a interaccionar con los factores ambientales para desarrollar la enfermedad. Entre los factores ambientales que se sabe que interaccionan con los factores genéticos encontramos el tabaquismo, la infección por VEB, y la obesidad en la adolescencia. Por el contrario, los niveles de vitamina D y la exposición solar no parecen interaccionar con los factores genéticos¹⁸. Como ilustración de la interacción genes y ambiente, se ha visto por ejemplo que en los no fumadores, la presencia de dos factores de riesgo genéticos (positividad para el alelo de riesgo *HLA-DRB1*15:01* y negatividad para el alelo *HLA-A*02*, que es protector) aumenta el riesgo de EM en 4 en comparación con los no fumadores negativos para el *HLA-DRB1*15:01* y positivos para el *HLA-A*02*, mientras que en los fumadores la presencia de estos dos factores genéticos incrementa el riesgo de EM a 13,5¹⁹.

CAPÍTULO 3.

PATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Juan Antonio García Merino

En la actualidad se considera que la EM es una enfermedad desmielinizante de carácter autoinmune con un componente neurodegenerativo caracterizado por diferentes grados de daño axonal, presentes desde las etapas más tempranas. La enfermedad ocurre en personas genéticamente susceptibles y contribuyen a su desarrollo diversos factores ambientales. En la Figura 4 se esquematiza la patogenia de la enfermedad. Por mecanismos complejos, se altera la tolerancia inmunológica y se facilita la generación de células autorreactivas que migran al SNC, donde inician una reacción inflamatoria que implica células T CD8+, macrófagos, citocinas, anticuerpos y otros mediadores inflamatorios con participación asimismo de células gliales. La lesión tiende a repararse, pero se produce diseminación epitópica y termina produciéndose una perpetuación del fenómeno.

Si bien algunos mecanismos patogénicos están bien caracterizados, quedan dudas sobre varios de esos mecanismos y en particular sobre cómo se origina la EM. Una cuestión básica es si se trata de una enfermedad primariamente autoinmune, o bien si los aspectos degenerativos serían el contribuyente primordial. La idea de EM como primariamente autoinmune entra dentro del modelo considerado *outside-in*, es decir un ataque inmunológico originado en la periferia contra la mielina, con daño axonal secundario. Por el contrario, el modelo *inside-out* plantea que el inicio correspondería a una axonopatía u oligodendropatía primaria con respuesta inflamatoria desmielinizante secundaria²⁰.

El peso de la evidencia, que es abrumadora, indica que el sistema inmunológico (SI) está alterado en los pacientes, con una disminución de la tolerancia, la autorreactividad celular y una desviación hacia un perfil proinflamatorio, evidente frente a controles sanos. Hay muchas razones que avalan el papel fundamental del SI: los numerosos estudios de rastreo genético efectuados han señalado un elevado número de polimorfismos que afectan fundamentalmente al funcionamiento del SI, pero no se ha descrito asociación con variantes genéticas que impliquen la estructura del SNC, que está densamente infiltrado por células del SI adaptativo y del SI innato, junto con anticuerpos, citocinas y factores inflamatorios. Las anomalías de las inmunoglobulinas son un rasgo que ocurre en más del 90% de pacientes. Además, todos los tratamientos aprobados modifican de una manera u otra el funcionamiento del SI. La inflamación está presente en todos los pacientes, incluidas las fases tardías.

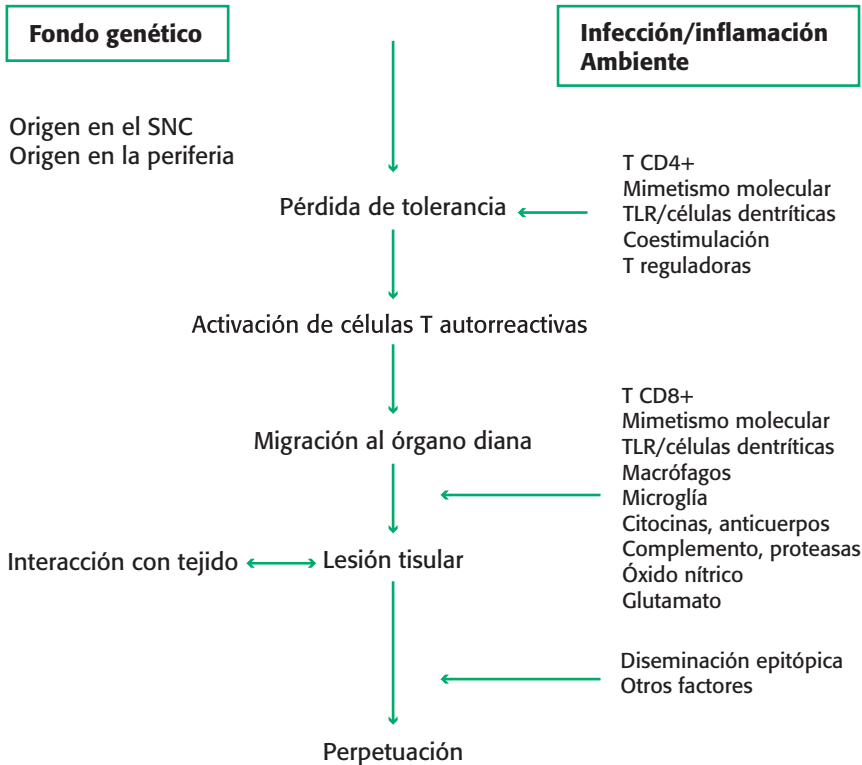


Figura 4. Esquema patogénico de la EM.

El componente degenerativo es el rasgo característico de las fases progresivas primarias o secundarias. Tiene una base de pérdida neuroaxonal creciente y ocurre desde el inicio, con brotes y remisiones, aunque no sea entonces evidente. Actualmente se han acuñado los términos *progression independent of relapsing activity* (PIRA) y progresión silenciosa (*silent progression*, SIP)^{21,22} para definir la merma neurológica que continúa entre brotes y que se ha mostrado en detalle en ensayos clínicos. Son muchos los factores que parecen implicados en la patogenia de la progresión, como la pérdida del soporte trófico que ejerce la mielina en los axones, la degeneración axonal retrógrada y anterógrada, la exposición de los axones desnudos a un medio inflamatorio, la alteración de canales iónicos en axones desmielinizados, el daño oxidativo y la disfunción mitocondrial, el fracaso de los oligodendrocitos para reparar las lesiones y, muy importante, la persistencia de la inflamación dentro del SNC; todo a lo largo de la enfermedad. Se ha llamado la atención sobre el papel patogénico de la inflamación “atrapada” dentro del SNC, en etapas en las que la permeabilidad de la barrera hema-toencefálica (BHE) se ha normalizado, lo que dificulta o impide el acceso de los medicamentos. Esa inflamación persistente probablemente desempeña un papel mayor en



la progresión²³. La senescencia del SI, presente a medida que la edad avanza, junto con el acúmulo de hierro en las lesiones y la propia senescencia acelerada del SI que se observa en la EM, son sin duda factores que contribuyen a la progresión²⁴.

La posibilidad de un inicio primariamente degenerativo se apoya en distintas observaciones, entre otras la demostración de daño axonal precoz sin desmielinización²⁵, la presencia en cerebros de pacientes de reducción difusa de la densidad mielínica y axonal sin evidencia de inflamación²⁰ o la demostración mediante resonancia magnética de daño microestructural en la sustancia blanca aparentemente normal²⁶ y, sobre todo, en un importante hecho clínico, ya mencionado, como es el incremento de discapacidad independiente de los brotes. Si bien la teoría *inside-out* cuenta con evidencias menos robustas que la contraria, es probable que no sean excluyentes. Quizá el papel atribuido a los virus en su desencadenamiento pueda servir de vínculo para aunar ambas posibilidades.

La idea de que esta enfermedad sea el resultado de una infección del SNC es muy antigua, y son numerosos los agentes, fundamentalmente virus, a los que se ha atribuido un papel etiológico. En los últimos años se han presentado evidencias sólidas que implican al EBV²⁷. Además de la contundencia de los datos epidemiológicos, es una hipótesis muy atractiva, porque se trata de un virus que puede permanecer de manera crónica en células B de memoria²⁸. La detección de un alto número de células B infectadas por VEB en lesiones de sustancia blanca y meninges²⁹ resultó ser un tema controvertido, al no reproducirse en otros estudios³⁰. Se ha documentado genoma viral también en microglía y astrocitos en una mayoría de pacientes con EM frente a controles³¹. Para algunos, los brotes podrían explicarse por la reactivación viral y el intento inmunológico para controlarla. Es un tema altamente sugerente, aunque no demostrado, porque explicaría el inicio de la enfermedad como una reacción frente a la infección de axones y mielina. Otros virus neurotropos, como el herpes humano tipo 6, han sido también implicados. Virus como el VEB podrían, además de un posible papel directo, activar retrovirus humanos (HERV) detectados en LCR, suero y células mononucleares de pacientes³². Modelos murinos de desmielinización experimental inducidos por virus han mostrado algunos de los mecanismos por los cuales virus como el de Theiler son capaces de inducir daño a mielina y axones³³.

Los factores ambientales podrían explicar parte de la discrepante concordancia de riesgo entre gemelos homocigóticos. Los relacionados con los virus, como se ha comentado, son sin duda los más importantes, pero varios factores se han estudiado en detalle, como los niveles de vitamina D, el tabaco o la obesidad en la adolescencia, entre otros¹⁸.

La detección de bajos niveles séricos de vitamina D es un hallazgo corriente en las consultas de EM. La latitud geográfica está relacionada con la exposición solar y la síntesis de vitamina D. Esta vitamina es un potente modulador de la respuesta

inmune, que facilita la acción de las células T reguladoras y promueve una respuesta de perfil Th2. Además de la evidencia epidemiológica que vincula la exposición a la luz ultravioleta (UV) y los niveles de vitamina D con riesgo de EM, se ha encontrado asociación de algunos polimorfismos genéticos relacionados con la vitamina D y la EM. Por otra parte, se ha descrito interacción *in vitro* de esta vitamina con el *HLA DRB1*15:01*, el gen que comporta mayor riesgo de EM.

El hábito de fumar está asociado a mayor riesgo de padecer EM. Este riesgo no depende de la nicotina, por lo que se relaciona con la irritación broncopulmonar del humo del tabaco, que afecta también a los fumadores pasivos. El hábito de fumar induce una respuesta de perfil proinflamatorio, con activación microglial, inducción de estrés oxidativo y disminución de células T reguladoras. Es interesante que también existe interacción entre el fumar y genes HLA asociados a EM como el *HLA DRB1*15:01*.

La obesidad en la adolescencia parece otro de los factores de riesgo para desarrollar EM. Esta situación se caracteriza por una inflamación de bajo grado que facilita la liberación de citocinas proinflamatorias y eleva los niveles de adipocinas, como la leptina, un mediador relacionado con citocinas proinflamatorias y disminución de células reguladoras. Por otra parte, se ha descrito interacción con genes HLA de riesgo para EM.

En los últimos años se ha estudiado extensamente el papel de la microbiota intestinal como regulador del SI. Se han publicado diversos estudios en EM, pero una revisión sistemática reciente no pudo demostrar diferencias entre pacientes y controles, si bien es un área abierta de investigación³⁴.

Como ocurre con otras enfermedades autoinmunes, en la EM quedan aún piezas fundamentales para entender en detalle su patogenia; entre ellas, lo concerniente al inicio del proceso que conduce a su desarrollo. En cualquier caso, la comprensión de los mecanismos inmunológicos y de los que causan daño estructural es fundamental para tratamientos que logren suprimir la inflamación y que retrasen o prevengan la neurodegeneración.



Bibliografía

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nature Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;43(4). 2
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;372(9648):P1502-17.
3. Adamczyk-Sowa M, Gębka-Kępińska B, Kępiński M. Multiple sclerosis - risk factors. *Wiad Lek*. 2020;73(12 cz 1):2677-82.
4. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Aug 5:1-14.
5. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol*. 2022 Feb 15;22(1):57.
6. Latifi T, Zebardast A, Marashi SM. The role of human endogenous retroviruses (HERVs) in Multiple Sclerosis and the plausible interplay between HERVs, Epstein-Barr virus infection, and vitamin D. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103318.
7. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology*. 2017 Sep 26;89(13):1330-7.
8. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS, 3rd Edition. Part 1: Mapping multiple sclerosis around the world, key epidemiology findings. 2020 sep [Internet]. Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
9. Lane J, Ng HS, Poyser C, et al. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103932.
10. Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Nov;90(11):1193-200.
11. Puthenparampil M, Perini P, Bergamaschi R, et al. Multiple sclerosis epidemiological trends in Italy highlight the environmental risk factors. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1817-24.
12. Beiki O, Frumentio P, Bottai M, et al. Changes in the Risk of Reaching Multiple Sclerosis Disability Milestones In Recent Decades: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Sweden. *JAMA Neurol*. 2019 Jun 1;76(6):665-71.
13. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):676-88.
14. Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, et al. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. *Mult Scler*. 2016 Jul;22(8):1071-9.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 10;476(7359):214-9.
16. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353-60.
17. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188.

18. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36.
19. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain*. 2011 Mar;134(Pt 3):653-64.
20. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, et al. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012 Jun 20;13(7):507-14. Erratum in: *Nat Rev Neurosci*. 2012 Aug;13(8):597.
21. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132-40.
22. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-66.
23. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019 Jan 10;9:3116.
24. Papadopoulos D, Magliozzi R, Mitsikostas DD, et al. Aging, Cellular Senescence, and Progressive Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Jun 30;14:178.
25. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):458-68.
26. De Santis S, Granberg T, Ouellette R, et al. Evidence of early microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis from multi-shell diffusion MRI. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101699.
27. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301.
28. Babcock GJ, Decker LL, Volk M, et al. EBV persistence in memory B cells in vivo. *Immunity*. 1998 Sep;9(3):395-404.
29. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007 Nov 26;204(12):2899-912.
30. Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, et al.; NeuroproMiSe EBV Working Group. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2772-86.
31. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, et al. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS One*. 2018 Feb 2;13(2):e0192109.
32. Meier UC, Cipian RC, Karimi A, et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021 Nov 1;12:757302.
33. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Mestre L, et al. Viral models of multiple sclerosis: neurodegeneration and demyelination in mice infected with Theiler's virus. *Prog Neurobiol*. 2013 Feb-Mar;101-102:46-64.
34. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101427.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. POBLACIONES ESPECIALES

4



CAPÍTULO 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

José María Óscar Prieto González
Delicias Muñoz García

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la EM fueron descritas por Charcot a mediados del siglo XIX y, desde entonces, se han descrito manifestaciones clínicas y diferentes formas evolutivas que traducen tanto la multiplicidad de la localización de las lesiones como los mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos durante su evolución¹⁻³. De forma práctica podemos hablar de dos formas clínicas fundamentales:

- ▶ Forma remitente recurrente o en brotes (EMRR).
- ▶ Forma progresiva primaria (EMPP).

Durante la evolución de la enfermedad, el paciente puede desarrollar un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes sobreimpuestos, en cuyo caso hablamos de forma secundaria progresiva (EMSP).

FORMA REMITENTE-RECURRENTE (EM-RR)

Afecta más a las mujeres en una proporción 3:1. Los pacientes padecen episodios de déficit neurológico de al menos 24 horas de duración que han de estar espaciados al menos 30 días (definición de brote). Pueden presentar un único síntoma (forma monofocal) o una combinación de varios (forma multifocal) y típicamente se desarrollan en horas o días. Prácticamente puede estar presente cualquier síntoma derivado de afectación focal del SNC, sola o en combinación¹⁻³. En la Tabla I representamos la frecuencia promedio de los síntomas más importantes al principio y durante su evolución.

FORMA PROGRESIVA PRIMARIA (EM-PP)

Afecta por igual a ambos sexos y generalmente se inicia por encima de los 40 años, con un déficit neurológico de evolución lenta durante al menos 1 año: paraparesia espástica progresiva (47%) y menos veces un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24%), síntomas sensitivos (15%) o neuropatía óptica (5%). Plantea un diagnóstico diferencial amplio¹⁻³.



Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad (síndrome desmielinizante aislado [SDA]) y durante su evolución

Síntomas	SDA (%)	En la evolución (%)
Visuales	50-53	100
Motores	40-45	85-95
Sensitivos	40-43	85-95
Cerebelosos	20-25	80-85
Esfinterianos	10-13	65-68
Cognitivos	5	40-43

Se han descrito otros síntomas que no suelen estar relacionados con una lesión focal específica: la fatiga (que puede empeorar con el calor), la espasticidad (la sufre más del 80% en algún momento de la enfermedad), la depresión (reactiva o como consecuencia de lesiones en el fascículo arcuato del hemisferio dominante), las alteraciones del sueño (despertares frecuentes y, menos veces, hipersomnia) y los síntomas paroxísticos (signo de Lhermitte, parestesias y neuralgia del trigémino, y menos veces ataxia y disartria paroxísticas, diplopía, prurito, discinesias y crisis tónicas). Las manifestaciones psiquiátricas en forma de alteraciones de la personalidad y trastornos psicóticos son raras¹⁻³.

Hay formas muy infrecuentes y agresivas de comienzo agudo o subagudo, con hipertensión intracraneal y alteraciones del nivel de conciencia o conducta: la forma pseudotumoral, la encefalomiелitis periaxial difusa (enfermedad de Schilder), la esclerosis concéntrica de Baló y la forma fulminante de Marburg. Todas ellas tienen mal pronóstico¹⁻³.

CAPÍTULO 2.

HISTORIA NATURAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Sergio Martínez Yélamos

La evolución de las personas con EM es altamente variable.

FRECUENCIA DE LOS BROTES

La frecuencia estimada de los brotes en pacientes no seleccionados con EMRR es de 0,4-0,6 brotes/año. Los brotes son más frecuentes al inicio de la enfermedad. Una mayor frecuencia de brotes durante los primeros años de la enfermedad se ha asociado a una evolución más precoz a fases progresivas.

DISCAPACIDAD GRAVE (EDSS $\geq$ 6)

Se estima que la mitad de los pacientes con EM alcanzan una discapacidad de $\geq$ 6 a los 26-28 años tras el inicio de los síntomas en la escala ampliada del estado de discapacidad en la esclerosis múltiple de Kurtzke (EDSS, *expanded disability status scale*), lo que equivale a una edad aproximada de 60 años⁴.

Los pacientes con formas primarias progresivas alcanzan una discapacidad grave antes (mediana actuarial: unos 6-21 años tras el inicio de los síntomas) que los pacientes con EMRR (mediana actuarial: unos 30 años tras el inicio de los síntomas).

La evolución de la discapacidad en la forma EMSP es superponible a la evolución de la discapacidad en las formas EMPP.

EVOLUCIÓN A FORMAS SECUNDARIAS PROGRESIVAS

A los 20 años del inicio de la EMRR, la mitad de los pacientes habrá evolucionado a una forma secundaria progresiva. Más del 60% de las personas con EMRR habrá evolucionado a una forma secundaria progresiva a la edad de 75 años.



ESCLEROSIS MÚLTIPLE BENIGNA

Los pacientes que a los 5 años del inicio de la enfermedad no han alcanzado una discapacidad residual moderada ($EDSS \leq 3$), presentan una probabilidad del 8% de alcanzar una discapacidad grave ($EDSS \leq 6$) a los 10 años y del 12% a los 15 años.

Otros datos no son tan optimistas: hasta el 21% de los pacientes que tardaron más de 10 años en alcanzar una discapacidad residual moderada ($EDSS \geq 3$) alcanzaron una discapacidad grave ($EDSS \geq 6$) a los 20 años⁵.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGRESIVA

Alrededor del 5-6% de los pacientes alcanzan una discapacidad grave ($EDSS \geq 6$) en los 5-10 primeros años de evolución de la enfermedad⁶.

MORTALIDAD

La esperanza de vida se reduce en unos 7-14 años en personas con EM comparado con la población general. El exceso de mortalidad se detecta a partir de los 10 años del inicio de los síntomas.

CAPÍTULO 3.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Lucía Romero-Pinel

La EM se diagnostica mayoritariamente en edad fértil y en tres mujeres por cada hombre. Un porcentaje importante de personas con EM expresan su deseo genésico tras el inicio de la enfermedad.

PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y FERTILIDAD EN EM

Los neurólogos hemos de planificar, junto a las personas con EM, el mejor momento para cumplir su deseo genésico. Para ello, es preciso informar, tanto a hombres como a mujeres, acerca de todos los aspectos relacionados con la planificación familiar^{7,8}. No existen datos concluyentes que indiquen que la EM afecta a la fertilidad. Se ha descrito un menor número de hijos en series de pacientes con EM, pero se cree sobre todo debido a una menor decisión reproductiva⁹. Se ha observado un menor uso de técnicas de reproducción asistida en pacientes con EM respecto a la población general¹⁰. El uso de estas técnicas se ha asociado a un aumento de la tasa de brotes tras el procedimiento¹¹.

EMBARAZO Y PARTO EN EM

El riesgo de padecer EM en la descendencia de las personas con EM está ligeramente aumentado respecto a la población general. Sin embargo, la EM no provoca efectos negativos sobre el embarazo, no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas ni de abortos y tampoco hay mayor riesgo en el momento del parto. No existe contraindicación para el uso de anestesia epidural o general en el parto¹².

EMBARAZO Y POSPARTO EN EM

Es bien conocido el efecto protector del embarazo en la ocurrencia de brotes, debido a los cambios hormonales producidos, con un aumento posterior en los primeros meses tras el parto. Los brotes en el año previo al embarazo o durante el embarazo aumentan el riesgo de brotes en el posparto. Por ello, es aconsejable que el embarazo se produzca tras una etapa de estabilidad de la enfermedad. Sin embargo, estos cambios en



la tasa de brotes, aunque influyen en la discapacidad a corto y medio plazo, no se ha demostrado que incidan en la discapacidad a largo plazo¹³. El mayor riesgo de brotes se ha observado en pacientes tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad de alta eficacia con periodos de lavado prolongados antes del embarazo¹⁴. La lactancia se ha asociado con una reducción del riesgo de brotes en el posparto¹⁵.

TRATAMIENTOS DE LA EM DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En el momento actual, en general se desaconseja el uso de fármacos modificadores de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia. No obstante, recientemente se han flexibilizado las fichas técnicas de algunos de estos fármacos, permitiendo su utilización durante el embarazo a criterio clínico. El interferón beta puede ser utilizado actualmente durante la lactancia. Los brotes pueden tratarse con metilprednisolona en caso de ser necesario, aunque cabe tener en cuenta que los corticoides no están exentos de riesgos durante el embarazo¹⁶.

CAPÍTULO 4.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA

Mar Mendibe Bilbao

La EM pediátrica se define como la enfermedad crónica que se inicia antes de los 18 años de edad. Tiene una prevalencia de en torno a un 5-10% del total de los casos. Desde 2007, cuando se definieron los primeros criterios diagnósticos y su posterior actualización en 2013, se ha avanzado mucho en la investigación de este grupo de población. Tiene unas características especiales, tanto desde el punto de vista clínico como radiológico¹⁷. La tasa de brotes es mayor que en los adultos, con mayor afectación multifocal y un predominio de síntomas troncoencefálicos, medulares y visuales. La capacidad de recuperación funcional es más rápida, pero el pronóstico a largo plazo sigue siendo grave. Los pacientes pediátricos alcanzan una discapacidad más alta –EDSS de 4,0– a una edad más temprana, unos 10 años antes que los pacientes con una enfermedad de inicio en la edad adulta¹⁸. Presentan una actividad inflamatoria más intensa y una degeneración axonal aguda más grave y temprana. El diagnóstico diferencial se basa en la demostración de diseminación en tiempo y en espacio de las lesiones. Los criterios de McDonald de 2017 permiten realizar un diagnóstico temprano. Es importante diferenciarla de otras enfermedades desmielinizantes más frecuentes en la infancia, como la encefalitis aguda diseminada monofásica o multifásica, la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina y enfermedades genéticas como las leucodistrofias.

En cuanto a los fármacos modificadores de la enfermedad (FME), se recomienda que sea precoz. Hasta hace pocos años se basaba en estudios observacionales y experiencias personales. Desde hace un tiempo se han puesto en marcha ensayos clínicos como el PARADIGMS en fase 3 (fingolimod frente interferón B 1A)¹⁹ que ha permitido la aprobación, por parte de la Food and Drug Administration (FDA), del fingolimod como el primer FME en población pediátrica. Posteriormente se realizó el Terikids (teriflunomida/placebo)²⁰. Están en marcha varios estudios prospectivos con anticuerpos monoclonales con resultados prometedores (Tabla II).

El impacto de la EM de inicio temprano también tiene repercusiones cognitivas. Se caracterizan por un enlentecimiento del procesamiento de la información, alteración de funciones ejecutivas, enlentecimiento del aprendizaje con las consecuencias que esto supone en esta edad. Esta afectación cognitiva es precoz, independiente de la edad y de la duración de la enfermedad.



Es recomendable fomentar los hábitos de vida saludables, evitar la obesidad y el tabaquismo en la adolescencia, controlar los niveles de vitamina D y mantener el calendario de vacunación actualizado.

Tabla II. Estudios de tratamientos modificadores de la enfermedad en población pediátrica

	Brazos de tratamiento	Pacientes (n)	Estado	Principales resultados/ variable principal de eficacia
PARADIGMS (fase 3, aleatorizado)¹⁹	Fingolimod frente a interferón β -1a	215 incluidos	Finalizado	El fingolimod se asoció a tasas de brotes más bajas y a una menor acumulación de lesiones en resonancia magnética tras 2 años, pero también a una mayor tasa de efectos adversos graves
FOCUS (fase 2)²¹	Dimetilfumarato	22 incluidos (EMRR)	Finalizado	Reducción significativa en la incidencia de lesiones hipertensas en T2 desde el inicio hasta las últimas 8 semanas de tratamiento. Los efectos adversos y los parámetros de farmacocinética fueron comparables a los observados en adultos. Ningún efecto adverso grave se relacionó con el tratamiento
TERIKIDS (fase 3, aleatorizado)²⁰	Teriflunomida frente a placebo	165 (EMRR)	Finalizado	Tiempo hasta la primera recaída clínica
CONNECT (fase 3, aleatorizado)²²	Dimetilfumarato frente a interferón β -1a	142 planeados (EMRR)	En marcha	Porcentaje de pacientes sin lesiones hipertensas nuevas o aumentadas en T ₂
LEMKIDS (fase 3, no aleatorizado)²³	Alemtuzumab	50 planeados	En marcha	Número de lesiones nuevas o aumentadas en T2

EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente.

CAPÍTULO 5.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE INICIO TARDÍO

Montserrat González Platas
Lucía Ayuso Peralta

CONCEPTO

Se considera EM de inicio tardío (EMIT) a aquella que debuta a partir de los 50 años^{24,25} y EM de inicio muy tardío (EMIMT) cuando comienza a partir de los 60 años²⁶.

EPIDEMIOLOGÍA

La EMIT representa el 4,6-9-6% de los diagnósticos de EM²⁵, mientras los casos de EMIMT suponen el 0,6-3,6%²⁶⁻²⁸. En este grupo de edad, la proporción de mujeres es de 1,7:1^{27,28}.

CARACTERÍSTICAS

Los estudios sobre historia natural de la EMIT y de la EMIMT muestran diferencias clínicas y evolutivas^{24,27,29}. El curso progresivo desde el inicio es el más frecuente (50-70%)^{24,28} y los síntomas motores predominan sobre los sensitivos o visuales³⁰. Las formas en brotes representan el 30-40% y el segundo brote ocurre en el primer año en un 70% de los pacientes²⁸. El pronóstico es peor con respecto a la enfermedad de comienzo en el adulto joven, con menor recuperación de los síntomas e inicio de la progresión con anterioridad²⁸.

No obstante, estudios recientes describen casos de EMIT con actividad clínica y/o radiológica agudas marcadas^{31,32}.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

La inmunosenescencia que tiene lugar en el cerebro a consecuencia del envejecimiento da lugar a una serie de cambios inmunológicos como son el aumento de la permeabilidad de la BHE por la disminución de proteínas de unión y de pericitos, la alteración de la respuesta de las células B y T, una mayor actividad microglial y de los macrófagos, una menor actividad de las células *natural killer* (NK)



así como disminución de los procesos de reparación y reemilinizaci3n^{27,28,33}. El sistema inmunol3gico sufre una remodelaci3n tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, lo que condiciona una predisposici3n a enfermedades infecciosas, c3ncer, autoinmunidad y respuesta escasa tras la administraci3n de vacunas³⁴. Igualmente, la existencia de comorbilidades implica mayor progresi3n de la discapacidad, as3 como aumento de la vulnerabilidad de la salud³³.

DIAGN3STICO Y DIAGN3STICO DIFERENCIAL

El diagn3stico de la EMCT es complejo y suele conllevar un retraso; as3 un 40% de los pacientes con EMCT tardan entre 3 y 5 a3os en diagnosticarse^{24,28}.

La resonancia magn3tica nuclear (RM) sigue siendo la t3cnica diagn3stica de elecci3n. Los estudios de RM muestran menor actividad inflamatoria y mayor atrofia global y en la sustancia gris²⁵, menor fracci3n de par3nquima cerebral (neurodegeneraci3n) y un tercio de las lesiones en T2 se corresponden con lesiones *black hole* en T1, debido a la existencia de mayor da3o axonal en esta variante²⁵. Los criterios de Barkhof presentan menor especificidad en este grupo de edad²⁸ y existen lesiones medulares hasta en el 70-75% de los casos^{24,28}.

El an3lisis del LCR revela menor nivel inflamatorio, el porcentaje de BOC IgG positivas se reduce hasta un 60-64% y se incrementan par3metros neurodegenerativos en el LCR³⁴.

El diagn3stico diferencial es amplio. Las principales patolog3as que hay que descartar en esta edad son la enfermedad cerebrovascular, la mielopat3a cervical espondiloartr3tica, infecciones (VIH, l3ues, enfermedad de Lyme), las polineuropat3as, el d3ficit de vitamina B₁₂, las ataxias cerebelosas idiop3ticas de comienzo tard3o, las vasculitis del SNC, conectivopat3as y los procesos inflamatorios cerebrales inespec3ficos^{24,28}. Es importante considerar factores de confusi3n que pueden contribuir a la dificultad diagn3stica de esta patolog3a en las personas mayores, como pueden ser las comorbilidades^{28,30} y las lesiones de lesiones hiperintensas subcorticales, en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR de RM que se ven con la edad³⁵.

ABORDAJE TERAP3UTICO

Las peculiaridades de los pacientes en este grupo de edad obligan a un manejo especialmente cuidadoso. La eficacia de los diversos FME en este grupo de edad es poco conocida por diferentes razones: los ensayos cl3nicos excluyen a pacientes > 55 a3os, no se estudian modificaciones farmacol3gicas ni farmacodin3micas asociadas a la edad, as3 como la influencia de comorbilidades²⁸.

Sabemos que los FME pierden eficacia a medida que progresa la edad de los pacientes³³⁻³⁶ y que el desarrollo de infecciones como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras una exposición prologada a determinados FME (fingolimod, natalizumab, dimetilfumarato) está relacionado con la exposición a edades tardías³⁴.

Sin embargo, si un paciente debuta con una EMIT o EMIMT activa con criterios de mal pronóstico parece razonable valorar el uso de FME con un fármaco acorde a su situación, pues sabemos que demorar el inicio del tratamiento va a condicionar una mayor discapacidad y peor pronóstico³⁵.



Bibliografía

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;4(1):43. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 22;4(1):49.
2. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun;25(3):636-54.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73.
4. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24):2004-15.
5. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):496-500.
6. Malpas CB, Manouchehrinia A, Sharmin S, et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1400-13.
7. Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:129-34.
8. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, et al. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):757-64.
9. Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, et al. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler*. 2020 Jul;26(8):902-11.
10. Houtchens MK, Edwards NC, Hayward B, et al. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102541.
11. Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020 Oct;26(11):1410-9.
12. Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, et al. Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 May;34(4):259-69.
13. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Mar 26;92(13):e1507-16.
14. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018 Mar 6;90(10):e840-6.
15. Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association Between Breastfeeding and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):327-38.
16. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):303-11.
17. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):936-48.
18. Bose G, Healy BC, Barro C, et al. Younger age at multiple sclerosis onset is associated with worse outcomes at age 50. *BMJ J*. 2022;93(10):1112-9.

19. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-27.
20. Chitnis T, Tardieu M, Banwell B, et al. Evaluation of teriflunomide in children and adolescents with relapsing MS: TERIKIDS phase 3 study design, enrollment update, and baseline data [abstract]. *Neurology*. 2018;90 (Suppl 15):P4.354.
21. Alroughani R, Das R, Penner N, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018;83:19-24.
22. Phase 3 efficacy and safety study of BG00012 in pediatric subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (CONNECT). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853>
23. A study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with RRMS with disease activity on prior TME (LemKids). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368664>
24. Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, et al. Late onset multiple sclerosis. *Neurologia*. 2011 Jun;26(5):291-6.
25. Jasek Ł, Smigielski J, Siger M. Late onset multiple sclerosis - multiparametric MRI characteristics. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(3):265-71.
26. Hooge JP, Redekop WK. Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology*. 1992 Oct;42(10):1907-10.
27. Lotti CBC, Oliveira ASB, Bichuetti DB, et al. Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jul;75(7):451-6.
28. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, et al. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May;50:102816.
29. D'Amico E, Patti F, Zanghi A, et al. Late-onset and young-onset relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from a retrospective long-term follow-up study. *Eur J Neurol*. 2018 Dec;25(12):1425-31.
30. Ostolaza Ibáñez A, Corroza Laviñeta J, Ayuso Blanco T. Immunosenescence: the role of age in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Sep 19:S0213-4853(20)30226-7.
31. Conforti R, Capasso R, Galasso R, et al. A challenging diagnosis of late-onset tumefactive multiple sclerosis associated to cervicodorsal syringomyelia: doubtful CT, MRI, and bioptic findings: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep;95(36):e4585.
32. Lavandier N, Bonnan M, Carra-Dallière C, et al.; on behalf Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP). First clinical inflammatory demyelinating events of the central nervous system in a population aged over 70 years: A multicentre study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:309-12.
33. Louapre C, Papeix C, Lubetzki C, et al. Multiple sclerosis and aging. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2017 Dec 1;15(4):402-8.
34. Perdaens O, van Pesch V. Molecular Mechanisms of Immunosenescence and Inflammation: Relevance to the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Feb 25;12:811518.



35. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10;8:577.
36. Zanghì A, Avolio C, Amato MP, et al.; Italian MS register. First-line therapies in late-onset multiple sclerosis: An Italian registry study. *Eur J Neurol*. 2021 Dec;28(12):4117-23.

DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

5



CAPÍTULO 1.

ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Luisa María Villar Guimerans
José Carlos Álvarez Cermeño

Los estudios de LCR reflejan la patogenia autoinmune de la EM y contribuyen a realizar el diagnóstico de la enfermedad. Así, hace décadas se comprobó que la síntesis intratecal de IgG es característica de la enfermedad y está presente en más del 95% de los pacientes¹. Aunque estos anticuerpos no son exclusivos de la EM, en el contexto clínico adecuado, su presencia muestra la inflamación subyacente y su ausencia obliga a hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades para evitar errores diagnósticos^{2,3}.

El método más adecuado para demostrar la síntesis intratecal de IgG es el estudio de la presencia de BOC de IgG (BOCG) en muestras pareadas de suero y LCR. Esto ha de realizarse por medio de isoelectroenfoque e inmunodetección con anticuerpos anti-IgG. Este método es actualmente el patrón oro para calcular la síntesis intratecal de IgG¹. La presencia de BOCG puede analizarse actualmente con kits comerciales o técnicas manuales de alta sensibilidad. En general, todos ellos dan resultados adecuados de sensibilidad y especificidad⁴.

La presencia de BOCG se pone en evidencia estudiando el patrón de distribución de la IgG en LCR y suero. Dicho patrón puede ser policlonal (patrón difuso, sin bandas identificables) u oligoclonal (se detectan bandas bien definidas). Se considera que existe síntesis intratecal de IgG cuando se detectan al menos dos bandas en el LCR, no presentes en suero¹ (patrones II y III). Los distintos patrones que pueden observarse se muestran en la Figura 1.

Otras formas de detectar la síntesis intratecal de IgG son los métodos semicuantitativos. Son más fáciles de realizar y no requieren de laboratorios expertos. Los más usados son el índice de IgG o índice de Tibling/Link y el de Reiber. El primero se basa en una fórmula lineal que tiene en cuenta los valores de IgG y albúmina en LCR y suero. Se consideran positivos los valores superiores a 0,77. El índice de Reiber pretende corregir la linealidad del índice de IgG mediante una fórmula más compleja. Ambos métodos presentan en general una menor sensibilidad y por tanto son menos precisos que las BOCG para calcular la síntesis intratecal de IgG⁵.

Otra alternativa que se ha incorporado recientemente a los test semicuantitativos con utilidad diagnóstica en la EM es la medición de las cadenas kappa libres de

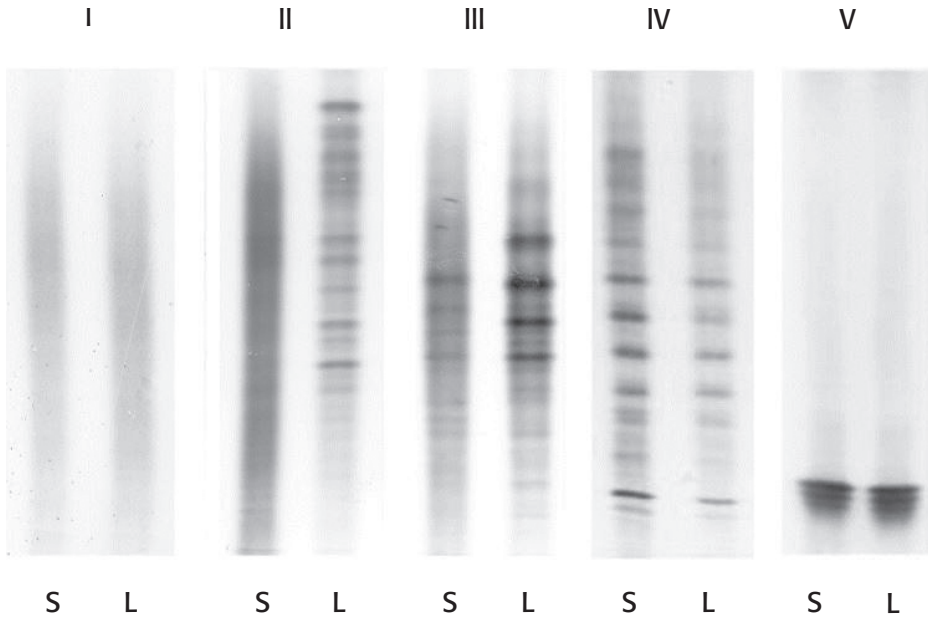


Figura 1. Patrones de distribución de la IgG en LCR y suero.

las inmunoglobulinas (CKL). Se han observado valores altos en pacientes con EM tanto si se miden directamente las CKL en LCR, como si se analizan usando el índice kappa. Este se calcula de forma similar al índice de IgG usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{CKL}_{\text{LCR}}/\text{CKL}_{\text{suero}}}{\text{Albúmina}_{\text{LCR}}/\text{Albúmina}_{\text{suero}}}$$

Aunque ambas formas de medir la producción intratecal de cadenas ligeras han demostrado dar buenos resultados para contribuir al diagnóstico de la EM, el marcador que se está imponiendo en la actualidad es el índice kappa, que parece ofrecer ventajas sobre otros métodos, sobre todo en valores bajos⁶. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EM se aproxima al de las BOCG y presenta la ventaja de medirse mediante un método automatizado que puede realizarse en laboratorios no especializados. Sin embargo, hasta el momento, queda por demostrar si los valores de las distintas plataformas que se pueden usar hoy día para analizar este parámetro son equivalentes y establecer el punto de corte adecuado para determinar los valores positivos. Los distintos estudios publicados hasta la fecha sugieren valores de corte que van desde 2 a 20. Esto hace recomendable validar por el momento los valores obtenidos usando la determinación de BOCG, como ya se ha establecido en algunos laboratorios⁷.

Hay que resaltar que datos del LCR atípicos en la EM como la presencia de más de 50 linfocitos/mm³, de células no linfocitarias (neutrófilos, atipias, etc.) o proteína de > 100 mg/dl sugieren otros diagnósticos alternativos¹.

Además de lo anterior, el estudio del LCR ha sido fundamental para investigar la fisiopatología de la EM y su pronóstico. En la Tabla I se muestran algunas moléculas que se han considerado de interés. En el caso de los neurofilamentos de cadena ligera su uso cada vez se extiende más a muestras de suero.

Tabla I. Valor del estudio del LCR en la EM		
Dato estudiado	Principal utilidad	Valor clínico
Síntesis intratecal de IgG ¹⁻⁴	Diagnóstico de la EM Pronóstico SCA	Presente > 95% Su presencia predice conversión a EM
Cadenas ligeras kappa ^{8,9}	Diagnóstico de la EM Pronóstico SCA	Índice kappa elevado en la EM Valores altos predican conversión a EM
Síntesis intratecal de IgM ^{10,11}	Pronóstico SCA y EM	Predice brotes y discapacidad
Cadena ligera de los neurofilamentos ^{12,13}	Refleja daño axonal	Pronóstico de EM
Chitinase 3 like-1 ¹⁴	Pronóstico SCA	Predice brotes y discapacidad

SCA: síndrome clínico aislado. EM: esclerosis múltiple. IgG: inmunoglobulina G. IgM: inmunoglobulina M. LCR: líquido cefalorraquídeo.

CAPÍTULO 2.

RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Àlex Rovira Cañellas

INTRODUCCIÓN

La RM es la técnica paraclínica más sensible en la identificación de las lesiones desmielinizantes que caracterizan la EM. Como consecuencia de ello, la RM es esencial no solo para establecer un diagnóstico preciso y precoz de esta enfermedad, sino que además contribuye a su pronóstico, tanto en relación con la predicción de recurrencias clínicas como con la progresión de la discapacidad. Además, con la aprobación de nuevos FME, la RM ha adquirido un papel de gran relevancia en la monitorización y predicción de su eficacia, así como en la detección de infecciones oportunistas y de reacciones paradójicas relacionadas con su administración¹⁵⁻¹⁷.

RM CEREBRAL: SEMIOLOGÍA GENERAL

Secuencias ponderadas en T2

Las lesiones que caracterizan la EM, con independencia de su sustrato patológico o fase evolutiva, se muestran hiperintensas en las secuencias ponderadas T2 (Figura 2). Esta hiperintensidad por sí misma es un signo poco específico ya que simplemente traduce un aumento en la concentración tisular de agua libre, y no refleja la contribución del edema, desmielinización, inflamación, lesión axonal, gliosis o remielinización en la composición de la placa^{15,18,19}. Ello explica, parcialmente, la débil correlación existente entre el volumen lesional en T2 y el grado de discapacidad neurológica que presentan los pacientes.

Típicamente, las lesiones visibles en la RM son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 20 mm), si bien en ocasiones alcanzan un tamaño mayor debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudotumorales. Su morfología es generalmente nodular; sin embargo, en la mayoría de los pacientes existe al menos una lesión de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales. Esta característica morfotopográfica se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a situarse alrededor de las vénulas, que en la sustancia blanca que rodea los ventrículos laterales tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimarias (Figura 2).

La confluencia lesional produce placas de márgenes irregulares que, en la sustancia blanca periventricular y debido a la presencia de lesiones ovoideas, causan el característico margen externo en sierra (Figura 3).

Las lesiones tienen predisposición a localizarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial. La presencia de lesiones

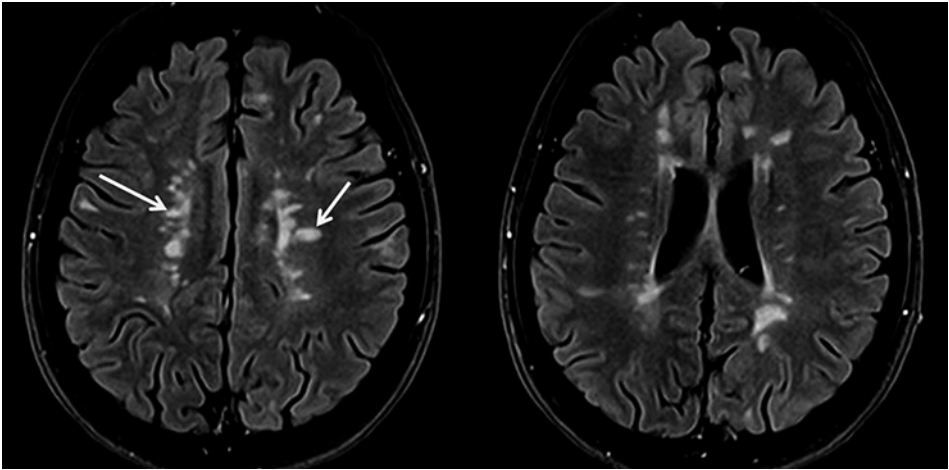


Figura 2. Imágenes transversales T2-FLAIR en un paciente con esclerosis múltiple. Se observan lesiones de características desmielinizantes hiperintensas en situación periventricular, algunas de morfología ovoidea (flechas), con su eje mayor perpendicular a las paredes ventriculares.

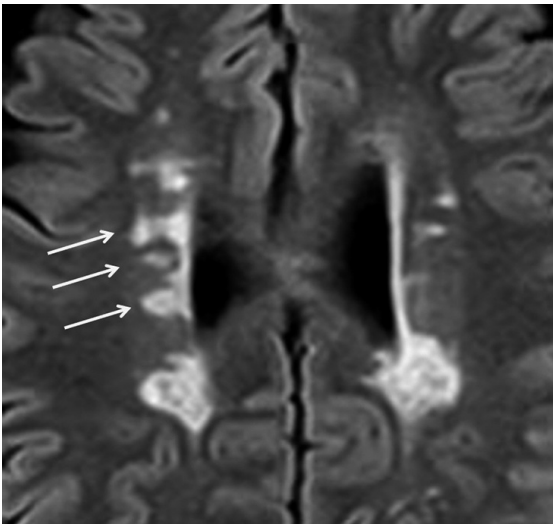


Figura 3. Imagen transversal T2-FLAIR en paciente con esclerosis múltiple. Obsérvese la confluencia lesional en la sustancia blanca periventricular de los hemisferios cerebrales, que conforman el típico margen externo en sierra (flechas).

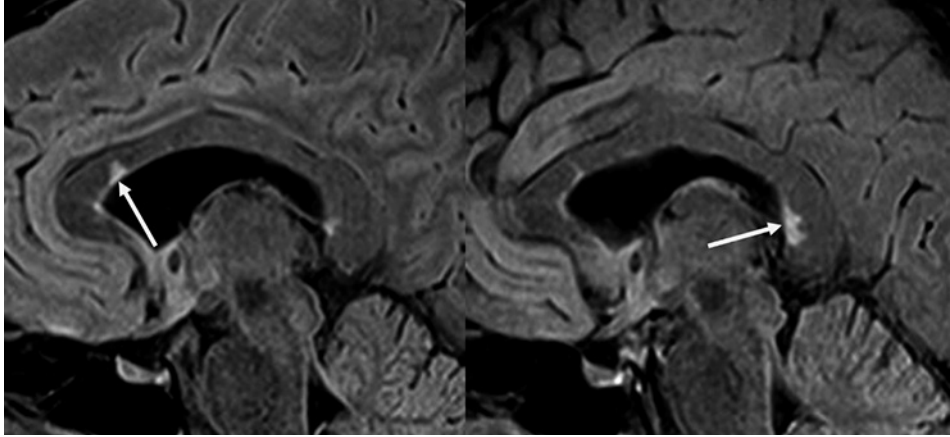


Figura 4. Imágenes sagitales T2-FLAIR obtenidas en un paciente con esclerosis múltiple. Obsérvese la típica localización de las lesiones desmielinizantes en el margen inferior del cuerpo calloso.

en la sustancia blanca que rodea el cuerpo y astas temporales de los ventrículos laterales es un hallazgo característico de la enfermedad.

Las lesiones en el cuerpo calloso que se detectan en aproximadamente dos tercios de pacientes en las fases iniciales de la EM afectan preferentemente su superficie subependimaria (unión calloso-septal) o su periferia donde adoptan una disposición radial, y se identifican mejor con secuencias T2-*fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) obtenidas en el plano sagital (Figura 4).

Las lesiones desmielinizantes intracorticales se describen con frecuencia en los estudios neuropatológicos, incluso en las fases iniciales de la enfermedad, pero son difíciles de detectar con RM debido a su pequeño tamaño, a diferentes características patológicas (mayor grado de remielinización, menor inflamación) y a la dificultad que existe en diferenciarlas del LCR de los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral²⁰. De hecho, utilizando secuencias convencionales de RM, incluso con equipos de 3 T, se identifican menos del 10% de estas lesiones. Más fáciles de identificar con RM son las lesiones yuxtacorticales o leucocorticales, que se detectan hasta en un 66% de pacientes con EM clínicamente definida. Estas lesiones afectan las fibras en forma de U, especialmente en los lóbulos frontales y temporales, y se detectan con mayor facilidad en las secuencias T2-FLAIR debido a la supresión selectiva del líquido cefalorraquídeo que las caracteriza (Figura 5).

Las secuencias de doble inversión-recuperación (DIR), que utilizan un doble pulso de saturación que anula tanto la señal del LCR como de la sustancia blanca, incrementan la sensibilidad en la detección de lesiones intracorticales en comparación con las secuencias clásicas (T2 de doble eco y T2-FLAIR)²¹.

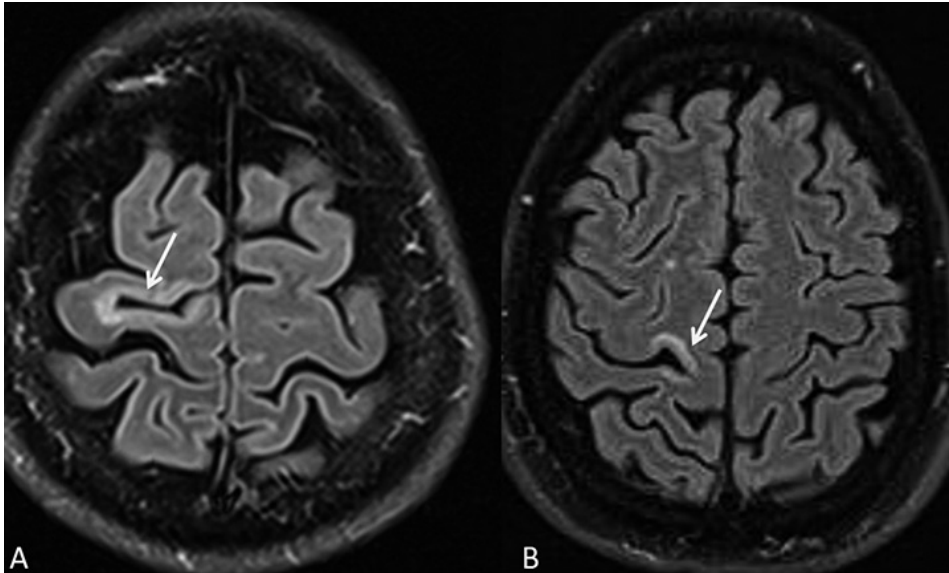


Figura 5. Imágenes transversales T2-FLAIR en dos pacientes con esclerosis múltiple. Se observa una lesión cortical prefrontal derecha (flecha en A), y una lesión yuxtacortical perirrolándica derecha (flecha en B).

Las secuencias 3D fuertemente ponderadas en T1 como *magnetization-prepared 180 degrees radio-frequency pulses and rapid gradient-echo* (MPRAGE) o *phase sensitive inversion recovery* (PSIR) permiten obtener un mayor contraste entre la sustancia blanca y la gris, e incrementan la sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones desmielinizantes intracorticales²².

El análisis en paralelo de secuencias DIR y PSIR o MPRAGE es la estrategia que ofrece una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones intracorticales, y que permite una mejor diferenciación entre lesiones intracorticales y yuxtacorticales (Figura 6).

Las lesiones infratentoriales afectan de forma preferencial las superficies cisternales de la protuberancia, el trayecto intrapontino de los nervios trigéminos, los pedúnculos cerebelosos medios y superiores, y el suelo del IV ventrículo (Figura 7)^{15,23}. Esta distribución permite diferenciarlas de la desmielinización isquémica que compromete predominantemente la sustancia blanca centropontocisternal. Esta diferencia puede explicarse por el hecho de que las lesiones en la EM tienden a localizarse alrededor de las vénulas, que muestran una distribución periférica en la protuberancia. Por el contrario, la desmielinización centropontocisternal de origen vascular es consecuente con su irrigación por pequeñas arterias perforantes que lo convierten en un territorio especialmente susceptible a la hipoperfusión.

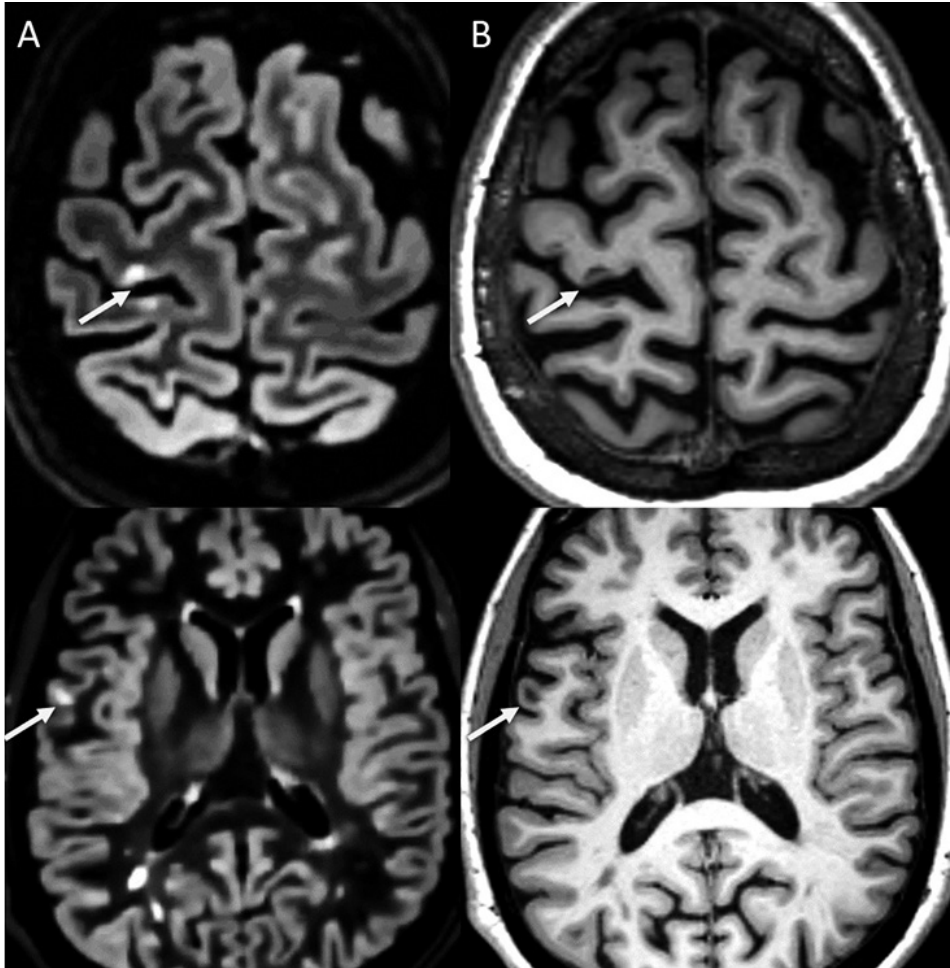


Figura 6. Imágenes transversales obtenidas con secuencias DIR (A) y MPRAGE (B) en dos pacientes afectados de esclerosis múltiple. Obsérvese cómo el análisis conjunto de ambas secuencias ayuda a determinar la localización intracortical de las lesiones que afectan el área perirrolándica derecha (flechas en fila superior), y la localización yuxtacortical de la lesión insular derecha (flechas en la fila inferior).

Aproximadamente en un 3% de los pacientes con EM se detecta en los estudios de RM afectación del trayecto cisternal del nervio trigémino, a modo de engrosamiento y realce tras la administración de gadolinio (Gd). Esta afectación es con frecuencia, bilateral, y en ocasiones puede asociarse a compromiso de los nervios oculomotores (Figura 8)²⁴. Este hallazgo también se describe con una frecuencia similar en la enfermedad asociada a anticuerpos anti glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina (anti-MOG)²⁵.

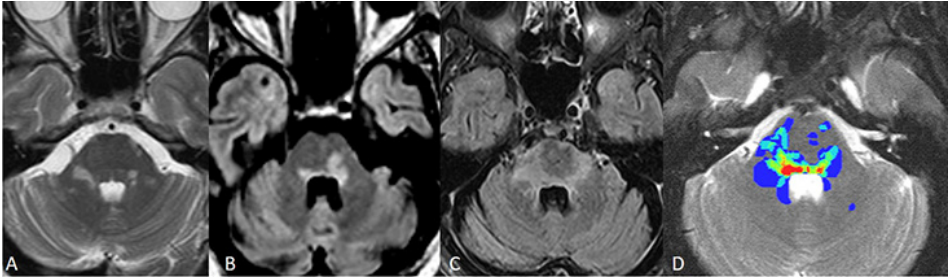


Figura 7. Topografía de las lesiones desmielinizantes en el tronco cerebral en diferentes pacientes con esclerosis múltiple (A, B, C). Las lesiones afectan predominantemente la periferia de la protuberancia respetando su región central. Mapa de probabilidad lesional obtenido a partir de múltiples pacientes con esclerosis múltiple en una fase inicial de la enfermedad que demuestra las áreas más frecuentemente afectadas (D) (Ver imagen a color en el Anexo, p. 251).

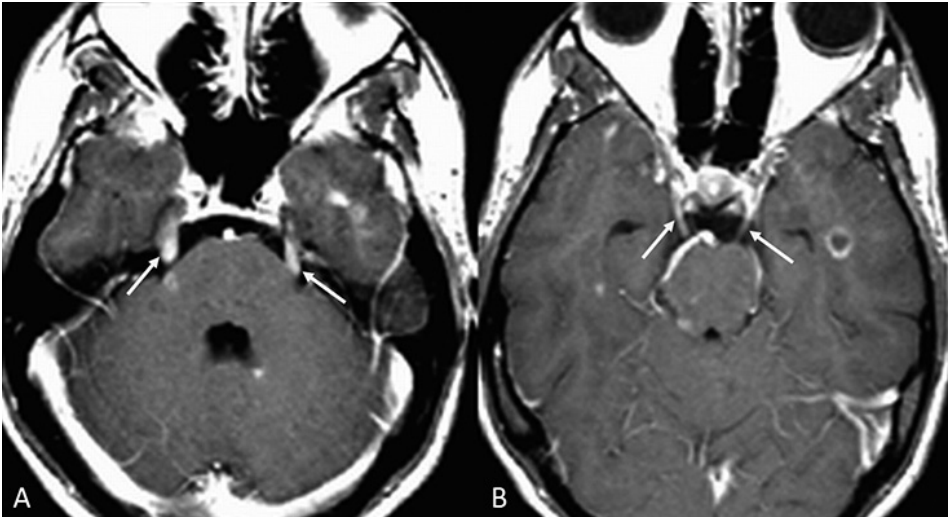


Figura 8. Imágenes transversales T1 tras la administración de gadolinio en un paciente con EM. Obsérvese el engrosamiento y realce del trayecto cisternal de ambos nervios trigéminos (flechas gruesas en la imagen izquierda) y de ambos nervios oculomotores (flechas en la imagen derecha).

Secuencias ponderadas en T1

El 10-20% de las lesiones visibles en T2, se identifican en las secuencias ponderadas en T1 obtenidas con técnica en eco de espín, en forma de hiposeñal en relación con la sustancia blanca de apariencia normal. Esta hiposeñal probablemente refleja un sustrato patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica. En las primeras refleja la presencia de edema y grados variables de desmielinización y su



hiposeñal puede desaparecer o, al menos, reducirse en intensidad y tamaño de forma progresiva a medida que se resuelve el proceso inflamatorio y se produce remielinización. En las placas crónicas, la hiposeñal es persistente y refleja la presencia de destrucción tisular irreversible; son los llamados agujeros negros crónicos o irreversibles. Aproximadamente el 20-40% de lesiones nuevas en T2 que muestran realce con Gd evolucionarán a agujeros negros, siendo necesario que persistan al menos 6 meses para establecer con seguridad que esta hiposeñal en T1 es irreversible²⁶. Por tanto, esta hiposeñal crónica diferencia entre las lesiones desmielinizantes que histopatológicamente tienen escasa destrucción tisular, las cuales se muestran isointensas con la sustancia blanca normal, de las que tienen un alto grado de destrucción tisular y de disminución en la densidad axonal. Esta diferencia en las características de las lesiones aumenta la especificidad de la RM en la detección de lesiones funcionalmente significativas, tal como han demostrado varios estudios en los que, utilizando el volumen lesional medido en T1, han obtenido mejores correlaciones con la progresión de la enfermedad que la obtenida utilizando el volumen lesional en T2.

Estas lesiones hipointensas crónicas o irreversibles son más frecuentes en las formas de EMSP que en las formas de EMRR, lo que indica que, en un determinado momento de la enfermedad, los mecanismos de reparación se hacen insuficientes y se produce una progresiva destrucción tisular, que coincide con la progresión de la discapacidad.

Los resultados de ensayos clínicos sugieren que algunos fármacos inmunomoduladores tienen un probable efecto neuroprotector, al producir una disminución en la proporción de lesiones activas que evolucionan a agujeros negros irreversibles²⁶. La utilización de los agujeros negros como un marcador de lesión irreversible tiene, sin embargo, algunas limitaciones. La primera de ellas es que la definición de agujero negro es algo arbitraria y sujeta a la técnica de RM utilizada. Además, los agujeros negros son, por causas poco conocidas, inhabituales en el parénquima infratentorial y prácticamente inexistentes en la médula espinal y nervio óptico, áreas anatómicas que son especialmente relevantes en la progresión de la discapacidad.

Recientemente, se ha descrito que un subgrupo de estas lesiones aumenta de forma lenta y progresiva su tamaño e hiposeñal en T1 y T2-FLAIR, por lo que se han denominado *slowly expanding lesions* (SEL)²⁷. Este hallazgo radiológico es el reflejo de las placas crónicas activas (*smoldering*) descritas en los estudios anatomopatológicos, y reflejan un tipo de placas con actividad inflamatoria crónica, mediada por macrófagos y microglía, y daño tisular progresivo (Figura 9). Las SEL podrían explicar la progresión en la discapacidad de forma independiente a los brotes (PIRA). El tratamiento con BTKi, enzima que se expresa en la microglía, parece tener un efecto en la reducción del volumen de lesiones SEL²⁸.

La Tabla II incluye las definiciones de los diferentes tipos de lesiones focales que detectan los estudios de RM en la EM.

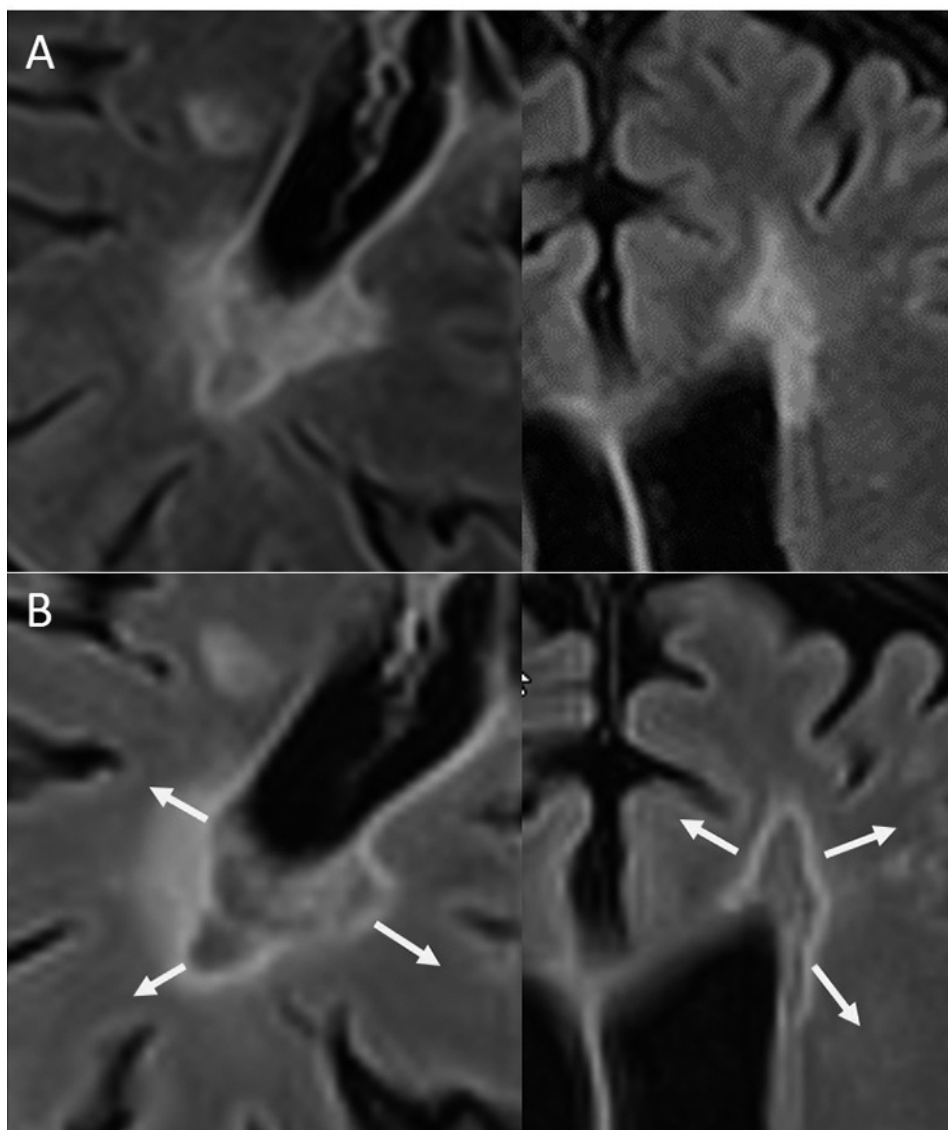


Figura 9. Lesiones de expansión lenta (SEL). Estudio seriado de RM obtenidos de forma basal (A), y 4 años más tarde (imágenes T2-FLAIR) (B) en un paciente afecto de EMSP. Obsérvese cómo las lesiones periventriculares aumentan de tamaño (flechas) y en su hiposeñal a medida que progresa la enfermedad, hallazgo que probablemente refleja una inflamación crónica persistente y una progresiva destrucción tisular.



Tabla II. Definición de lesiones desmielinizantes en RM

Categoría lesional	Definición
Periventricular	- Definición: lesiones colindantes a los ventrículos laterales sin sustancia blanca de apariencia normal interpuesta - Exclusión: lesiones lineales a lo largo del cuerpo de los ventrículos laterales; focos de hiperseñal adyacentes a las astas anteriores o posteriores de los ventrículos laterales (<i>caps</i> periventriculares); lesiones en sustancia gris profunda; lesiones adyacentes al tercer y cuarto ventrículos; lesiones periacueductales
Lesiones ovoideas	- Definición: lesiones de morfología ovoidea con su eje mayor orientado de forma perpendicular a la pared ventricular en el plano transversal - Exclusión: lesiones de morfología ovoidea en los planos sagital o coronal con su eje mayor paralelo a las paredes de los ventrículos laterales
Yuxtacortical/ cortical:	- Definición: lesiones en contacto (sin sustancia blanca de apariencia normal interpuesta) o en el seno de la sustancia gris cortical - Exclusión: lesiones con componente necrótico inequívoco (infartos corticales)
Lesiones pseudotumorales	- Definición: no se ha definido un diámetro mínimo a partir del cual una lesión desmielinizante focal se considera pseudotumoral, si bien este podría establecerse en 20 mm - Exclusión: No debe interpretarse como lesiones pseudotumorales el área lesional resultante de la confluencia de múltiples lesiones
Lesiones en el cuerpo calloso	- Definición: lesiones que se sitúan en los dos tercios mediales del cuerpo calloso en el plano sagital - Exclusión: las bandas transcallosas, que se identifican como líneas que atraviesan transversalmente el cuerpo calloso (se observan de forma óptima en secuencias T2 en el plano transversal), y corresponden a una degeneración valieriana del cuerpo calloso secundaria a lesiones paracallosas; lesiones paracallosas (visibles en cortes sagitales alejados de la línea media)
Infratentorial	- Definición: lesiones localizadas en el tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos y hemisferios cerebelosos; contiguas a las cisternas o al suelo del cuarto ventrículo; en la superficie de la protuberancia y la zona de entrada del nervio trigeminal; pedúnculos cerebrales y adyacentes a la sustancia gris periacueductal; localización en línea media en la protuberancia; localización paramediana uni- o bilateral en el bulbo raquídeo - Exclusión: lesiones simétricas/difusas en la región central de la protuberancia (enfermedad cerebrovascular)
Médula espinal	- Definición: lesiones focales pequeñas únicas o múltiples (menos de 3 segmentos vertebrales en su extensión craneocaudal) de morfología ovoidea (plano sagital), que no comprometen más del 50% del área transversal medular (plano transversal); afectación de las columnas laterales y dorsales con o sin preservación de sustancia gris central; patrón difuso sin tumefacción medular (frecuente en formas progresivas) - Exclusión: lesiones longitudinalmente extensas (> 3 segmentos vertebrales); lesiones que afectan exclusivamente la sustancia gris central, o más del 50% del área transversal medular (plano transversal) - Lesiones focales asociadas a estenosis degenerativa grave del canal raquídeo

Tabla II. Definición de lesiones desmielinizantes en RM

Categoría lesional	Definición
Lesiones con realce de gadolinio	- Definición: lesiones hiperintensas en T2 que muestran realce inequívoco tras la administración de contraste. Pueden adoptar un patrón nodular, en anillo cerrado y en anillo abierto - Exclusión: realce persistente (más de 5 meses), o no asociado a una lesión visible en imágenes ponderadas en T2, particularmente en la protuberancia (telangiectasia capilar)
Lesiones hipointensas en T1 ("agujeros negros")	- Definición: lesiones con hipointensidad inequívoca en comparación con la sustancia gris de apariencia normal en imágenes ponderadas en T1 (utilizando secuencias en eco de espín) y que persisten al menos durante 6 meses - Exclusión: lesiones hipointensas en comparación con la sustancia gris de apariencia normal en imágenes fuertemente ponderadas en T1 (secuencias MPAGE, PSIR, GRE), o que persisten menos de 6 meses
Lesiones nuevas en T2	Definición: área de hiperseñal que aparece en una zona de tejido de apariencia normal en un estudio realizado previamente. En general, es recomendable que esta hiperseñal se confirme en 2 secuencias ponderadas en T2 diferentes. Esta condición es obligada en aquellas regiones anatómicas más susceptibles a artefactos de flujo, como son los polos temporales y la fosa posterior. Una lesión también debe considerarse nueva si es contigua con una lesión preexistente pero conectada a ella por un área de baja señal relativa. En situaciones de reposicionamiento subóptimo, una lesión nueva solo puede considerarse en un área con lesión preexistente si se confirma en al menos 2 cortes consecutivos
Lesiones aumentadas en T2	Definición: es en ocasiones extremadamente difícil determinar si una lesión ha aumentado de tamaño o simplemente ha modificado su tamaño o forma por efecto de un reposicionamiento subóptimo de las imágenes de RM. Por este motivo nunca debe considerarse una lesión como aumentada si solo ha modificado su forma. En lesiones de > 5 mm de diámetro deben considerarse aumentadas solo si han aumentado su diámetro en al menos un 100% o cuando se detecta un aumento de tamaño en al menos dos cortes consecutivos. En lesiones de < 5 mm, ambos criterios deben cumplirse para clasificar una lesión como aumentada. Dada la dificultad en hacer cumplir estos criterios en lesiones potencialmente aumentadas en la fosa posterior, se recomienda no contemplar esta posibilidad en lesiones de esta localización

GRE (*gradient echo sequences*): secuencias eco de gradiente. MPAGE: *magnetization-prepared 180 degrees radio-frequency pulses and rapid gradient-echo*. PSIR: *phase sensitive inversion recovery*. RM: resonancia magnética.



Imagen de susceptibilidad magnética

La imagen por susceptibilidad magnética (SWI) se obtiene a partir de secuencias especiales de RM, cuyo contraste depende de la capacidad que tienen determinados elementos o compuestos contenidos en los tejidos orgánicos de magnetizarse al ser sometidos a un campo magnético externo, lo que induce variaciones en la fase de la magnetización transversal²⁹. Estas secuencias incrementan la visibilidad de las venas cerebrales (elevada concentración en desoxihemoglobina) y de tejidos con contenido férrico, debido a sus propiedades paramagnéticas. En la EM, las secuencias de SWI se han utilizado para analizar, por un lado, la presencia de depósitos de hierro, tanto en la sustancia gris subcortical como en las lesiones visibles en secuencias T2 y, por otro, para visualizar las vénulas y su relación topográfica con las lesiones desmielinizantes focales³⁰⁻³³.

Signo de la vena central

Con las secuencias SWI, especialmente las obtenidas con técnica 3D eco-planar en GRE (3D EPI GRE), es posible identificar de forma directa la distribución perivenular de las lesiones desmielinizantes, a través del llamado signo de la vena central (SVC) (Figura 10). Diferentes estudios han demostrado que este signo es un hallazgo prácticamente constante en las lesiones desmielinizantes de pacientes con EM, mientras que es mucho menos frecuente en otras enfermedades^{34,35}.

La sensibilidad de las secuencias SWI en la detección del SVC es directamente proporcional al campo magnético en el que se obtienen. Así, la menor sensibilidad de los campos de 1,5 T en comparación con los de 3 T, debe compensarse con la obtención de estas secuencias durante o inmediatamente tras la administración de medios de contraste que contienen Gd (MCG), ya que de esta forma se aumenta el efecto paramagnético de las venas, incrementándose la sensibilidad en su visualización³⁶.

El SVC se ha propuesto como un marcador diagnóstico especialmente útil en determinadas situaciones en las que se hace necesario incrementar la especificidad diagnóstica, como son aquellos pacientes con sospecha clínica de EM, pero con hallazgos en la RM convencional no concluyentes o poco específicos. Para ello se ha sugerido utilizar un umbral del 40% de lesiones con este signo para discriminar entre EM y otras entidades, con una elevada sensibilidad y especificidad^{33,35,37-39}. Un método simplificado, más sencillo de implementar en la práctica clínica, es la de analizar el SVC en un número reducido de lesiones, de forma que, si se detecta en al menos 3 o 6 lesiones, es posible diferenciar una EM de patologías alternativas⁴⁰⁻⁴².

Signo del anillo paramagnético

Diferentes estudios indican la existencia de un incremento de hierro en la periferia de las lesiones focales desmielinizantes. Este aumento de hierro tiene probablemente

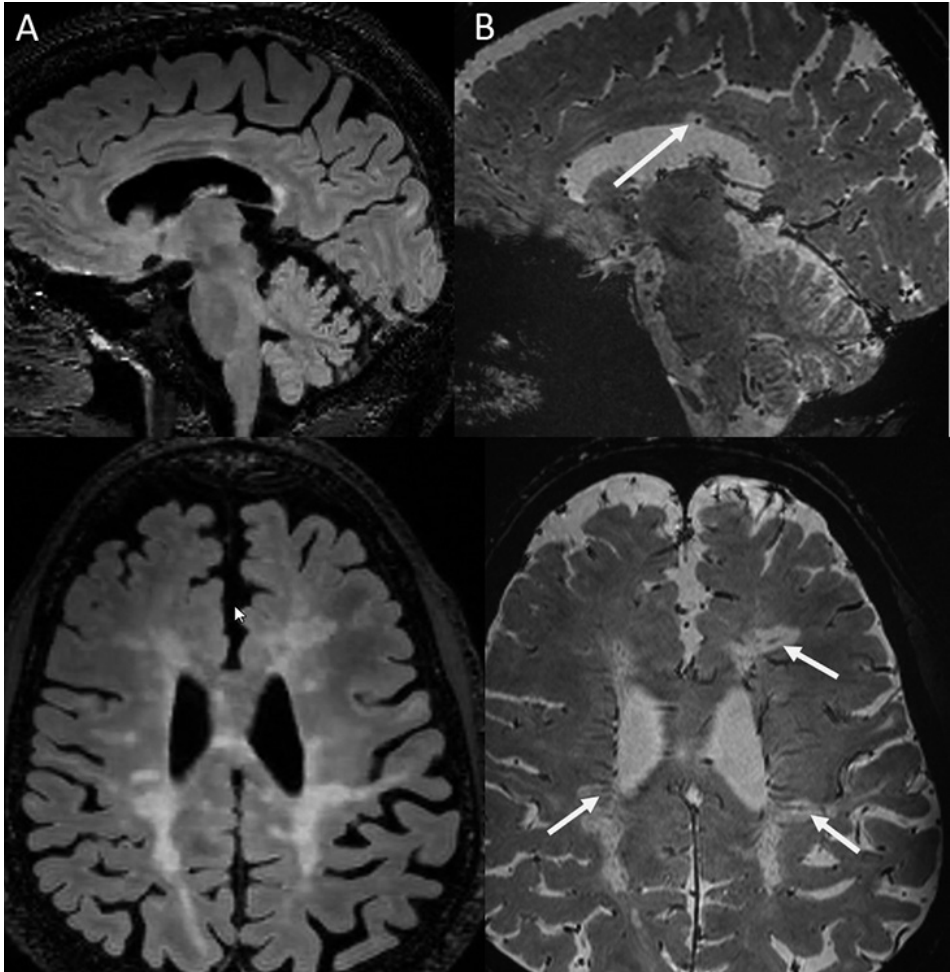


Figura 10. Imágenes 3D T2-FLAIR en planos sagital y transversal (A) y 3D EPI GRE (B) en un paciente con EMSP. Se observa el SVC en diferentes placas desmielinizantes periventriculares y en el cuerpo calloso (flechas).

un origen no hemático y parece deberse a la fagocitosis por parte de macrófagos y de células gliales, de detritus de membranas mielínicas o de células oligodendrogliales, las cuales son ricas en este elemento (Figura 11).

La presencia de hierro se muestra habitualmente en las secuencias SWI en forma de un anillo de hiposeñal debido a su efecto paramagnético. Este es el llamado signo del anillo paramagnético (PRL, *paramagnetic rim lesion*). Este hallazgo tiene valor diagnóstico, ya que parece ser un hallazgo altamente específico de las placas de EM, si bien solo en aproximadamente el 50% de pacientes con EM se detecta al menos un PRL^{33,43}.

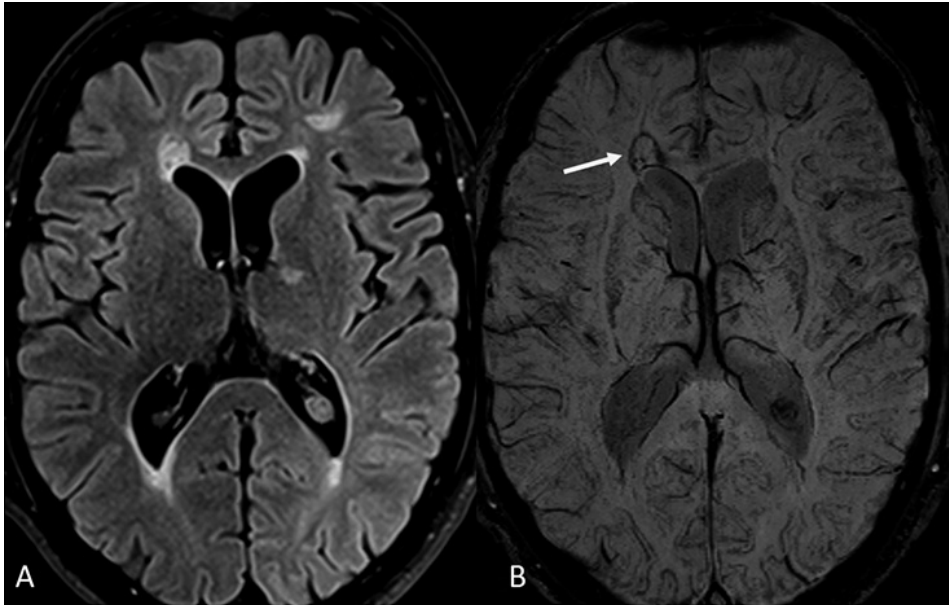


Figura 11. Imágenes transversales T2-FLAIR (A) y susceptibilidad magnética (B). Se observa un halo hipointenso en la imagen de susceptibilidad (flecha en B), que probablemente refleja depósitos de hierro en la periferia de una lesión desmielinizante crónica.

Los PRL probablemente reflejan la existencia de un estado proinflamatorio mediado por la inmunidad innata, en lesiones crónicas que no realzan con Gd, y podrían corresponder a las placas crónicas activas descritas anatomopatológicamente que se caracterizan por la existencia de inflamación crónica y daño progresivo. La existencia de esta hiposeñal periférica se ha asociado con SEL y con un curso más agresivo de la enfermedad³². Sin embargo, la mayoría de SEL no presentan PRL. Ello podría deberse a que la RM no es suficientemente sensible para detectar concentraciones bajas de hierro en la periferia de SEL o simplemente porque no todas las SEL presentan hierro⁴⁴.

Secuencias ponderadas en T1 con gadolinio

La utilización de secuencias ponderadas en T1 en combinación con la inyección de MCG permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria aguda. En condiciones normales, el Gd no atraviesa la BHE y, por tanto, no modifica la señal del tejido cerebral. Sin embargo, cuando existe un incremento en la permeabilidad o ausencia de la BHE, el Gd la atraviesa y produce un acortamiento del T1 (hiperintensidad) de los protones de hidrógeno situados en su proximidad, gracias a su potente efecto paramagnético. En la EM, la identificación de lesiones que realzan con el Gd se correlaciona histológicamente con la fase inflamatoria del desarrollo lesional. Este realce parece ser un hecho constante en las lesiones desmielinizantes

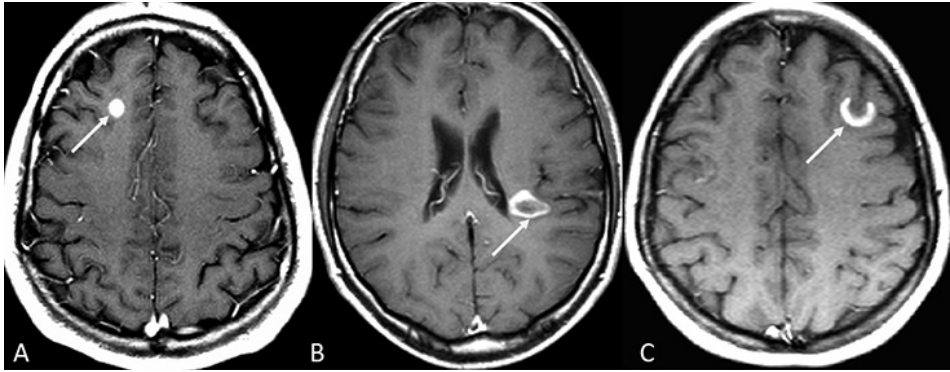


Figura 12. Imágenes en T1 tras la administración de contraste en 3 pacientes que muestran lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce con el Gd: nodular (A); en anillo (B); y en anillo incompleto (C). Nótese cómo el margen abierto de esta última lesión mira hacia la sustancia gris cortical.

durante su fase inicial de desarrollo (al menos en las formas recurrentes de la enfermedad) y puede adoptar diferentes formas (nodular, anillo completo, anillo incompleto) (Figura 12).

Un realce en anillo incompleto (con el margen abierto dirigido hacia la sustancia gris cortical o profunda) es un signo altamente específico que permite diferenciar lesiones desmielinizantes pseudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas, situaciones en las que el realce en anillo, cuando está presente, es completo (con excepción de algunos linfomas cerebrales primarios).

El realce con el Gd de las lesiones agudas es reversible y tiene una duración media de 3 semanas^{45,46}. La administración de corticoides suprime rápidamente este realce, si bien puede producirse un efecto rebote tras la supresión de este tratamiento. La incidencia de lesiones que se evidencian con el Gd varía en función de la forma clínica de la enfermedad, siendo menor en las formas benignas y progresivas que en las formas EMRR.

Recientemente se ha descrito la presencia de un realce leptomeníngeo focal o difuso tras la administración de MCG en una proporción no despreciable de pacientes con EM, especialmente en fase EMSP, que puede oscilar entre el 20-25% cuando se utilizan equipos de 1,5 o 3 T (Figura 13). Este hallazgo refleja una inflamación crónica leptomeníngea atribuible a la presencia de agregados de folículos ectópicos de células B y T, especialmente en el fondo de los surcos corticales, y parece asociarse con desmielinización subpial y atrofia de la sustancia gris cortical⁴⁷⁻⁴⁹. Este realce, que se detecta de forma óptima utilizando secuencias T2-FLAIR obtenidas al menos 10 minutos tras la inyección de MCG, no es sin embargo un hallazgo específico, ya que también puede identificarse en otros procesos (leptomeningitis infecciosas,

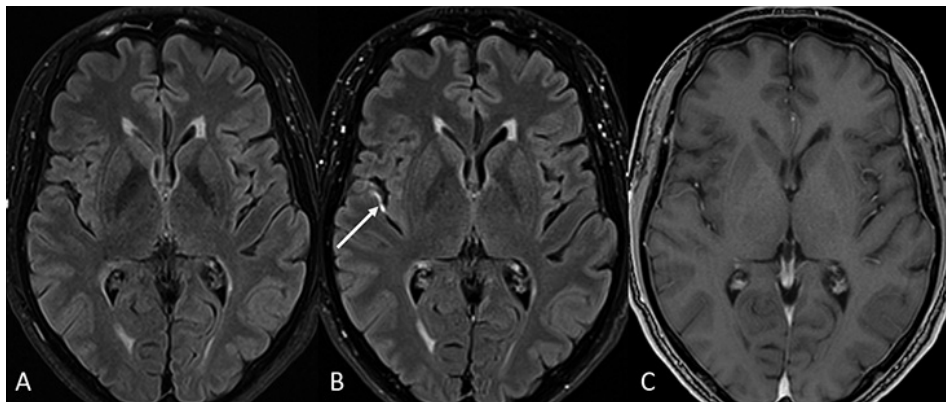


Figura 13. RM en paciente afecto de EM. Imágenes transversales T2-FLAIR sin (A) y tras la administración de Gd (B), y T1 tras la administración de gadolinio. Obsérvese la presencia de un realce lineal leptomeníngeo en la ínsula derecha, únicamente visible en la imagen T2-FLAIR con gadolinio (flecha en B).

carcinomatosis leptomeníngea, vasculitis, enfermedad anti-MOG), e incluso en sujetos sanos de edad avanzada⁵⁰⁻⁵⁴. Estudios longitudinales muestran que este realce es persistente, y que los FME no ejercen ningún efecto en su resolución, si bien se ha observado una asociación entre el número de focos de realce persistente con la progresión en la discapacidad neurológica⁵⁵, lo que confiere a este hallazgo valor pronóstico. Recientemente se ha observado en modelos animales como el tratamiento con BTKi, enzima que se expresa en los linfocitos B, produce una resolución del realce y de la infiltración inflamatoria leptomeníngea⁵⁶.

Los MCG se administran vía intravenosa con una concentración de 0,5/1 $\mu\text{mol}/\text{m}$, y con una dosis de 0,1 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ de peso corporal. La adquisición de la secuencia T1 tras la inyección intravenosa de MCG debe realizarse al menos 5-10 minutos después de su administración y no más tarde de 20 minutos. Este tiempo puede utilizarse para obtener las secuencias T2 o T2-FLAIR, sin que ello influya de forma significativa en su interpretación⁵⁷.

La administración de dosis repetidas de MCG produce un depósito de Gd en los núcleos dentados cerebelosos y en otras áreas del SNC (ganglios basales, tálamos, sustancia negra), que se manifiesta en forma de una hiperseñal en las secuencias ponderadas en T1 sin la administración de contraste (Figura 14)⁵⁸⁻⁶⁰. Este depósito es dosis-dependiente y se produce con mayor intensidad cuando se utilizan MCG de estructura lineal en comparación con los de estructura macrocíclica, debido a la menor estabilidad termodinámica y cinética de los primeros. Este efecto ha abierto una preocupación y debate sobre la seguridad y posible neurotoxicidad de los MCG entre la comunidad médica y los propios pacientes. A pesar de que no existen evidencias

que relacionen los depósitos de Gd en el SNC con manifestaciones neurológicas o neuropsicológicas, y que no se han demostrado cambios histológicos asociados a los mismos, tanto la FDA en EE. UU., como la European Medicine Agency (EMA) en Europa recomiendan que los MCG únicamente deben administrarse cuando sea estrictamente necesario para el paciente y siempre utilizando las dosis mínimas necesarias. Además, la EMA recomendó la prohibición del uso de MCG de estructura lineal, propuesta que fue finalmente aceptada por la Comisión Europea que transformó esta recomendación en una normativa de obligado cumplimiento en los países de la Unión Europea (con algunas excepciones en indicaciones fuera del SNC como son estudios hepáticos o intraarticulares). En EE. UU., la FDA solo hizo una advertencia sobre la relación entre la inyección MCG de estructura lineal y el depósito de Gd en el SNC, pero no prohibieron su utilización, lo que ha llevado, sin embargo, a una drástica reducción de su utilización, especialmente entre la población pediátrica⁶¹.

La preocupación sobre las posibles consecuencias clínicas de estos depósitos es especialmente importante en poblaciones potencialmente expuestas a múltiples inyecciones de MCG. Entre estas, destacan los pacientes con EM, que a lo largo de su enfermedad van a requerir probablemente múltiples estudios de RM para su correcto seguimiento. Actualmente no existe, sin embargo, ningún estudio que haya demostrado que en pacientes con EM que han recibido varias dosis de MCG, aun de estructura lineal, se produzca un empeoramiento de su discapacidad neurológica o

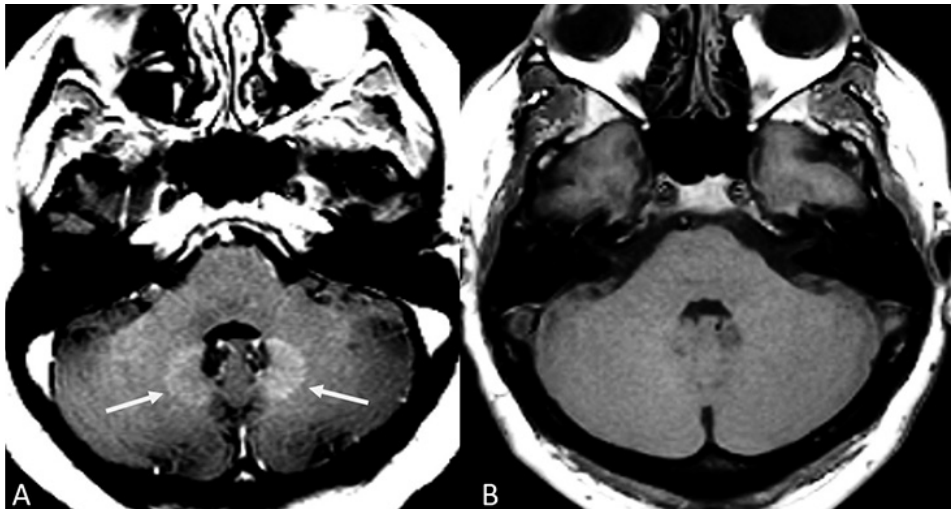


Figura 14. Efecto de la inyección de varias dosis de agentes de contraste que contienen gadolinio sobre la señal en T1 de los núcleos dentados. Obsérvese la hiperseñal en secuencias T1 de los núcleos dentados en un paciente que ha recibido 8 dosis de contraste de estructura lineal (flechas en A). Por el contrario, no se observa esta hiperseñal en un sujeto que ha recibido las mismas dosis, pero de un contraste de estructura macrocíclica.



de sus funciones cognitivas. A pesar de ello y siguiendo la normativa establecida por la Comisión Europea, se hace necesario un análisis de las situaciones en que el uso de MCG es estrictamente necesario en el diagnóstico y seguimiento de la EM.

Indicaciones para el uso de gadolinio en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple

Si bien la administración de MCG sigue siendo recomendable en los estudios diagnósticos de la EM siempre que se detecten lesiones de características desmielinizantes en las secuencias T2, son controvertidas las indicaciones en los estudios de seguimiento. Está ampliamente demostrado que la RM es la técnica paraclínica de mayor relevancia para valorar y predecir la eficacia de los FME. Estos tratamientos tienen esencialmente un efecto antiinflamatorio, pero con distintos niveles de eficacia y perfiles de seguridad¹⁷. Esta variabilidad hace esencial identificar de forma precoz los pacientes que vayan a tener una respuesta subóptima, para poder así darles la opción de un cambio a un tratamiento potencialmente más eficaz. La RM permite evaluar el efecto antinflamatorio de los fármacos a través de la identificación en estudios de seguimiento de lesiones desmielinizantes activas, que se definen como lesiones focales nuevas o aumentadas en secuencias T2, o que realzan con Gd. Sin embargo, aunque estos dos tipos de lesiones se agrupan en un solo concepto (lesiones activas), tienen diferencias conceptuales relevantes. El realce con Gd se considera un marcador de alteración en la permeabilidad de la BHE e indirectamente de inflamación focal aguda. Por otro lado, las lesiones nuevas o aumentadas en T2 reflejan la huella irreversible de una lesión inflamatoria focal que se desarrolló en el intervalo entre las dos exploraciones de RM que se analizan⁴⁶. Así pues, el análisis de la actividad de la enfermedad mediante RM podría realizarse simplemente a través de la detección de lesiones nuevas/aumentadas en T2, si bien esta estrategia es válida únicamente si el intervalo de tiempo entre los dos estudios de RM a comparar es relativamente corto (aproximadamente ≤ 1 año), ya que cuando los intervalos son más largos, la presencia de lesiones activas en T2 no permite establecer si esta actividad ha sido reciente o no. De esta manera, si la pregunta clínica es si existe actividad reciente de la enfermedad, y no se dispone de un estudio de RM previo obtenido en un tiempo suficientemente corto, se hará necesario el determinarla mediante la utilización de secuencias T1 con Gd. También es potencialmente útil la obtención de secuencias con Gd, en pacientes en los que se requiere confirmar actividad de la enfermedad, aun disponiendo de estudios previos recientes, cuando exista un volumen lesional en T2 muy elevado y con un patrón difuso y confluyente, ya que en esta situación la detección visual de lesiones activas en T2 es especialmente difícil, sobre todo si estas son de pequeño tamaño (Figura 15). De la misma forma, si se considera relevante, de cara al manejo terapéutico, confirmar la presencia de actividad inflamatoria aguda (por ejemplo, en pacientes con sospecha no confirmada de actividad clínica), es necesario realizar una RM con contraste lo antes posible y antes de iniciar tratamiento con corticoides, dado que estos reducen la duración del realce. En los pacientes que no han recibido tratamiento con corticoides, la RM debería

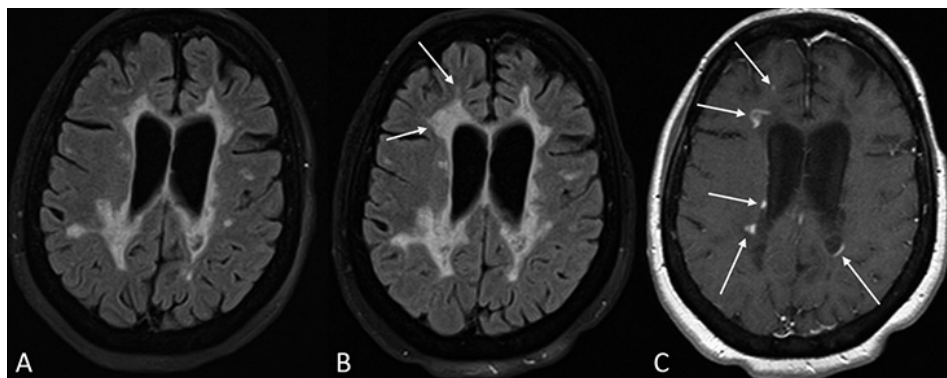


Figura 15. Detección de lesiones activas. RM cerebral inicial (A) y obtenida un año más tarde (B) (imágenes T2-FLAIR). La presencia de lesiones con un patrón confluyente dificulta la detección de lesiones nuevas en las imágenes T2. La obtención de secuencias T1 tras la administración de contraste permite detectar cinco lesiones activas (flechas en C), de las cuales únicamente dos se identificaban como nuevas en T2 (flechas en B).

obtenerse en un periodo no superior a las 2-3 semanas tras el inicio del posible brote, tiempo que corresponde a la duración media del realce de una lesión activa.

Finalmente, también se hace necesaria la obtención de secuencias con MCG, cuando la demostración de lesiones activas recientes sea un requisito para indicar determinados FME, especialmente en las formas SP de EM.

Por otro lado, en los estudios de seguimiento que se hacen, generalmente de forma anual, en pacientes que están recibiendo FME y que no presentan actividad clínica, la valoración de actividad inflamatoria subclínica en los estudios de RM puede basarse exclusivamente en la detección de lesiones activas en T2. Una excepción a esta recomendación es la del primer control anual que se obtiene tras el inicio de FME de baja/moderada eficacia, ya que algunas escalas o modelos que se han propuesto para predecir su eficacia incluyen como variable la presencia de lesiones con realce de Gd^{62,63}.

Tampoco es necesaria la utilización de MCG en los estudios de RM que se realizan con el objetivo de detectar en fase subclínica una LMP, infección oportunista que se puede desarrollar en pacientes sometidos a varias dosis de determinados FME, especialmente natalizumab^{64,65}. La identificación de esta infección por RM se basa en la detección visual de lesiones sospechosas, en secuencias ponderadas en T2-FLAIR y difusión en pacientes con riesgo de desarrollarla.

Una descripción de las situaciones en las que es y no es recomendable la utilización de secuencias ponderadas en T1 con MCG en la valoración de lesiones desmielinizantes activas se incluye en la Tabla III.



Tabla III. Indicaciones del uso de secuencias ponderadas en T1 con Gd en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple

Diagnóstico y pronóstico	Se recomienda el uso de Gd: • Para demostrar diseminación en tiempo (criterios diagnósticos de McDonald 2017) • Para contribuir al diagnóstico diferencial (basado en el patrón de realce) • Para predecir la progresión de la discapacidad • Para fenotipar pacientes con formas progresivas (activos/inactivos), cuando no se disponga de una RM reciente (un año) No se recomienda el uso de gadolinio: • Si no se identifican lesiones de características desmielinizantes en las secuencias T2 o T2-FLAIR
Seguimiento	Se recomienda el uso de Gd: • Primer seguimiento anual después del inicio del tratamiento: útil para predecir la respuesta, particularmente en pacientes tratados con fármacos de moderada eficacia (si no se ha realizado una RM a los 3-6 meses tras iniciado el tratamiento) • Para confirmar sospecha clínica de actividad reciente de la enfermedad (la RM debe realizarse lo antes posible y antes del tratamiento con esteroides). • Para detectar actividad de la enfermedad en pacientes sin una RM cerebral reciente (menos de un año) o en pacientes con volumen lesional elevado y/o con un patrón confluyente. • Para detectar actividad reciente de la enfermedad si se precisa para iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad. No se recomienda el uso de gadolinio (la detección de actividad radiológica se basa en la detección de lesiones activas en T2): • En caso de estudios rutinarios de seguimientos en pacientes clínicamente estables. • En estudios de despistaje de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*. Gd: gadolinio. RM: resonancia magnética.

ATROFIA CEREBRAL

La EM es una enfermedad con dos componentes, uno inflamatorio y otro neurodegenerativo que, si bien muestran una estrecha interrelación en las fases iniciales de la enfermedad, se hacen progresivamente independientes.

Las secuencias ponderadas en T2 y T1 con Gd son altamente sensibles en la detección de las lesiones focales que se producen como consecuencia del componente inflamatorio focal de la enfermedad. Sin embargo, no son adecuadas para detectar

y cuantificar el daño tisular irreversible que se produce como consecuencia del componente neurodegenerativo, tanto en el seno de las lesiones focales visibles en las secuencias T2, como en la sustancia blanca y gris de apariencia normal.

De todas las técnicas de RM que se han utilizado para medir el componente neurodegenerativo de la EM, es la volumetría cerebral como marcador de atrofia la que ha demostrado ser más robusta para su uso en estudios clínicos⁶⁶. De hecho, las medidas de volumen cerebral se utilizan de forma casi constante como marcadores secundarios de eficacia en los ensayos clínicos de FME, con el objetivo de analizar su potencial efecto protector en la progresión de la atrofia cerebral y por tanto en el componente neurodegenerativo de la enfermedad.

El desarrollo de atrofia cerebral en la EM, que puede detectarse desde las fases más iniciales de la enfermedad, se correlaciona no solo con la discapacidad neurológica, sino también con la fatiga y el deterioro cognitivo. De hecho, la atrofia cerebral global o regional (sustancia gris) se considera en la actualidad una medida clínicamente relevante en relación con la progresión de la enfermedad⁶⁷. Además, las medidas volumétricas cerebrales han demostrado ser robustas y sensibles frente a cambios temporales, y son además buenos predictores de la discapacidad futura de los pacientes con EM⁶⁶.

La progresiva disminución del volumen cerebral ocurre en los pacientes con EM de manera más acelerada que en los sujetos sanos (Figura 16). De hecho, se ha descrito que la tasa anual de disminución del volumen cerebral es aproximadamente del 0,5-0,8% en pacientes con EM, superior a la registrada en adultos jóvenes (18-50 años), en los que oscila entre 0,1-0,2% al año⁶⁸.

El análisis regional de la atrofia cerebral tiene claras implicaciones clínicas. En este sentido, diferentes estudios han demostrado cómo la atrofia selectiva de la sustancia gris (cortical y subcortical) tiene especial relevancia clínica al mostrar no solo una mejor correlación con parámetros clínicos en estudios transversales que la atrofia de la sustancia blanca, sino, además, valor predictivo en el desarrollo de discapacidad y deterioro cognitivo en estudios longitudinales⁶⁷.

Los diferentes ensayos clínicos que han incluido la atrofia cerebral como un marcador de eficacia han dado lugar a resultados controvertidos. Así, algunos muestran cómo su efecto en reducir la progresión de la atrofia cerebral solo se hace evidente a partir del segundo año de iniciado el tratamiento, mientras que se observa una aceleración durante los primeros meses tras iniciarlo. Este fenómeno, que se denomina "pseudoatrofia cerebral", se explicaría por el efecto antiinflamatorio de los FME, que producen, como consecuencia de una disminución de la concentración de agua en el tejido cerebral, una disminución del volumen cerebral y una falsa aceleración del grado de atrofia⁶⁹. Este efecto de pseudoatrofia se ha descrito asimismo en pacientes que reciben altas dosis de corticoides intravenosos o en sujetos deshidratados⁶⁶.

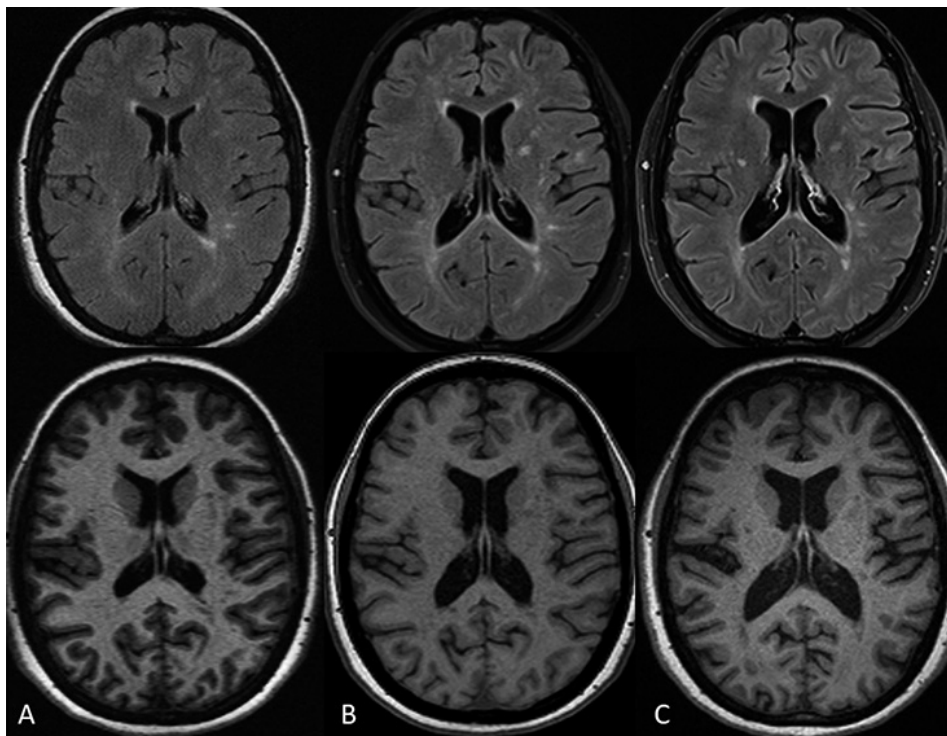


Figura 16. Imágenes T2-FLAIR (fila superior) y T1 (fila inferior). Estudios obtenidos con periodicidad bienal (A, B y C) en paciente diagnosticado de esclerosis múltiple. Obsérvese la progresión en el volumen lesional en T2 y en el grado de atrofia cerebral (aumento del tamaño ventricular).

La cuantificación de la atrofia cerebral se realiza habitualmente a partir de la medición del volumen cerebral sobre imágenes ponderadas en T1 de RM obtenidas sin la administración de Gd. Los métodos utilizados pueden clasificarse en dos categorías, dependiendo del tipo de análisis que se pretenda llevar a cabo: transversales o longitudinales. Los estudios transversales, que analizan imágenes de RM obtenidas en un único punto temporal, requieren métodos de segmentación de tejidos, bien global –todo el parénquima encefálico; por ejemplo, *brain parenchymal fraction* (BPF)–, o regional, es decir, medidas volumétricas selectivas de la sustancia gris cortical o subcortical, o medidas de grosor cortical (Figura 17).

Por otro lado, los estudios longitudinales utilizan generalmente técnicas de correjistro, que permiten analizar los cambios temporales entre estudios de RM obtenidos en tiempos diferentes (Figura 18). Con las técnicas de correjistro es posible cuantificar el porcentaje anualizado de cambios en el volumen cerebral global (aPBVC). Utilizando esta técnica, se ha propuesto como pérdida de volumen cerebral relevante cuando la disminución del PBVC sea $\geq 0,94\%$ anual⁷⁰.

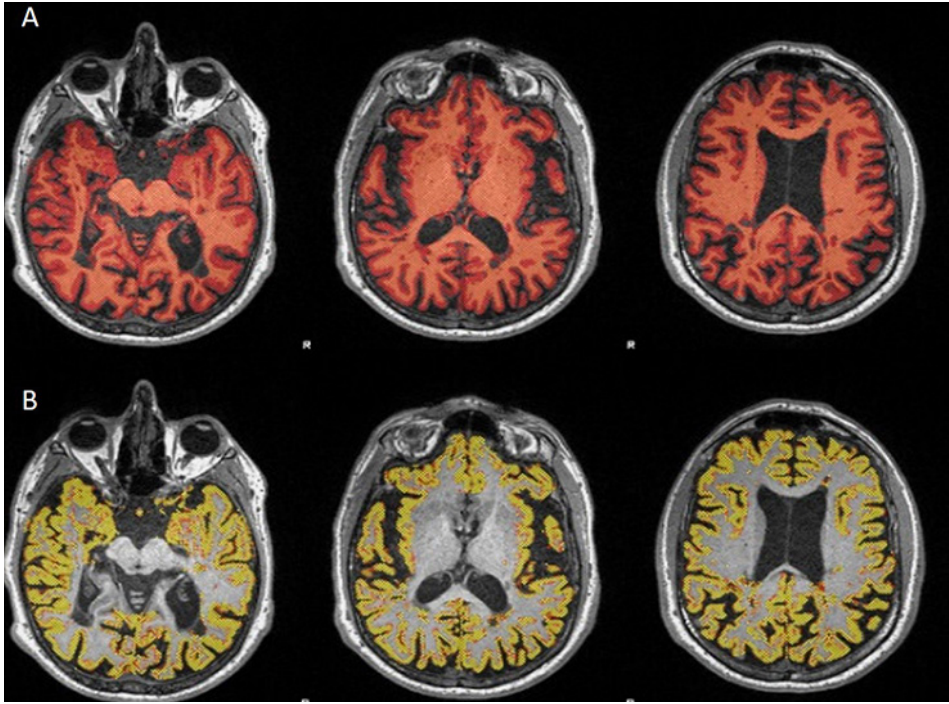


Figura 17. Ejemplo de segmentación para el cálculo de volumen cerebral global (A), y de la sustancia gris cortical (B), a partir de imágenes T1 obtenidas con una secuencia 3D. (Ver imagen a color en el Anexo, p. 251).

Sin embargo, hay que considerar dos aspectos que limitan en la actualidad utilizar estas medidas en la práctica clínica⁶⁶. En primer lugar, hay que tener en cuenta que la pérdida de volumen cerebral se debe a cambios que afectan no solo a componentes tisulares cerebrales (componente neuroaxonal), sino también a componentes no tisulares (espacio intersticial, edema). La contribución relativa de cada uno de estos componentes puede depender de diferentes factores, algunos dependientes de la propia enfermedad (estadio, región afectada), y otros sin relación con ella. Entre estos últimos cabe considerar factores relacionados con aspectos constitucionales o hábitos de vida (índice de masa corporal, consumo de alcohol, tabaquismo, deshidratación), factores genéticos (expresión de apolipoproteína B) y condiciones fisiopatológicas concomitantes (diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular). A todos estos factores hay que añadir la disminución del volumen cerebral propia del envejecimiento, y que puede acelerarse cuando este se asocia a algunos de los factores mencionados anteriormente.

En segundo lugar, hay que considerar el efecto de pseudoatrofia inducido por algunos FME, especialmente de aquellos con marcado efecto antiinflamatorio, que ocurre predominantemente en los primeros 6-12 meses tras su inicio. Una forma sencilla de

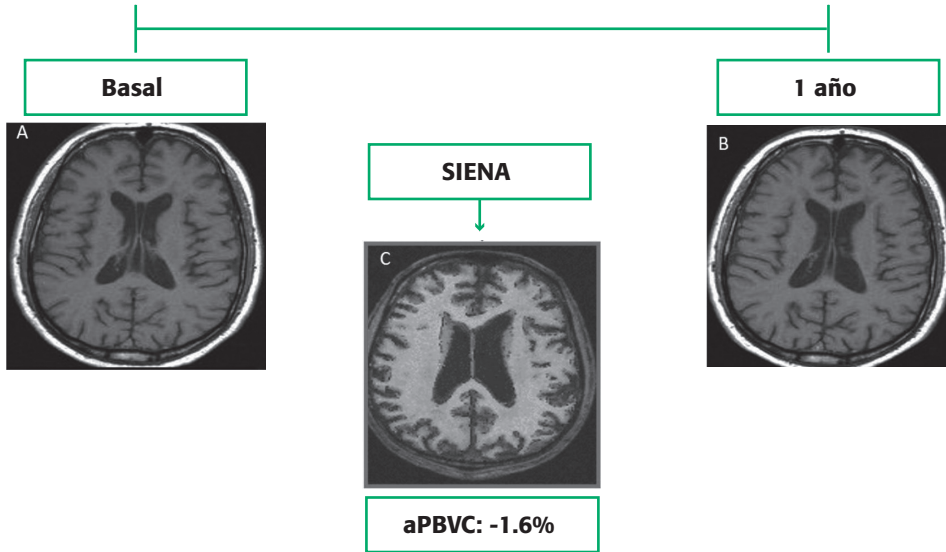


Figura 18. Ejemplo de análisis de cambios en el volumen cerebral utilizando el programa Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy (SIENA). El programa hace un correregistro de dos RM obtenidas en tiempos diferentes (A, B), calculando el porcentaje de cambio de volumen cerebral entre ambas. El valor obtenido se normaliza en función del intervalo en la obtención de las dos RM para finalmente dar un aPBVC. Los bóseles coloreados en la imagen corregistrada (C) identifican dónde se han producido cambios en el volumen cerebral (el azul representa la contracción y el rojo representa la expansión).

minimizar este efecto es ignorar los cambios volumétricos cerebrales durante los primeros 6-12 meses tras el inicio de un FME, y considerar como estudio basal la RM obtenida tras este periodo para analizar los cambios longitudinales del volumen cerebral.

RM MEDULAR

La presencia de lesiones en la médula espinal en pacientes con EM clínicamente definida es aproximadamente del 90%. Esta prevalencia es mucho menor en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente en las que no se inician con un síndrome medular. Sin embargo, aún en estos pacientes, la RM detecta lesiones en el 30-40% de los casos. Por el contrario, en las formas progresivas, especialmente las EMSP, las lesiones medulares se detectan prácticamente en la totalidad de los pacientes. En las formas primarias progresivas, las lesiones medulares son en general muy extensas en comparación con las que afectan al parénquima cerebral⁷¹.

Aproximadamente en el 50% de los escasos pacientes con EM clínicamente definida que presentan un examen de RM cerebral normal (< 2%) se identifican lesiones

medulares compatibles con placas desmielinizantes, por lo que un estudio medular completo está indicado en pacientes con EM clínicamente definida cuando la RM cerebral sea normal. La detección con RM de lesiones incidentales en la médula espinal en sujetos sanos es un hecho infrecuente, al contrario de lo que ocurre en el parénquima encefálico, donde se observan focos de hiperseñal en las secuencias potenciadas en T2 hasta en el 50% de los sujetos por encima de los 50 años. Por esta razón, la práctica de una RM medular está especialmente indicada en el diagnóstico inicial de pacientes con formas de inicio tardío, donde puede ser difícil diferenciar placas desmielinizantes de lesiones incidentales o de origen vascular. En estos casos, la detección de lesiones de características desmielinizantes en la médula espinal apoyaría el diagnóstico de EM.

Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, con una predisposición a situarse periféricamente y a afectar los cordones posteriores y laterales, con o sin compromiso asociado de la sustancia gris central. Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión craneocaudal, ni más del 50% del área transversal (con excepción de algunas lesiones agudas), y la mayoría de ellas se localiza a nivel cervical o dorsal superior (en menos del 7% de los pacientes que presentan lesiones medulares, estas se localizan únicamente por debajo del segmento dorsal superior)^{72,73} (Figura 19). Estas placas medulares no tienen características expansivas, con excepción de algunas placas agudas, las cuales se realzan con el Gd, indicando actividad inflamatoria. Estos casos pueden plantear un problema de diagnóstico diferencial con lesiones tumorales.

La atrofia medular, que se desarrolla desde las fases iniciales de la enfermedad, es especialmente relevante en las formas progresivas. Esta atrofia es más evidente en el segmento cervical proximal y no guarda relación con el volumen lesional en T2, ni cerebral ni medular. El origen más probable de la atrofia medular es la destrucción axonal secundaria a degeneración walleriana. Se ha observado cómo el grado de atrofia de la médula cervical se correlaciona de forma significativa con el grado de discapacidad neurológica, mejorando las correlaciones obtenidas con las medidas de volumen o número lesional en T2 tanto cerebrales como medulares⁷⁴. Asimismo, se ha observado una aceleración en el desarrollo de atrofia medular en pacientes con EMRR previa a su conversión a formas SP, lo que confiere a esta medida valor como predictor de progresión⁷⁵.

En la actualidad existen herramientas que, de forma automática, permiten cuantificar el grado de atrofia de la médula cervical a partir de imágenes 3D ponderadas en T1 (incluso a partir de las obtenidas para estudio cerebral) (Figura 20), y detectar cambios temporales de la misma. De hecho, la atrofia medular cervical se está utilizando como medida para monitorizar la progresión de la enfermedad, especialmente en sus fases progresivas, si bien hasta la fecha ningún ensayo clínico ha podido demostrar un efecto positivo de los FME en su prevención⁷⁶.

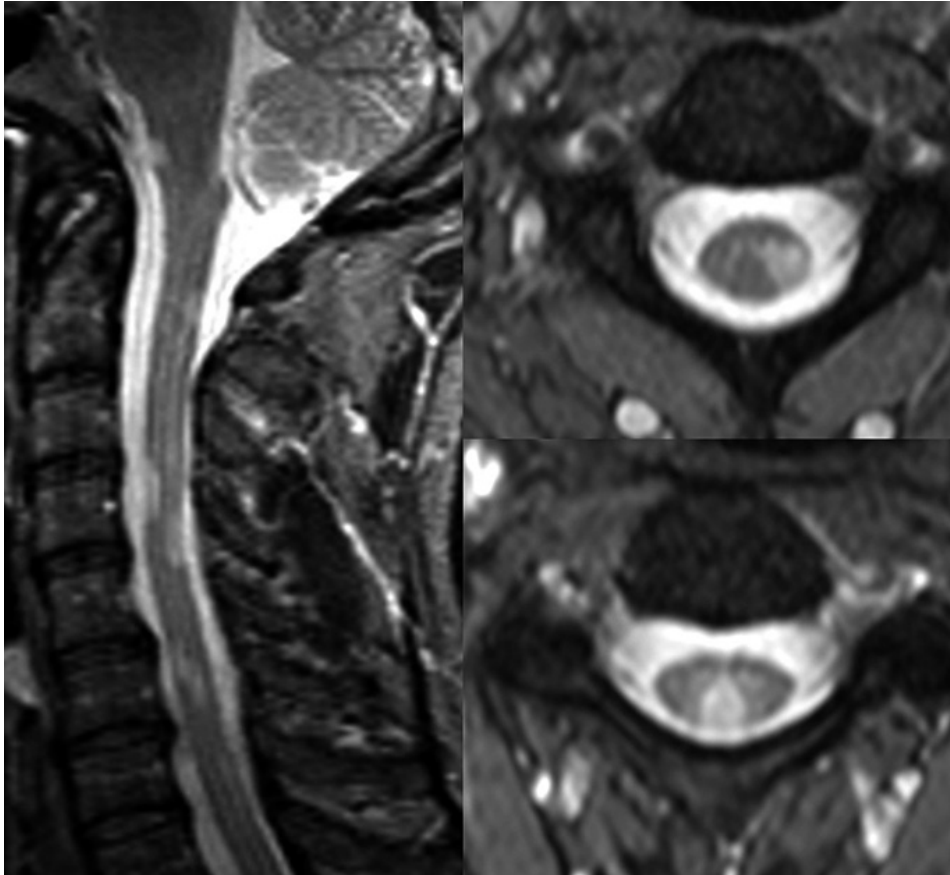


Figura 19. RM cervical en un paciente afecto de EM (imagen STIR obtenida en el plano sagital e imágenes T2 obtenidas en el plano transversal). En la imagen sagital se observan múltiples lesiones desmielinizantes con una extensión craneocaudal que no supera los dos cuerpos vertebrales y sin características expansivas. Las lesiones típicamente afectan los cordones posteriores y laterales en las imágenes en el plano transversal.

RM DEL NERVIO ÓPTICO

La neuritis óptica (NO) es con frecuencia la primera manifestación de la EM, y la RM permite detectar la afección del nervio óptico en forma de hiperseñal en secuencias T2 y en la fase aguda engrosamiento y realce tras la administración de Gd (Figura 21)⁷⁷. Estas características que reflejan desmielinización e inflamación se pueden observar hasta en el 95% de los pacientes con NO aguda⁷⁸. El aumento de la señal en T2 puede persistir a largo plazo a pesar de una mejoría en la agudeza visual, y con frecuencia se asocia con adelgazamiento (atrofia) de los nervios⁷⁸ (Figura 22). Las secuencias de RM convencionales utilizadas para estudio de la vía óptica anterior (STIR o T2 con supre-

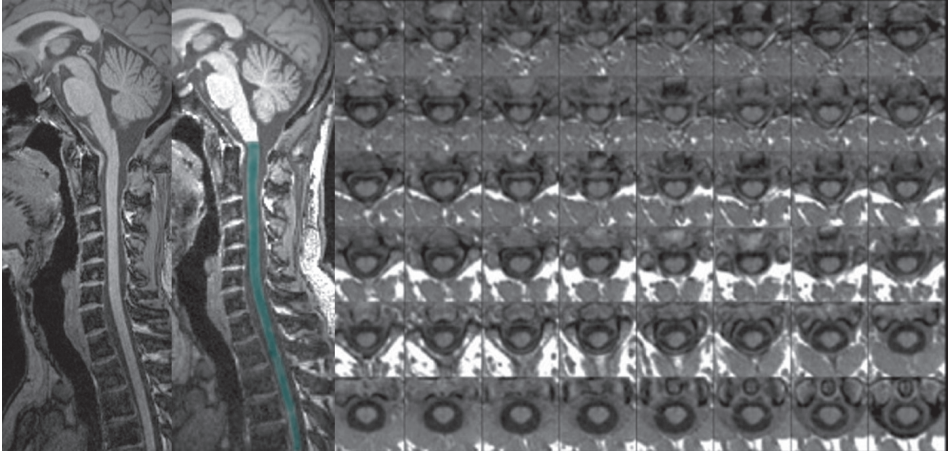


Figura 20. Ejemplo de segmentación automática mediante el programa Spinal Cord Toolbox, que permite el cálculo del área transversal de la médula cervical a partir de una secuencia 3D T1 sagital.

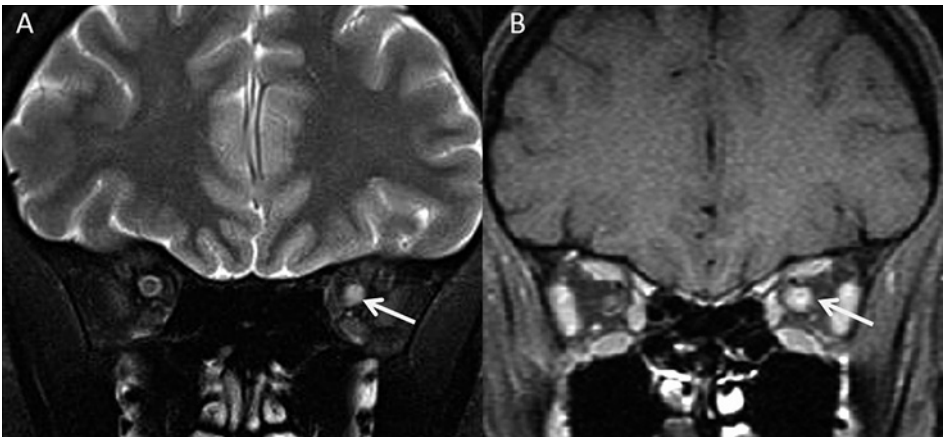


Figura 21. RM del nervio óptico en la fase aguda de una neuritis óptica izquierda. Las imágenes coronales en T2 (A) y T1 con contraste (B) obtenidas con saturación grasa detectan el engrosamiento del nervio óptico y su realce indicando inflamación y desmielinización del mismo (flechas).

sión grasa) son, sin embargo, poco sensibles en la detección de lesiones desmielinizantes. Sin embargo, la secuencia DIR mejora esta sensibilidad y podría considerarse de primera elección para el estudio de esta región anatómica^{79,80} (Figura 23).

La RM no se requiere para confirmar el diagnóstico de NO clínicamente típica, pero sí se recomienda cuando no lo es (Tabla IV).

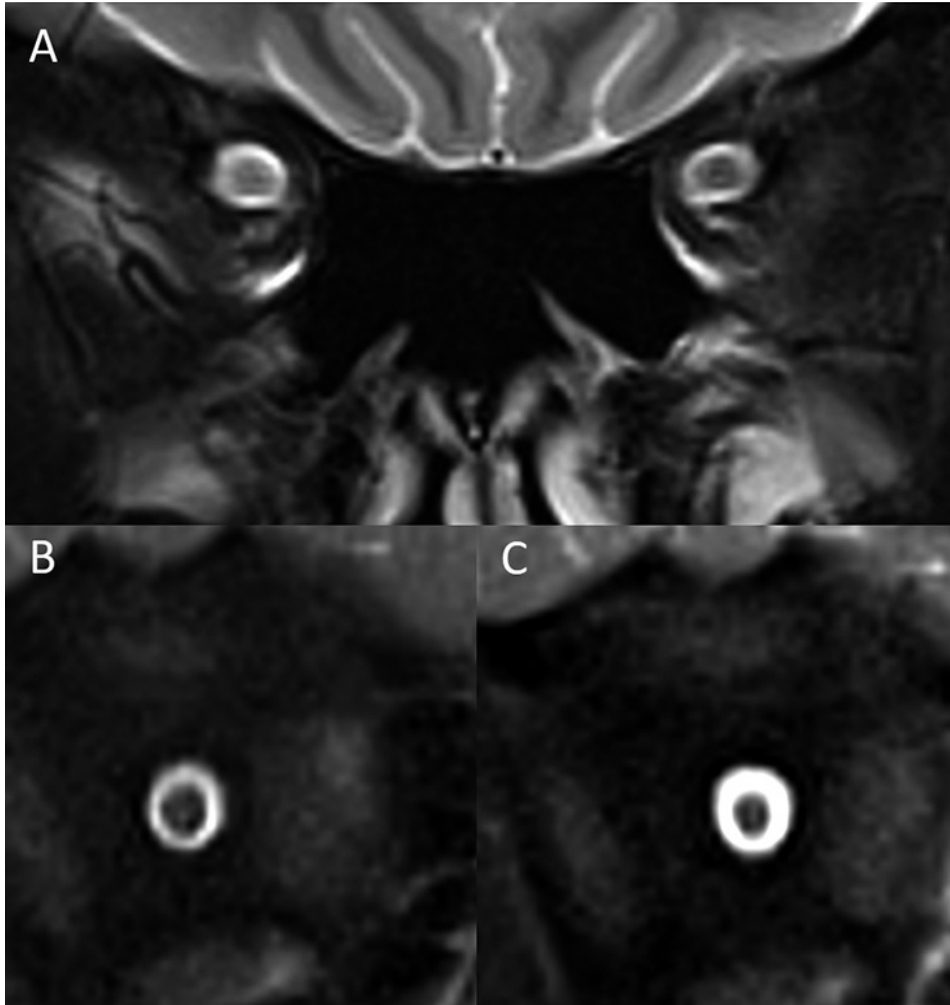


Figura 22. RM (imagen ponderada en T2 con supresión grasa) del NO en la fase aguda de una neuritis óptica derecha (flecha en A). La obtención de secuencias *half-fourier-acquired single-shot turbo spin echo* (HASTE) de alta resolución muestra el grosor del nervio óptico en el plano coronal al inicio de los síntomas (B) y como este se reduce 12 meses más tarde reflejando el desarrollo de atrofia (C).

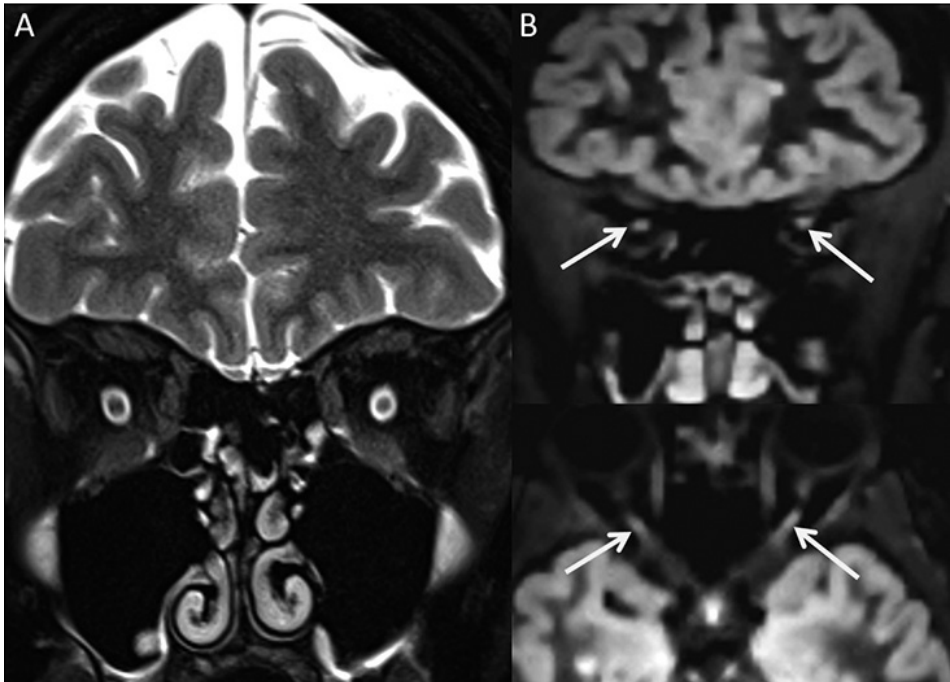


Figura 23. RM de la vía óptica anterior en una paciente afecta de EM con antecedentes de NO izquierda. Secuencias T2 en el plano coronal con supresión grasa (A) y secuencias 3D DIR en los planos coronal y transversal (B). No se identifican alteraciones de señal en los nervios ópticos en la secuencia T2 con supresión grasa, pero sí pequeñas lesiones hiperintensas que afectan parcialmente el segmento intraorbitario de ambos nervios ópticos en las imágenes DIR (flechas en B).

Tabla IV. Indicaciones para la obtención de una RM del nervio óptico

Situación clínica	Indicaciones y objetivo
Diagnóstico	• SCA: diagnóstico diferencial en neuritis ópticas atípicas: – Neuritis óptica aislada atípica; neuritis óptica aislada recurrente, neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica – Sospecha de otras enfermedades que afectan el nervio óptico: NMOSD, enfermedades infecciosas, procesos compresivos, etc. – Neuritis óptica en pacientes pediátricos
Seguimiento	• Pacientes con nuevos síntomas visuales sugestivos de comorbilidad que afecte el nervio óptico • Pacientes con EM y neuropatía crónica progresiva • Pacientes con EM y brotes repetidos aislados del nervio óptico

EM: esclerosis múltiple. NMOSD: espectro de neuromielitis óptica. SCA: síndrome clínico aislado.



RM DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO

El seguimiento y manejo de pacientes con EM durante el embarazo, y especialmente en el puerperio, representa un desafío, ya que la actividad de la enfermedad puede fluctuar durante este periodo. Además, pueden desarrollarse comorbilidades relacionadas con el embarazo, que pueden simular la actividad de la enfermedad. La RM, en este sentido, es de gran ayuda para detectar actividad inflamatoria y diferenciarla de comorbilidades relevantes.

El embarazo se ha considerado durante mucho tiempo como una contraindicación relativa (particularmente durante el primer trimestre) a la obtención de estudios de RM. Sin embargo, existen evidencias que indican que la exposición a la exploración durante el embarazo, incluso en el primer trimestre, no se asocia con un mayor riesgo de muerte fetal, muerte neonatal o desarrollo de anomalías congénitas, neoplasias o pérdida auditiva⁸¹. A pesar de ello, no se recomienda utilizar durante el embarazo campos magnéticos superiores a 1,5 T. En relación con el uso de MCG, hay que señalar que el Gd puede atravesar la placenta y no se puede excluir que ello pudiera tener un efecto teratogénico durante el primer trimestre. De hecho, el uso de MCG en cualquier momento durante el embarazo se asocia a muerte fetal y neonatal, así como al desarrollo de enfermedades dermatológicas, reumatológicas e inflamatorias⁸¹. Por lo tanto, la RM con Gd no se recomienda en el embarazo, a menos que se considere estrictamente necesario para el manejo de la paciente. En esta situación, se debe administrar la dosis mínima necesaria de un MCG de estructura macrocíclica⁸².

La RM durante el puerperio podría estar clínicamente indicada en caso de sospecha de actividad de la enfermedad o para adquirir una RM de referencia que debería compararse con la última RM obtenida antes del embarazo. Idealmente, esta RM de referencia debería realizarse justo antes de iniciar la gestación, lo que es, sin embargo, difícil de llevar a cabo en la práctica clínica. Aunque una proporción del Gd administrado pasa a la leche en mujeres que dan de lactar, el uso de MCG no está estrictamente contraindicado durante la lactancia. De acuerdo con las últimas guías de la ESUR (European Society of Urogenital Radiology (ESUR)), la lactancia materna puede continuar normalmente cuando se administran MCG macrocíclicos a la madre⁸².

Un resumen de las recomendaciones para el uso de la RM durante el embarazo y la lactancia se incluyen en la Tabla V.

CARACTERIZACIÓN DEL SUSTRATO LESIONAL MEDIANTE RM

El seguimiento de la historia natural de la EM mediante RM muestra generalmente una débil correlación con la evolución clínica. El origen de esta disociación clínico-radiológica es multifactorial y es un reflejo tanto de las limitaciones propias de las escalas de

Tabla V. Recomendaciones para el uso de la RM durante el embarazo y la lactancia

Embarazo	La RM no está estrictamente contraindicada durante el embarazo. Sin embargo, su uso durante el embarazo debe limitarse tanto como sea posible
	La RM durante el embarazo debe realizarse en equipos de 1,5 T
	El uso de MCG durante el embarazo no se recomienda
	Las posibles indicaciones durante el embarazo incluyen: • Presentación clínica sugestiva de actividad inesperada de la enfermedad • Síntomas clínicos sugestivos de comorbilidad (p. e., trombosis venosa cerebral)
Puerperio y lactancia	No hay limitación de uso de la RM en el puerperio, incluida la fase de lactancia
	La administración de MCG durante la lactancia debe estar limitada a situaciones estrictamente necesarias. En el caso de que se utilicen, no se hace imprescindible suspender la lactancia materna siempre que se administren MCG macrocíclicos
	Se recomienda obtener una RM cerebral tras el parto, que se utilizará como referencia para estudios posteriores.

MCG: medios de contraste que contienen gadolinio. RM: resonancia magnética.

medición clínicas como de los parámetros de RM. La escala del grado de incapacidad más utilizada en la EM, la Expanded Disability Status Scale, tiene limitaciones, entre las que cabe señalar su escasa reproducibilidad interindividual, su falta de linealidad y su excesiva potenciación de los trastornos motores. Por otro lado, la medición del volumen lesional con RM a través de secuencias ponderadas en T2 que, por su elevada sensibilidad y simplicidad técnica, son las más utilizadas en el estudio de la EM, no establece diferencias en función de la localización de las lesiones en áreas más o menos elocuentes, no tiene en cuenta los fenómenos de plasticidad cerebral, ni es capaz de diferenciar las lesiones en función de su sustrato patológico predominante. La utilización combinada de técnicas de RM que se podrían llamar clásicas o convencionales con otras avanzadas que intentan detectar de forma más específica el daño tisular irreversible, permite aumentar la especificidad de la RM en la caracterización del sustrato lesional no solo de las placas de EM visibles en las secuencias convencionales, sino también del llamado tejido cerebral de apariencia normal^{83,84}.

Técnicas clásicas o convencionales

A pesar de su limitada especificidad en la determinación del sustrato lesional, las secuencias ponderadas en T2 son de utilidad en el estudio de la historia natural de la EM. Estudios longitudinales han puesto de manifiesto lesiones de nueva aparición en RM con una frecuencia 5-10 veces superior que los episodios de recurrencias clínicas, lo que indica que la EM es una enfermedad progresiva incluso durante las fases de remisión clínica. La



progresión de este volumen lesional oscila en el 5-10% anual, tanto en las formas remitentes recurrentes como en las progresivas, y se ha observado una reducción significativa y mantenida en el grado de esta progresión por el efecto de diferentes FME⁷⁶.

El estudio de la historia natural de la EM utilizando secuencias ponderadas en T1 tras la administración de Gd también demuestra que la actividad y progresión de la enfermedad existe en fases de estabilidad clínica, y que la sensibilidad de la RM para detectar actividad de la enfermedad es mayor que la detectada clínicamente. El tratamiento con altas dosis de esteroides intravenosos produce una resolución casi inmediata o una marcada disminución de todas las lesiones activas, si bien este efecto es transitorio, ya que, en exámenes consecutivos, el realce de las lesiones puede reaparecer a los pocos días, y se detectan además nuevas lesiones durante el primer mes⁸⁵. También se ha observado una significativa disminución en el número de lesiones con actividad inflamatoria en pacientes bajo FME⁷⁶.

Técnicas no convencionales

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla y reproducible lesiones macro- o microscópicas cuyo sustrato patológico se correlaciona mejor con el grado de discapacidad clínica, como la desmielinización grave y la destrucción axonal, e identificar cambios en la activación cortical atribuibles a fenómenos de plasticidad cerebral^{83,84}. Entre estas técnicas, que tanto pueden aplicarse en el estudio del parénquima cerebral como en la médula espinal, se incluyen la espectroscopia de protón, la transferencia de magnetización, el tensor de difusión y la RM funcional.

Estas técnicas no convencionales ofrecen una serie de ventajas con respecto a las técnicas de RM convencional. En primer lugar, ofrecen información cuantitativa y más específica de los cambios patológicos que acontecen tanto en la sustancia blanca de apariencia normal como en la sustancia gris, y permiten, además, realizar análisis globales y regionales del SNC. Sin embargo, presentan una serie de desventajas frente a las técnicas convencionales: su estandarización y optimización es compleja, faltan valores normativos de referencia, su análisis es dificultoso y consume tiempo, y existe una excesiva variabilidad entre diferentes observadores y centros. Ello hace que estas técnicas no hayan demostrado valor en el diagnóstico y seguimiento individualizado de la enfermedad^{86,87}.

VALOR PRONÓSTICO DE LA RM EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL DE LA ENFERMEDAD

El papel de la RM para predecir el curso de la enfermedad ha sido bien establecido^{88,89}. Diferentes estudios han demostrado que un elevado número de lesiones desmielinizantes cerebrales al inicio de la enfermedad contribuye a predecir la discapacidad neuroló-

gica a medio y largo plazo^{90,91}. También la topografía lesional es relevante para predecir el pronóstico y, así, la presencia de lesiones desmielinizantes infratentoriales, especialmente si afectan el tronco encefálico, y en la médula espinal (especialmente si son asintomáticas) son predictores independientes de progresión de la discapacidad⁹²⁻⁹⁵.

La RM también contribuye a identificar los pacientes con riesgo de desarrollar un curso agresivo de la enfermedad o de progresión temprana a una forma EMSP. Así, la presencia de más de 20 lesiones desmielinizantes en T2 y más de 2 lesiones con realce de Gd en pacientes con un síndrome neurológico aislado (SNA) permite identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar una forma agresiva de la enfermedad (EDSS $\geq$ 6,0 a los 10 años)⁹⁶. Asimismo, la presencia de al menos 2 lesiones con realce de Gd y de al menos una lesión en la médula espinal en los estudios iniciales de RM predicen el riesgo de evolución a una forma EMSP 15 años después de un SNA, al igual que la detección de lesiones desmielinizantes nuevas en el tronco encefálico y en la médula espinal 1 y 3 años después del inicio de los síntomas⁹⁷.

La presencia y número de lesiones intracorticales también se asocia con un mayor riesgo de conversión a formas EMSP⁹⁸, si bien en la práctica clínica, y pese a utilizar secuencias especialmente sensibles como las DIR, no es fácil detectar estas lesiones de forma robusta.

Finalmente, en sujetos diagnosticados de un RIS, la presencia de lesiones medulares contribuye a predecir el riesgo de desarrollar un SNA^{99,100}.

Todos estos datos subrayan la importancia de analizar el número y topografía de las lesiones desmielinizantes en las primeras fases de la enfermedad, y el valor de la RM de la médula espinal además de la cerebral, no solo con fines de diagnóstico sino también para predecir la progresión de la discapacidad y la conversión a formas EMSP.

Aunque la evaluación de las medidas de atrofia del cerebro y la médula espinal también se ha propuesto como marcadores pronósticos, su implementación y valor en la práctica clínica todavía está limitada por diferentes factores y, por lo tanto, no se pueden todavía recomendar para predecir el pronóstico de la enfermedad de forma individual.

RM EN LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EM

Diferentes guías recomiendan la obtención de estudios anuales de RM cerebral en pacientes que reciben FME, tanto para valorar y predecir su eficacia, como para detectar complicaciones derivadas de su administración⁵⁷. Sin embargo, se pueden considerar intervalos más largos en pacientes clínicamente estables después de los primeros años de inicio del tratamiento, particularmente si no se requieren RM de seguridad como ocurre con los tratamientos inyectables de baja/moderada eficacia.



La evaluación de actividad de la enfermedad basada en la detección de lesiones activas en T2 se ve afectada por una sensibilidad subóptima y por una excesiva variabilidad interobservador¹⁰¹, lo que es especialmente frecuente cuando estas lesiones son de pequeño tamaño y en pacientes con un volumen lesional en T2 elevado. Las técnicas de correregistro y sustracción entre las secuencias ponderadas en T2 obtenidas en dos tiempos pueden minimizar esta limitación¹⁰² (Figura 24).

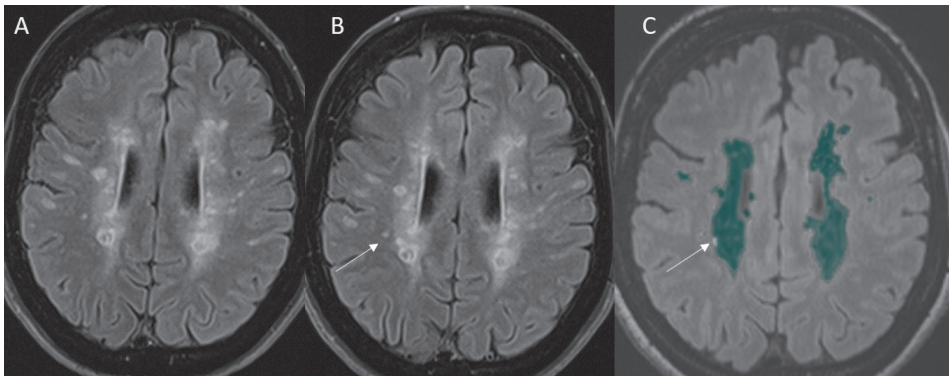


Figura 24. Detección automática de lesiones nuevas en T2. RM cerebral inicial (A) y obtenida un año más tarde (B) (imágenes 3D T2-FLAIR). El correregistro y sustracción de las dos imágenes (C) muestra una lesión nueva, que se confirman visualmente en la imagen B (flechas). Las lesiones marcadas en azul en la imagen C corresponden a lesiones crónicas.

La relevancia de lesiones activas en T2 en la médula espinal como marcador de eficacia de los FME no ha sido suficientemente estudiada, por lo que no se recomienda en la actualidad obtener RM de la médula espinal en el seguimiento rutinario de la EM. Datos recientes indican, sin embargo, que, en pacientes clínicamente estables, se detectan lesiones activas en T2 en la médula espinal no asociadas a lesiones activas en T2 cerebrales en aproximadamente el 10% de los pacientes con formas EMRR, lo que indica que una proporción pequeña, pero relevante, de pacientes con actividad subclínica no se detectan si únicamente se realizan estudios de RM cerebral en su seguimiento¹⁰³. Ello ha creado un cierto debate sobre si incluir o no la RM medular además de la cerebral en el seguimiento rutinario de pacientes con EM que reciben FME¹⁰⁴. Con las evidencias actuales y la dificultad que existe en la detección visual de lesiones activas en T2 en la médula espinal, que conduce con frecuencia a la detección de falsos positivos/negativos, y el incremento en el tiempo de adquisición y el coste derivado de ello, hace que todavía no se pueda recomendar la RM de la médula espinal para evaluar la actividad de la enfermedad y monitorizar la eficacia de los FME en la práctica clínica^{57,71}. Sin embargo, la RM de la médula espinal puede ser útil en el seguimiento de la EM en ciertas situaciones clínicas, como se detalla en la Tabla VI.

Tabla VI. Indicaciones de RM medular en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la EM

Situación clínica	Indicaciones y objetivos
Diagnóstico	• SCA: establecer criterios diagnósticos (McDonald 2017) • SCA: diagnóstico diferencial en caso de hallazgos no concluyentes en la RM cerebral • EM primaria progresiva: establecer criterios diagnósticos (McDonald 2017) • Exclusión de diagnósticos alternativos como causa de los síntomas
Pronóstico	• RIS: predicción conversión a SCA o EM • SCA/EM temprana: predicción progresión discapacidad y conversión a EMSP
Seguimiento*	• Pacientes con fenotipo medular (sin o con escasas lesiones en la RM cerebral) • Pacientes con actividad/progresión clínica de la enfermedad no explicables por los hallazgos de la RM cerebral • Pacientes con brotes de origen medular (si la detección de actividad puede modificar el manejo terapéutico) • Brote medular atípico (descartar comorbilidad)

*Todo paciente diagnosticado de EM debería tener una RM medular completa que pueda utilizarse de referencia en caso de que se considere necesario realizar una nueva RM medular en su seguimiento.

EM: esclerosis múltiple. EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva. RIS: síndrome radiológico aislado. SCA: síndrome clínico aislado.

RM EN LA PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El pronóstico de la respuesta al tratamiento individual a largo plazo con FME es un desafío importante en la EM, particularmente en pacientes que reciben tratamientos de baja o moderada eficacia, ya que la detección temprana de aquellos con un alto riesgo de tener una respuesta subóptima permitirá una escalada rápida a fármacos de mayor eficacia.

Las diferentes escalas y modelos que se han propuesto en los últimos años para predecir la respuesta a los FME se basan principalmente en medidas clínicas y de RM recogidas durante el primer año tras el inicio de estos tratamientos^{105,106}. En todas estas escalas y modelos, la presencia de lesiones activas en la RM cerebral, ya sea al inicio del estudio o durante los primeros años después del inicio del tratamiento, se ha identificado como una de las medidas predictivas de respuesta más relevantes, por lo que resulta esencial realizar una evaluación precisa de estas lesiones.

En la evaluación de la actividad radiológica de la enfermedad durante el seguimiento a corto plazo después del inicio del tratamiento (un año), se recomienda comparar la RM con una anterior obtenida de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento (RM



de referencia). Esta estrategia evitará la consideración de las lesiones activas que se desarrollan dentro de las primeras semanas/meses después del inicio del tratamiento, fenómeno que no ha de estar relacionado con el fracaso del mismo, sino simplemente con el tiempo que requieren estos tratamientos para ser efectivos. Se recomienda obtener estas RMs de referencia a intervalos más largos (9 meses) en pacientes tratados con FME que requieren mayor tiempo para alcanzar su efecto completo⁵⁷.

Las secuencias T1 con Gd siguen siendo recomendables para detectar actividad reciente de la enfermedad antes del inicio o cambio de FME. Sin embargo, en las RM de referencia obtenidas tras el inicio del tratamiento, no se hace necesario utilizar Gd. Si no se ha obtenido esta RM de referencia, sí es recomendable la obtención de secuencias T1 con Gd en el primer estudio anual tras iniciado un FME, ya que la presencia de lesiones activas en T2 no tiene por qué indicar un fracaso terapéutico. En pacientes que muestran actividad de la enfermedad en un examen de RM de seguimiento, no asociado con actividad clínica, podría considerarse el obtener una RM adicional 6 meses más tarde (sin Gd). Del mismo modo, en pacientes con sospecha de actividad clínica, no confirmada en una RM cerebral o de la médula espinal, también podría considerarse una nueva RM cerebral obtenida 6 meses más tarde, ya que, en estas situaciones, la identificación de actividad (clínica o radiológica) durante este corto periodo podría identificar mejor a los pacientes con una respuesta subóptima⁵⁷.

PROTOCOLOS DE RM EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Protocolo de estudio cerebral

Las recientes guías establecidas por los grupos MAGNIMS, NAIMS y CMSC⁵⁷ recomiendan en los estudios de RM con objetivo diagnóstico, el uso de secuencias 2D en eco de espín (SE) rápidas ponderadas en T2 de eco largo o de doble eco obtenidas en el plano transversal, secuencias 3D ponderadas en T2-FLAIR, y secuencias 2D/3D ponderadas en T1 tras la administración de Gd, utilizando equipos de 1,5 o 3 T, con cortes contiguos de 3 mm de grosor para las secuencias 2D y con vóxeles isotrópicos de 1 mm³ para las secuencias 3D¹⁰⁷ (Tabla VII, Figura 25). La adquisición 3D T2-FLAIR puede considerarse como la secuencia principal para el diagnóstico y seguimiento de la EM. Sin embargo, en los centros que no puedan adquirir esta secuencia con suficiente calidad, una alternativa aceptable es seguir utilizando secuencias 2D T2-FLAIR (planos sagital y transversal).

A pesar de que las RM de 3 T proporcionan una mayor sensibilidad en la detección de lesiones en comparación con imanes de campo inferior, no hay evidencia que indique que los estudios obtenidos con 3 T proporcionen un diagnóstico más temprano de EM¹⁰⁸. El uso, por tanto, de equipos de 1,5 T con adecuadas prestaciones técnicas es, por lo tanto, adecuado tanto en los estudios diagnósticos como de seguimiento.

Tabla VII. Protocolo recomendado de RM cerebral en el diagnóstico y seguimiento

	Diagnóstico	Seguimiento	Seguridad^e
Axial T2 (T/F) SE ^a	Recomendado	Recomendado ^d	Recomendado ^d
Axial T2-FLAIR ^{b,c}	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Sagital T2-FLAIR ^{b,c}	Recomendado	Recomendado	Opcional
Axial T1-poscontraste ^{b,d}	Recomendado	Opcional	Opcional
DIR	Opcional	Opcional	Opcional
DWI	Opcional	Opcional	Recomendado
T1-precontraste ^b	Opcional	Opcional	Opcional
Axial y coronal T2 con SG del nervio óptico	Opcional ^f	No	No
Axial y coronal T1 con SG post contraste del nervio óptico	Opcional ^f	No	No

Resolución espacial para adquisiciones 2D: cortes contiguos de 3 mm de grosor (vóxeles de 3 × 1 × 1 mm). Resolución espacial para adquisiciones 3D: vóxeles isotrópicos (1 × 1 × 1 mm).

^aSecuencias de doble eco (densidad protónica y T2) son una alternativa a secuencias T2 de eco único.

^bPreferentemente con adquisiciones 3D con posterior reconstrucción multiplanar. ^cDosis de 0,1 mmol/kg de peso corporal, utilizando exclusivamente agentes de estructura macrocíclica. Retraso mínimo de 5 minutos, idealmente 10 minutos. ^dPuede considerarse opcional si se dispone de secuencias 3D FLAIR de alta calidad. ^eSeguridad se refiere a estudios de despistaje de LMP en pacientes de riesgo. ^fVer indicaciones en la tabla 15.

(T/F) SE: *turbo/fast spin echo*. DIR: doble inversión-recuperación. DWI: *diffusion weighted imaging*.

EM: esclerosis múltiple. FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*. SG: supresión grasa.

Clásicamente se ha considerado que las imágenes moderadamente ponderadas en T1 obtenidas con secuencias 2D conseguidas con pulsos SE o GRE son las más indicadas para la identificación de lesiones que realzan con Gd en pacientes con EM^{18,19}, en detrimento de las imágenes fuertemente ponderadas en T1 como son las obtenidas con secuencias MPAGE o PSIR, debido a que con ellas la sustancia blanca normal tiene una elevada señal que dificulta la visualización de las lesiones con realce de Gd. Sin embargo, un estudio¹⁰⁹ mostró una mayor sensibilidad en la detección de estas lesiones (especialmente de pequeño tamaño), utilizando secuencias 3D MPAGE en comparación con secuencias 2D GRE, probablemente debido a la mayor resolución espacial de las primeras y a la posibilidad de obtener reconstrucciones multiplanares cuando se adquieren con vóxeles isotrópicos. Además, las secuencias MPAGE utilizan tiempos de eco cortos (2,4 ms) que minimizan los artefactos de

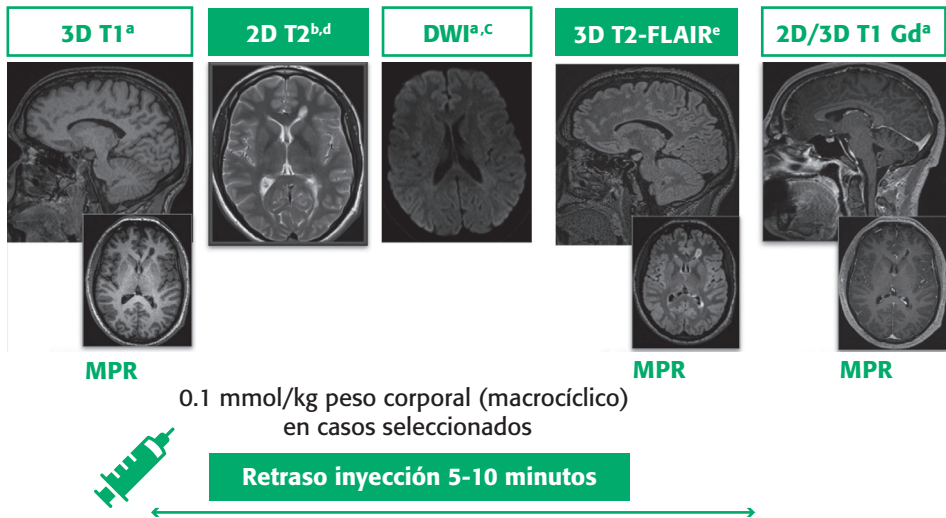


Figura 25. Protocolo básico de RM cerebral en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple. Resolución espacial: secuencias 3D $1 \times 1 \times 1$ mm (reconstrucción multiplanar 3 mm); secuencias 2D: $1 \times 1 \times 3$ mm.

^aSecuencias opcionales. ^bCon eco único o doble. Si se dispone de secuencias 3D T2-FLAIR de alta calidad puede obviarse esta secuencia. ^cPara diagnóstico diferencial. ^dSi se dispone de secuencias 3D T2-FLAIR de alta calidad pueden obviarse las secuencias T2 en los estudios de seguimiento.

^eSecuencias 2D T2-FLAIR transversales son una alternativa, si las secuencias 3D T2-FLAIR no están disponibles o no son de suficiente calidad.

DWI: *diffusion weighted imaging*. FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*. Gd: gadolinio.

MPR: reconstrucción multiplanar.

susceptibilidad magnética y los derivados de la pulsación vascular. Otro estudio ha demostrado que las secuencias 2D GRE tienen una mayor sensibilidad y conspicuidad que las secuencias 2D SE en la detección de estas lesiones, probablemente debido a la mejor relación señal/ruido de las secuencias GRE, que además minimizan los artefactos de flujo vascular y utilizan tiempos de adquisición más cortos¹¹⁰.

Una alternativa a las secuencias 3D MPRAGE son las secuencias 3D obtenidas con pulsos SE rápidos, que conservando las ventajas de las primeras con respecto a la resolución espacial y relación señal/ruido, consiguen, gracias a que utilizan tiempos de repetición más largos, una señal de la sustancia blanca normal menos hiperintensa, como la que se observa con las secuencias 3D MPRAGE, y por tanto una mayor sensibilidad en la detección de lesiones que realzan con Gd. Las secuencias 3D TSE, que proporcionan asimismo una mejor supresión de los artefactos derivados de la pulsación vascular, en comparación con las secuencias 2D SE¹¹¹, requieren, sin embargo, tiempos de adquisición relativamente largos con lo que se aumenta el riesgo de artefactos de movimiento.

No obstante, la mayor sensibilidad de las secuencias 3D/2D GRE o 3D eco de espín rápida (TSE) sobre las secuencias convencionales 2D SE en la detección de lesiones con realce de Gd solo se ha demostrado en equipos de 3 T, y por tanto no existen datos que avalen sus ventajas cuando se utilizan equipos de 1,5 T. Algunos estudios incluso han demostrado que las secuencias 2D SE son aparentemente más sensibles que las secuencias GRE cuando se obtienen en equipos de 1,5 T. Asimismo, hay que tener en cuenta que las secuencias 2D SE, cuando se adquieren tras la administración de Gd, son muy vulnerables a artefactos de flujo vascular, especialmente en la fosa posterior, por lo que requieren la aplicación de algoritmos de compensación de flujo para minimizarlos.

La aplicación de pulsos de transferencia de magnetización (TM) en la obtención de secuencias ponderadas en T1 SE con Gd, produce una disminución de la señal del tejido cerebral, sin afectar la relajación longitudinal (T1) inducida por el Gd¹¹². Sin embargo, la utilización de estos pulsos tiene el inconveniente de aumentar la intensidad de señal de las lesiones de EM, tanto de las que realzan como de las que no realzan con Gd, lo que hace necesario el obtener las secuencias T1 SE con MT antes y después de la inyección de contraste, y llevar a cabo una substracción entre ellas para evitar falsos positivos, hecho que alarga los tiempos de adquisición y de posproceso, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica. El uso de pulsos de saturación grasa en combinación con las secuencias 2D SE ponderadas en T1 también ha demostrado una mayor sensibilidad en la detección de lesiones que realzan con Gd¹¹³. Este efecto se atribuye a la reducción de la señal de los lípidos que contiene la mielina relativamente intacta, a un efecto de TM, así como a que se obtienen imágenes con un mayor contraste global debido a la supresión de la señal del tejido graso subcutáneo y de la médula ósea de la calota craneal. Sin embargo, la adición de pulsos de MT como de saturación grasa incrementa sustancialmente los tiempos de adquisición de las imágenes, por lo que su utilización no se recomienda en la práctica clínica.

Las recomendaciones técnicas para la obtención de secuencias ponderadas en T1 tras la administración de Gd en estudios diagnósticos y de seguimiento de EM se describen en la Tabla VIII.

Protocolo de estudio medular

El papel de la RM medular en el diagnóstico de EM es indudable, tal como se refleja en los criterios de McDonald 2017². Además, tal y como se ha comentado, la detección de lesiones en la médula espinal en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente si son asintomáticas, también aporta información pronóstica relevante⁹³. El protocolo recomendado para la adquisición de estudios medulares incluye la obtención de secuencias sagitales en densidad protónica (DP) o de inversión recuperación con tiempo de inversión corto (STIR), en combinación con secuencias ponderadas en T2 rápidas utilizando tiempos de eco moderadamente largos⁵⁷.



Tabla VIII. Recomendaciones técnicas para el uso de secuencias ponderadas en T1 con Gd en el diagnóstico y seguimiento de la EM

Cuando se utilicen secuencias 3D, estas se deben obtener mediante vóxeles isotrópicos de $1 \times 1 \times 1$ mm, y cuando se utilicen secuencias 2D, los vóxeles deben ser de $1 \times 1 \times 3$ mm y sin espaciado entre cortes

Utilizar dosis simple de MCG (0,1 mmol/kg de peso corporal)

Deben obtenerse con un retraso mínimo tras la inyección de gadolinio de 5 minutos (idealmente 10 minutos). Obtener las secuencias T2 y T2-FLAIR durante este intervalo

Las secuencias T1 precontraste no son obligatorias, especialmente en los estudios de seguimiento

Es preciso obtener las secuencias 2D SE tras la administración de MCG utilizando algoritmos de compensación de flujo vascular

En equipos de 3 T, se recomienda el uso de secuencias 3D (MPRAGE o TSE), o 2D GRE, en lugar de secuencias 2D SE.

No se recomienda la utilización de pulsos de saturación grasa o de transferencia de magnetización en combinación con secuencias ponderadas en T1 SE post-contraste

EM: esclerosis múltiple. FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*. Gd: gadolinio. GRE: eco de gradiente. MPRAGE: *magnetization prepared rapid gradient echo*. PSIR: *phase sensitive inversion recovery*. SE: eco de espín. TSE: eco de espín rápida.

Esta recomendación se basa en diferentes estudios que demuestran una mayor sensibilidad de las secuencias DP y STIR sobre las secuencias T2 en la detección de lesiones desmielinizantes⁵⁷, si bien ambas secuencias son vulnerables a artefactos, por lo que se hace necesario obtenerlas juntamente con las secuencias T2 (Figura 26).

La obtención de secuencias T1 con Gd es opcional, siguiendo las recomendaciones establecidas para la obtención de secuencias T1 con Gd sobre el área cerebral. Las secuencias ponderadas en T2 en el plano transversal, que se consideran opcionales, mejoran la sensibilidad en la detección de lesiones, especialmente las de pequeño tamaño y localización marginal (Figura 27). Algunos estudios han demostrado una mayor sensibilidad de las secuencias PSIR en comparación con las secuencias STIR, DP y T2 en la detección de lesiones medulares cervicales, pero no de lesiones dorsales, por lo que su uso es opcional en la práctica clínica (Tabla IX)^{57,114}.

Dado el considerable número de lesiones desmielinizantes que afectan al segmento dorsal medular, la RM deberían abarcar idealmente toda la médula espinal y no exclusivamente su segmento cervical. Esta estrategia requiere, sin embargo, largos tiempos de adquisición, ya que, para mantener una adecuada resolución espacial, es necesario obtener de forma independiente las imágenes sagitales del segmento cervical y del dorsal. Sin embargo, con el propósito de disminuir los tiempos de exploración sin

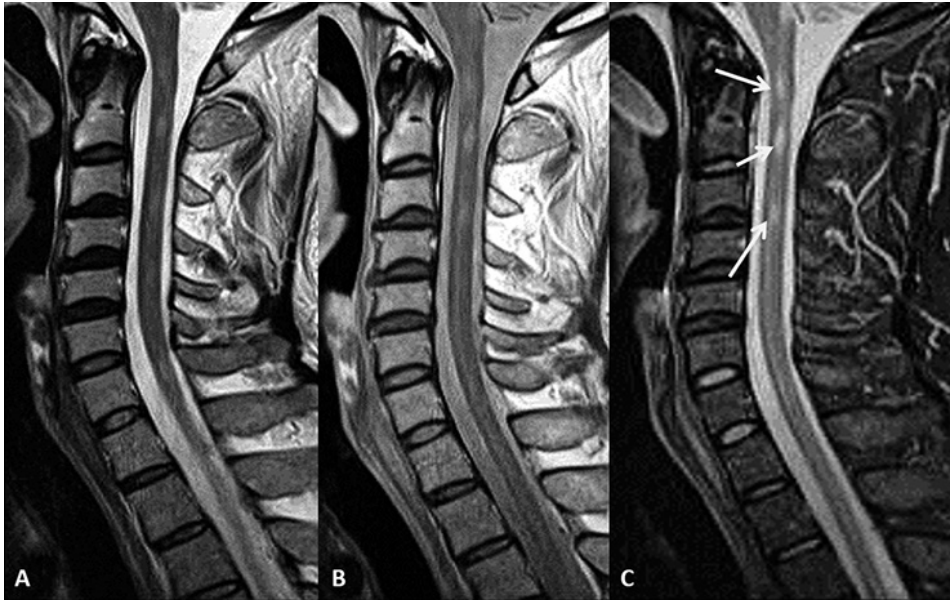
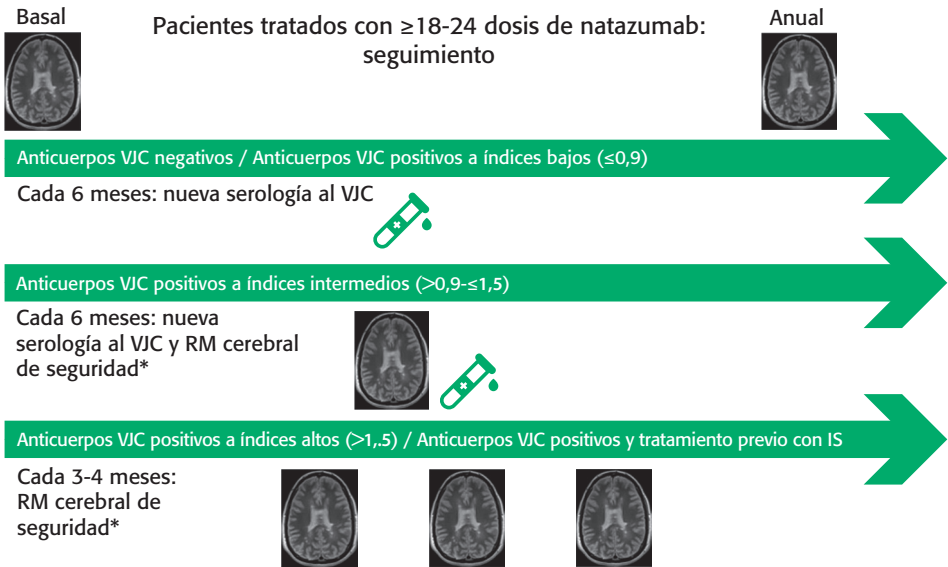


Figura 26. RM de médula cervical en paciente con EM. Obsérvese la presencia de lesiones desmielinizantes en el segmento proximal de la médula cervical en imágenes T2 (A), densidad protónica (B) y STIR (C). Las lesiones (flechas en C) son más conspicuas en las imágenes STIR y densidad protónica, que en la imagen T2.



* Protocolo de RM abreviado: T2-FLAIR, T2 y DWI

Figura 27. Protocolo de RM de seguridad en pacientes que reciben natalizumab.



Tabla IX. Protocolo recomendado de RM medular en el diagnóstico y seguimiento

	Diagnóstico	Seguimiento ^c
Sagital T2 (T/F) SE	Recomendado	Recomendado
Sagital DP (T/F) SE ^a	Recomendado	Recomendado
Sagital STIR ^a	Recomendado	Recomendado
Sagital T1 (T/F) SE poscontraste ^b	Recomendado	Opcional
Axial T2 (T/F) SE	Opcional	Opcional
Axial T1 (T/F) SE poscontraste ^b	Opcional	Opcional
Sagital 3D PSIR ^d	Opcional	Opcional

Resolución espacial para adquisiciones 2D: cortes contiguos de 3 mm de grosor (vóxeles de $3 \times 1 \times 1$ mm).

^aDP o STIR. ^bDosis de 0,1 mmol/kg peso corporal, utilizando exclusivamente agentes de estructura macrocíclica. Retraso mínimo de 5 minutos, idealmente 10 minutos. Obtenerla tras la adquisición de la secuencia T1 con Gd cerebral. ^cNo se recomienda obtener de forma rutinaria una RM medular en los estudios de seguimiento, con las excepciones indicadas en la tabla VI. ^dSolo en la médula cervical.

(T/F) SE: *turbo/fast spin echo*. DP: densidad protónica. PSIR: *phase sensitive inversion recovery*. STIR: inversión recuperación con tiempo de inversión corto.

perder sensibilidad, y dado que solo una minoría de pacientes con EM tienen lesiones exclusivamente por debajo del nivel de T5⁷², sería aceptable abarcar únicamente la mitad superior de la médula espinal (C1 a T5), a menos que exista una sospecha clínica de afección del segmento medular inferior, lo que se puede conseguir con una única adquisición sagital que mantiene una adecuada resolución espacial⁵⁷.

Estudios de seguimiento con RM en el proceso diagnóstico

En los pacientes con un SCA en los que la RM inicial cerebral/medular muestre lesiones desmielinizantes, pero sin demostrar diseminación en tiempo/espacio según los criterios de McDonald 2017², se recomienda obtener una RM cerebral de seguimiento, aún en ausencia de nuevos síntomas clínicos. Aunque la frecuencia de lesiones asintomáticas en la médula espinal en pacientes con un SNA es relativamente alta, no parece justificado el obtener una RM medular en estos estudios diagnósticos de seguimiento a menos de que se desarrollen síntomas medulares. El intervalo entre la RM inicial y el primer control debería ser de 6-12 meses. Este intervalo de tiempo también es aplicable para el seguimiento de pacientes diagnosticados con un RIS. Estos estudios de seguimiento tienen como objetivo detectar nuevas lesiones desmielinizantes, lo cual puede realizarse exclusivamente mediante la detección de lesiones activas en T2, no siendo por tanto obligatorio obtener secuencias T1 con Gd⁵⁷.

Protocolo de RM cerebral y medular en el seguimiento de la EM

Los protocolos estandarizados de RM cerebral para valorar la actividad inflamatoria clínica, lo que es esencial en la valoración y predicción de la eficacia de los FME, así como para detectar complicaciones derivadas de los mismos, son muy similares a los recomendados con fines diagnósticos. Un protocolo abreviado de RM cerebral con secuencias 3D T2-FLAIR que incluye reconstrucciones multiplanares en los planos axial y sagital y, en casos seleccionados secuencias T1 con Gd generalmente se considera suficiente en los estudios de seguimiento (Tabla VII).

Los estudios de seguimiento deben realizarse con una mayor frecuencia en pacientes con riesgo de desarrollar una LMP; infección oportunista que se desarrolla de forma predominante, pero no exclusiva en pacientes seropositivos al virus JC tratados con natalizumab durante más de 18-24 meses, especialmente si muestran títulos altos o intermedios de anticuerpos o si han recibido tratamiento previo con inmunosupresores^{57,64,65,115,116}. La relevancia clínica de la detección de LMP por RM en una fase presintomática está bien establecida, ya que ello mejora la supervivencia de los pacientes¹¹⁷. Así, en pacientes de riesgo de desarrollar una LMP se recomienda realizar estudios de RM cerebral cada 3-4 meses si los índices del virus JC son altos o en pacientes que han recibido inmunosupresores, o cada 6 meses si los índices son intermedios, utilizando un protocolo abreviado que incluya secuencias T2-FLAIR, T2 y DWI⁵⁷ (Figura 27). Las imágenes ponderadas en T1 con Gd solo se recomiendan en el caso de que se haya detectado una lesión sospechosa de LMP en el examen de despistaje. En estos casos, las secuencias T1 con Gd puede realizarse en la RM cerebral de control que es recomendable obtener 3-4 semanas más tarde con el objeto de valorar la evolución de la lesión sospechosa. Durante este intervalo, y previo a establecer o descartar el diagnóstico de LMP, debe interrumpirse el FME y hacer una determinación del DNA del virus JC en el LCR.

Datos recientes muestran que la detección temprana de LMP por RM se asocia a lesiones de pequeño tamaño que con frecuencia no se acompañan de determinaciones positivas del ADN del virus JC en el LCR¹¹⁸. De esta manera, aunque la demostración del ADN del virus John Cunningham (JC) del LCR se ha considerado necesaria para establecer el diagnóstico de LMP en pacientes asintomáticos, su negatividad no excluye este diagnóstico¹¹⁹. La evolución de la lesión sospechosa de LMP en la RM de seguimiento (las lesiones de LMP crecen constantemente después del diagnóstico inicial) es esencial para apoyar este diagnóstico, especialmente cuando los estudios del LCR han sido negativos¹¹⁶. Se ha observado un incremento en la concentración de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en el desarrollo de una LMP, por lo que este biomarcador podría utilizarse junto a la RM en el despistaje de esta complicación¹²⁰. En pacientes con riesgo de desarrollar una LMP y que interrumpen el tratamiento con natalizumab, se requiere continuar con las RM de seguimiento hasta 12 meses después de la interrupción, ya que el riesgo de desarrollar una LMP



sigue siendo relevante durante este periodo. A pesar de que la LMP ha sido descrita como un evento adverso en asociación con numerosas terapias para la EM diferentes al natalizumab, como dimetilfumarato, fingolimod, alemtuzumab, rituximab y ocrelizumab, no se considera necesario realizar RM cerebrales de despistaje en pacientes con EM que reciban estos FME⁵⁷.

EM PEDIÁTRICA

Del mismo modo que ocurre en los adultos, la RM constituye una de las herramientas paraclínicas más importantes en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM pediátrica.

La EM pediátrica muestra, en términos generales, hallazgos radiológicos comunes en comparación con los adultos, si bien en ocasiones las características radiológicas pueden diferir (especialmente en pacientes < 11 años), como consecuencia de diferencias en la maduración inmunológica, así como en el patrón de maduración de la mielina y en su capacidad de reparación. Es en base a estas 3 diferencias que se han descrito en los niños un mayor número de lesiones en T2, lesiones más grandes, mayor afectación del parénquima infratentorial y más actividad inflamatoria en relación con un mayor número de lesiones que presentan realce con gadolinio¹²¹ (Figuras 28 y 29). En estos pacientes más jóvenes es obligado considerar en el diag-

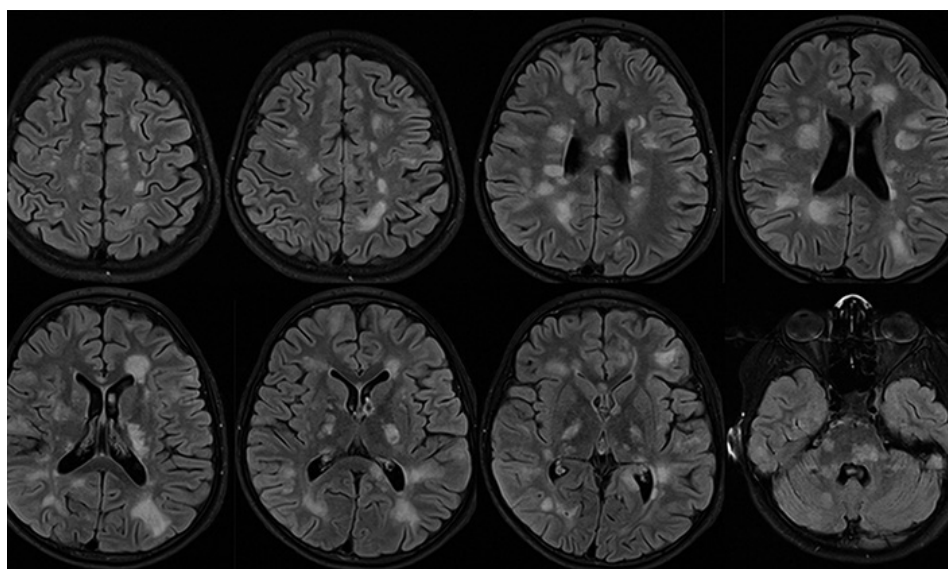


Figura 28. Mismo paciente que en la figura 29. Obsérvese el desarrollo de múltiples lesiones desmielinizantes nuevas y el compromiso del tronco del encéfalo y de los hemisferios cerebelosos.

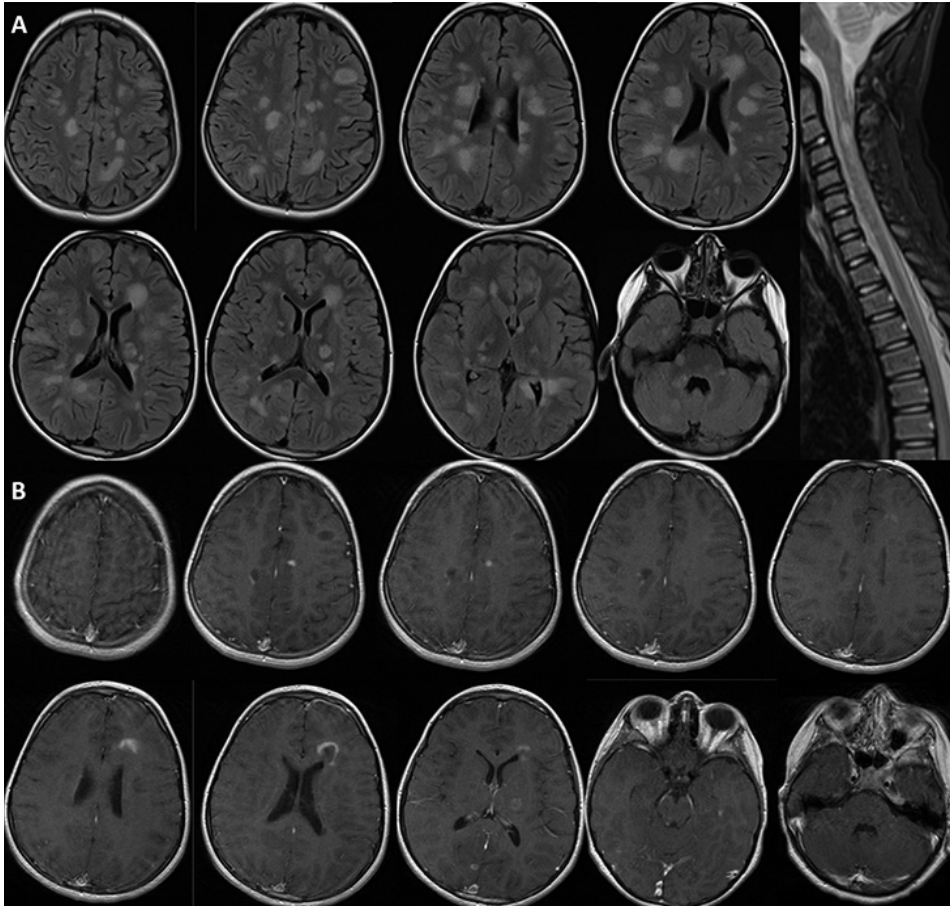


Figura 29. Niño de 8 años. Síndrome polirregional y encefalopatía. El estudio de RM cerebral con secuencias T2-FLAIR y medular con secuencias T2 (A), y T1 con contraste (B) muestra múltiples lesiones de características desmielinizantes, algunas de gran tamaño que afectan los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico, hemisferios cerebelosos derecho y médula cervical (A). Múltiples de las lesiones muestran realce con Gd (B). El diagnóstico fue de EM (se detectaron BOC en LCR y una nueva RM realizada a los 6 meses demostró múltiples lesiones desmielinizantes nuevas) (ver figura 28).

nóstico diferencial otras enfermedades inflamatorio-desmielinizantes, sistémicas o metabólicas que afectan la sustancia blanca^{122,123}. De hecho, entre el 15-20% de los pacientes con EM pediátrica, la mayoría < 11 años, se presentan con clínica de encefalopatía y múltiples déficits neurológicos, dificultando el diagnóstico diferencial con la encefalomiелitis aguda diseminada. Es por ello por lo que el International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) recomendó no utilizar los criterios diagnósticos de McDonald, en pacientes < 11 años.



En la edad pediátrica deben utilizarse los mismos protocolos de RM que se utiliza en el estudio diagnóstico de los adultos⁵⁷.

En los niños, la atrofia cerebral también existe y diferentes estudios han demostrado una disminución del volumen del parénquima cerebral desde el inicio de la enfermedad, y una asociación con el número de lesiones infratentoriales y el número de brotes durante los primeros 2 años¹²⁴.

En cuanto al seguimiento de la EM pediátrica, y con el objetivo de caracterizar la enfermedad a lo largo del tiempo y monitorizar la respuesta de los pacientes tratados, el protocolo de estudio tampoco difiere del utilizado en los adultos, si bien es aconsejable una frecuencia más elevada, al menos durante los dos primeros años, debido a la mayor actividad que presenta la enfermedad en pacientes pediátricos.

CAPÍTULO 3.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y POTENCIALES EVOCADOS

Celia Oreja-Guevara

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Introducción

Las células ganglionares de la retina son la primera neurona de la vía visual y sus axones constituyen aproximadamente el 82% del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, mientras que al menos el 18% restante está formado por glía. Se ha demostrado que un brote de NO produce daño en estos axones y se manifiesta por la palidez de la papila y por la pérdida de espesor de algunas capas de la retina. Además, los axones de las células ganglionares no se mielinizan hasta atravesar la lámina cribosa, lo que convierte al nervio óptico en una estructura muy accesible para estudiar en el SNC y en concreto el daño axonal independientemente del estado de la mielina.

Definición y funciones de la tomografía de coherencia óptica

La OCT es una técnica no invasiva, precisa, cuantitativa, fácil de usar y reproducible que permite obtener imágenes del espesor de la retina. Es análoga a la ecografía^{125,126}.

Clínicamente, la OCT en el campo de las enfermedades desmielinizantes sirve para diagnosticar la NO y para el diagnóstico diferencial de neuropatías ópticas. Además, es una medida robusta de daño axonal en las vías visuales anteriores y, por ello, se puede usar para monitorizar el curso de la enfermedad y se ha utilizado como objetivo primario o secundario en algunos ensayos en fase II de tratamientos neuroprotectores en la EM¹²⁷.

La OCT es una técnica de alta resolución basada en la interferometría de baja coherencia con una penetración de 3 mm aproximadamente y una resolución axial y lateral de escala micrométrica. Se utiliza un haz de luz para escanear un área ocular, y las medidas interferométricas se obtienen al captar la reflectancia de las estructuras oculares analizadas. Es decir, cuando la luz reflejada ha recorrido una distancia similar, se produce la interferencia y su medida por el interferómetro. Esta interferometría permite generar imágenes estructurales reales que se corresponden con la anatomía y la histología oculares.



Evaluación de la retina con la OCT

Existen dos tipos de OCT: la OCT de tipo *time-domain* (TD) (Stratus®) y la OCT de tipo dominio espectral (SD, *spectral-domain*) (Cirrus®, Spectralis®), con aplicaciones informáticas muy potentes que permiten el análisis y la comparación con bases de datos de las imágenes analizadas a tiempo real¹²⁸.

La OCT de dominio espectral (SD-OCT) o de cuarta generación escanea todas las capas de la retina de forma simultánea a gran velocidad, disminuyendo el tiempo de adquisición y mejorando, por tanto, la calidad de los cortes obtenidos con respecto a las de TD-OCT. Pueden escanear 40 000 A-scans por segundo con una resolución axial de 7 µm. Cuanto más rápida es la adquisición, menos artefactos de movimiento se producen¹²⁸.

Las limitaciones de la OCT para adquirir imágenes son: miosis, miopía magna, opacidad de medios por catarata, patología corneal o poca colaboración del paciente.

La OCT mide el grosor de algunas capas de la mielina, la más habitual es la capa de las fibras nerviosas de la retina (CFNR), en general, se mide la media del grosor total y para cada uno de los cuadrantes, superior, nasal, inferior y temporal, medido en micras (µm), los grosores se clasifican por colores representando verde un grosor normal de la CFNR, rojo atrofia de la CFNR, que indica por debajo del percentil 5 en comparación con la base de datos normalizada para la edad que proporciona el *software* de la OCT y el amarillo que muestra una alteración moderada del espesor de la CFNR entre los percentiles 5 y 95 (Figura 30). El edema característico de la mayoría de las neuritis ópticas retrobulbares se representa en blanco y suele estar por encima de 100 µm. El grosor de la CFNR total suele estar por encima del percentil 95 de la población normal. En los pacientes con EM el sector más afectado es el temporal donde se encuentra el haz papilomacular¹²⁹.

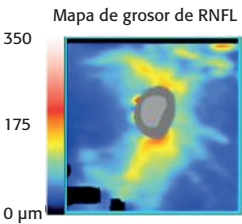
La segunda capa útil para medir es la capa de las células ganglionares (CCG) de la retina interna, que es de mucho interés porque cuantifica el daño neuronal y se usa actualmente en la rutina clínica porque se afecta antes que la CFNR¹³⁰.

Además de estas dos capas usadas en la práctica clínica se ha evidenciado alteraciones en el espesor de la capa interna nuclear que conducen a la formación de edemas maculares microquísticos. Estos suelen ser más frecuentes en pacientes con neuromielitis óptica y en neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica (CRION).

También se puede medir el volumen macular. La mácula contiene un 34% de células neuronales y por ello nos da información sobre el SNC. La pérdida del volumen macular en los ojos de pacientes con EM se interpreta con una pérdida neuronal. El volumen macular disminuido está asociado a una reducción del grosor de la CFNR en pacientes con EM, independientemente de si han tenido o no una NO previa.

RNFL y ONH: Optic Disc Cube 200x200

OD ○ ○ OS



	OD	OS
Grosor RNFL promedio	75 µm	69 µm
Simetría RNFL	74 %	
Área del borde	1,25 mm²	1,06 mm²
Área del disco	2,00 mm²	1,47 mm²
Proporción de C/D promedio	0,61	0,52
Proporción C/D vertical	0,63	0,55
Volumen de la copa	0,174 mm²	0,081 mm²

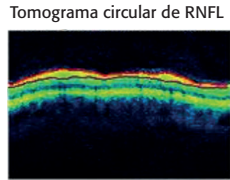
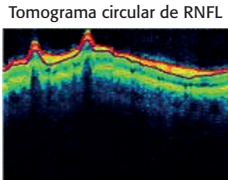
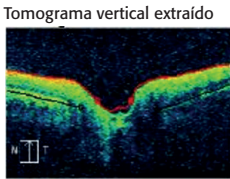
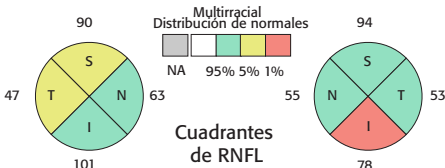
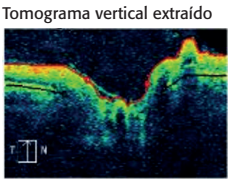
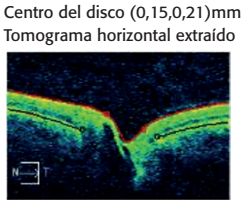
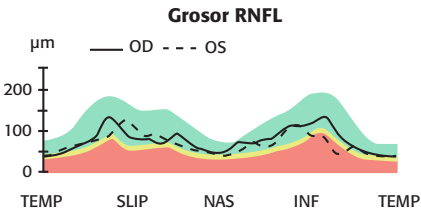
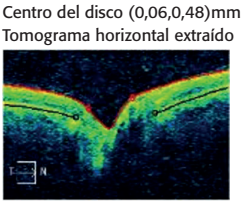
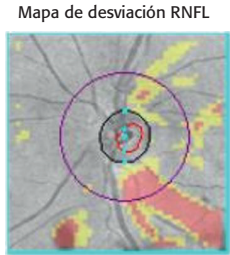
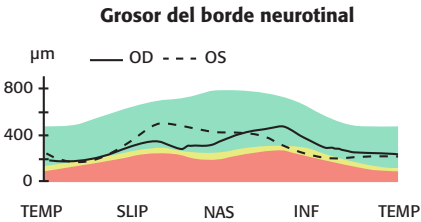
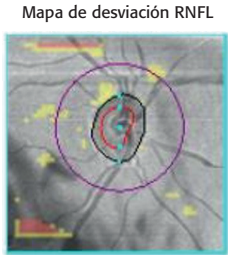
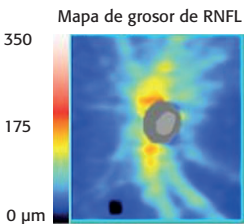


Figura 30. Informe de una OCT patológica mostrando la tabla resumen de datos, la visualización tomográfica, la comparación con la base normativa y los sectores con la escala de colores en una OCT Cirrus. (Ver imagen a color en el Anexo, p. 252).



Además, el estudio del volumen macular es importante para detectar efectos secundarios de determinados tratamientos de EM, como los inhibidores del S1P, y también para detectar estructuras quísticas que pueden servirnos para el diagnóstico diferencial (Figura 31).

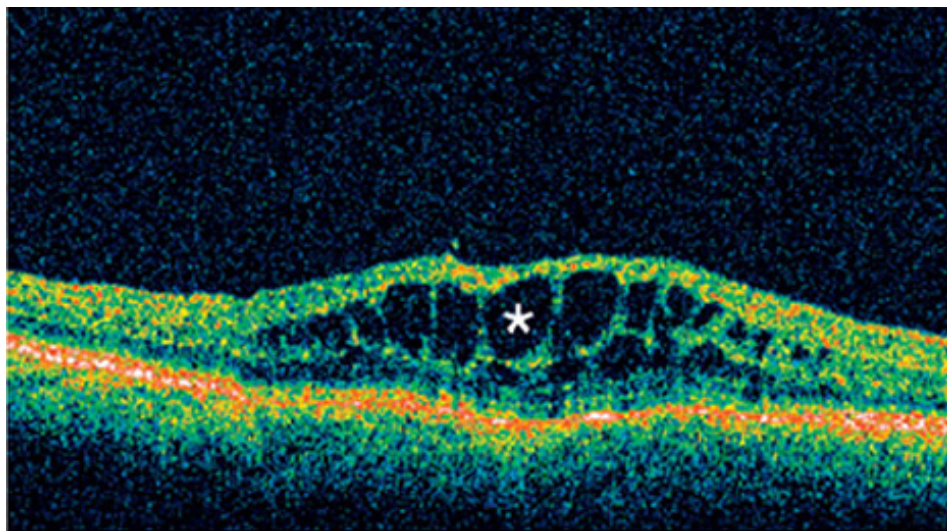


Figura 31. Edema quístico macular. (Ver imagen a color en el Anexo, p. 253).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tomografía de coherencia óptica ha demostrado ser una herramienta diagnóstica útil en los pacientes con NO. En la fase aguda de la NO en la OCT se suele detectar un incremento del grosor de la CFNR entre 18 y 25 μm en comparación con el nervio óptico sano y al cabo de 3-6 meses la reducción de la CFNR suele ser en media de -20,1 μm en comparación con el nervio óptico sano. La disminución del espesor de la CFNR se presenta principalmente en el cuadrante temporal. La cifra final nos predice la permanencia de secuelas en la agudeza visual o en la afectación del campo visual por debajo de determinados umbrales¹²⁵.

El daño axonal en ambos nervios ópticos detectado por OCT en pacientes con EM es mayor en pacientes que han sufrido brotes de NO¹³¹.

La reducción anual estimada de la CFNR en pacientes con EM sin NO es de 2 μm comparada con 0,1 μm en sujetos sanos. Por debajo de un valor de 71,4 μm de CFNR ya se produce una recuperación visual incompleta.

La OCT se puede utilizar para diferenciar la neuritis óptica de la neuromielitis óptica (NMO) de la neuritis óptica de la EM.

Hay una serie de características que nos pueden orientar para diferenciar ambas enfermedades. La reducción del grosor global de la CFNR y CCG es muchísimo más pronunciada en las neuritis ópticas de NMO, por eso los sectores en rojo son mucho más frecuentes en la EM y hay más diferencia en el espesor de las capas entre el ojo afecto y no afecto. En la NO de NMO está menos afectado el cuadrante temporal y mucho más el superior y el inferior (Figura 32). Cambios en el grosor de la CFNR entre episodios de NO son muy pocos frecuentes en la NMO y más frecuentes en la EM¹³².

Además, existen cambios microestructurales en la fovea en pacientes con NMO que no se ven en EM, ya que las células gliales de Müller de la fovea tienen muchos canales de acuaporina-4.

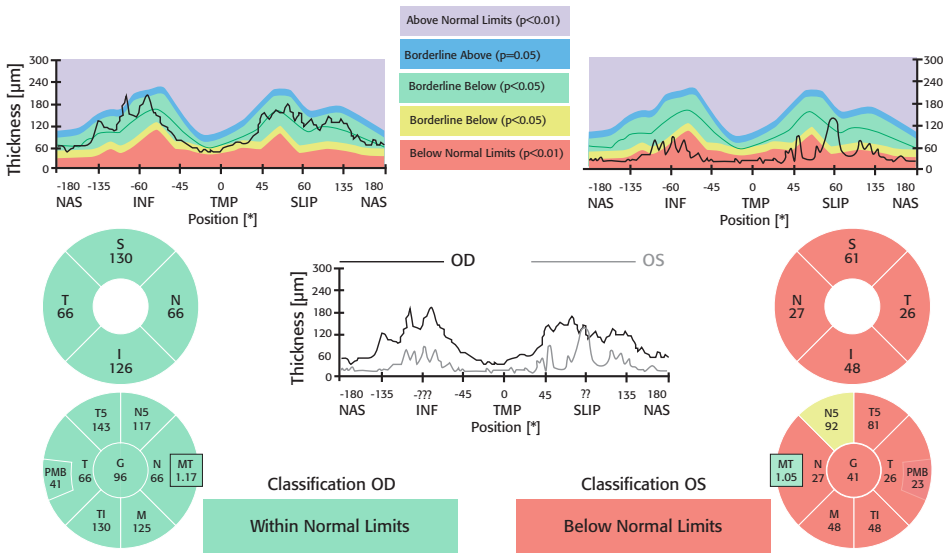


Figura 32. Tomografía de coherencia óptica en paciente de NMO con neuritis óptica izquierda. (Ver imagen a color en el Anexo, p. 253).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y NEURODEGENERACIÓN

La reducción de la CNFR ha sido demostrada en todos los subtipos de EM, es más marcada en las formas progresivas de la enfermedad (EMSP y EMPP) y se presenta principalmente en el cuadrante temporal. Las alteraciones de la CNFR y células ganglionares se pueden también detectar en el CIS¹³³. Estos datos subclínicos de daño axonal progresivo en la retina de los pacientes con EM reflejarían el proceso



neurodegenerativo que se produce en la EM. Se ha demostrado la asociación entre la reducción progresiva de la CFNR y la progresión de la discapacidad física en los pacientes con EM¹³⁴. También se correlaciona con la atrofia del volumen de la sustancia gris y de la sustancia blanca¹³⁵.

En los pocos estudios longitudinales publicados se muestra una clara significativa asociación entre la reducción del espesor de la CFNR y CCG con la EDSS, confirmando que la OCT puede usarse para el seguimiento de la progresión de la discapacidad.

ANGIOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Es una nueva técnica. La angiografía por OCT (OCT-A) es un nuevo método complementario que brinda imágenes angiográficas de alta resolución de la circulación coroidea y retinal. La visualización del flujo intravascular por OCT-A presenta la ventaja de que no usa contraste y además no es invasivo a diferencia de la angiografía convencional¹³⁶. La EM produce una disminución en la densidad de la vascularización de la retina en el plexo superficial de la retina parafoveal. La reducción de la densidad vascular parece que se correlaciona con la EDSS.

POTENCIALES EVOCADOS

Son potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo o sensorial periférico. Se muestran gráficamente como una serie de ondas con componentes positivos y negativos que tienen una morfología, amplitud y latencia características para cada modalidad. Permiten la detección de lesiones no evidentes en la clínica.

Típos

Potenciales evocados visuales

Son los más útiles en el campo de la EM. Se registran desde la corteza visual en respuesta a la estimulación visual. El estímulo más frecuentemente utilizado es una imagen en damero con una serie de cuadros blancos y negros que van alternándose. Se necesita la colaboración del paciente. Los PEVs están alterados en el 75% de los pacientes. El hallazgo más frecuente es el aumento de la latencia P100, que indica desmielinización¹³⁷.

Potenciales evocados somatosensitivos

Estudian las vías sensitivas. Estudia desde el nervio periférico, la médula, el tronco cerebral y las radiaciones tálamocorticales, hasta la corteza sensitiva primaria contralateral. Se dan impulsos eléctricos transcutáneos de breve duración.

Se puede realizar en miembros superiores (nervio mediano) y en miembros inferiores (nervio peroneo o tibial)^{137,138}. Con el uso de la RM, estos potenciales se usan cada vez menos.

Potenciales evocados motores

Se usan para estudiar las vías corticoespinales. Son más útiles en otras patologías. Se aplican estímulos generados por un campo magnético focal de 1-2 T y de duración de 100 microsegundos. Se puede usar en miembros superiores o inferiores. Se puede calcular el tiempo de conducción global de las vías motoras, el tiempo de conducción central y el tiempo de conducción periférico.

CAPÍTULO 4.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Mar Tintoré Subirana
Ángela Vidal Jordana

El diagnóstico de la EM constituye un reto, ya que no existe una única prueba o marcador biológico que nos permita establecer el diagnóstico definitivo. De esta forma, ante un contexto clínico adecuado y, habiendo excluido otras etiologías, se utilizan una serie de criterios diagnósticos que se basan en la demostración de la afectación de dos o más áreas del SNC (diseminación en espacio, DIS por las siglas en inglés) en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad (diseminación en tiempo, DIT por las siglas en inglés).

A lo largo del tiempo, la demostración de DIS y DIT ha pasado de ser principalmente clínica^{139,140} a estar respaldada por estudios paraclínicos, principalmente la RM, dada su gran sensibilidad para identificar lesiones desmielinizantes en el SNC.

Los criterios diagnósticos propuestos en el año 2001 por McDonald *et al.*¹⁴¹ fueron los primeros que describen explícitamente el papel de la RM en el diagnóstico de la EM. A partir de la evidencia científica generada posteriormente y hasta la actualidad, en las siguientes revisiones (2005¹⁴², 2010¹⁴³ y 2017²) se han modificado las condiciones para cumplir DIS y DIT, aumentando la sensibilidad de los criterios diagnósticos sin comprometer la especificidad. La evolución de los criterios diagnósticos en la EM tiene como objetivo principal simplificar su comprensión y su uso en la práctica clínica, de manera que hoy en día es posible realizar un diagnóstico cada vez más temprano de la enfermedad¹⁴⁴⁻¹⁴⁶; lo cual, a su vez, favorece el inicio precoz de los tratamientos modificadores de la enfermedad.

En este sentido, desde la revisión de los criterios diagnósticos del año 2010¹⁴³, se permite el diagnóstico de la enfermedad con una única RM obtenida en cualquier momento desde el inicio de los síntomas o del SCA. No obstante, esa actualización de los criterios diagnósticos generó ciertas controversias debido a la escasa relevancia que se le daba al análisis del líquido cefalorraquídeo, así como a que por primera vez se especificaba que las lesiones objetivadas en médula espinal y tronco cerebral debían ser asintomáticas para poder ser tenidas en cuenta a la hora de cumplir DIS y DIT. La publicación de diferentes trabajos demostrando la importancia de: 1) incorporar las lesiones sintomáticas en los criterios diagnósticos^{147,148}, y 2) utilizar la presencia de BOC en el proceso diagnóstico^{149,150} llevó a la revisión y actualización de los criterios diagnósticos en 2017, que son los que prevalecen en la actualidad² (Tablas X y XI).

Tabla X. Criterios de McDonald 2017 para la demostración de diseminación en tiempo y espacio mediante estudios paraclínicos

Demostración de DIS	Demostración de DIT
Presencia de ≥ 1 lesión en secuencias T2 en ≥ 2 de las siguientes áreas^a: • Cortico-yuxtacortical • Periventricular • Infratentorial • Médula espinal	Presencia simultánea de lesiones con y sin realce tras la administración de Gd en una misma RM Aparición de al menos 1 nueva lesión (con o sin realce de Gd) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa
	Criterio alternativo para la demostración de DIT: presencia de BOC^b

^aTodas las lesiones (síntomáticas o asintomáticas) se tienen en cuenta para demostrar la presencia de DIS. ^bEste criterio puede utilizarse como alternativa a la demostración de DIT en pacientes que hayan presentado un SCA típico y cumplan criterios de DIS².

BOC: bandas oligoclonales. SCA: síndrome clínico aislado. DIS: diseminación en espacio. DIT: diseminación en tiempo. Gd: gadolinio. RM: resonancia magnética.

DISEMINACIÓN EN ESPACIO

Formas de EMRR

Según los criterios diagnósticos actuales (McDonald 2017), tras presentar un SCA, la presencia de DIS puede establecerse mediante la demostración de al menos una lesión de características típicas de EM en 2 de las 4 áreas del SNC: periventricular, cortical/yuxtacortical, intratentorial y médula espinal² (Tabla X).

En el año 2016, el grupo MAGNIMS propuso una modificación de la definición de DIS entonces vigente (2010), sugiriendo que se deberían considerar la presencia de lesiones corticales y en el nervio óptico como dos nuevas áreas típicas de afectación en los pacientes con EM. Mientras que diversos estudios demostraron que la detección de lesiones intracorticales junto a las yuxtacorticales, en pacientes que presentan un SCA aumentaba la sensibilidad de los criterios entonces vigentes (McDonald 2010) sin comprometer la especificidad avalando su inclusión¹⁵¹⁻¹⁵³, no existía entonces suficiente evidencia para añadir la topografía del nervio óptico a los criterios diagnósticos.

Formas de EMPP

Los criterios de McDonald se desarrollaron para establecer el diagnóstico de EM en pacientes que presentan un SCA y posteriormente fueron modificados para su uso en EMPP tras demostrar que la unificación de criterios era plausible¹⁵⁴. En este sentido, en pacientes con EMPP, la definición de DIS podría establecerse mediante la presencia

**Tabla XI. Criterios diagnósticos de McDonald 2017****Criterios diagnósticos de EMRR^a**

Presentación clínica	Criterios adicionales necesarios
≥ 2 brotes ^b ; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un brote en el pasado ^c	Ninguno ^d
≥ 2 brotes ^b ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	DIS demostrada por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM ^e
Un brote ^b ; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	DIT demostrada por la presencia de un nuevo brote o por RM ^f o demostración de BOC en LCR ^g
Un brote ^b ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	DIS demostrada por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM ^e y DIT demostrada por la presencia de un nuevo brote o por RM ^f o demostración de BOC en LCR ^g

Criterios diagnósticos de EMPP^a

Demostración de progresión de la discapacidad durante 1 año (determinado de forma retrospectiva o prospectiva) y al menos 2 de los siguientes criterios:

1. Presencia de al menos 1 lesión hiperintensa en secuencias T2 en al menos un área característica de EM: cortico-yuxtacortical, periventricular o infratentorial
2. Presencia de al menos 2 lesiones^d medulares en secuencias T2
3. Presencia de BOC en LCR

^aSi se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM. ^bSe define brote como un episodio clínico monofásico con síntomas reportados por el paciente acompañados de hallazgos objetivos típicos de EM, que traducen una afectación focal o multifocal del SNC, que se instaura de forma aguda o subaguda y tienen una duración de más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección. ^cLa evidencia histórica razonable de un brote previo, en ausencia de hallazgos objetivos, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característicos de EM, no obstante, se requiere que al menos un brote esté respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia clínica objetiva se recomienda precaución. ^dNo se requiere demostración adicional de DIS y DIT. No obstante, a no ser que no sea posible o estuviera contraindicado, se debería obtener una RM cerebral en todos los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de EM. Además, se debería considerar realizar también una RM medular o un análisis de LCR en pacientes con datos objetivos insuficientes (clínicos o radiológicos) o con manifestaciones atípicas. Si los resultados de estas pruebas son negativos se debe tener precaución y antes de diagnosticar de EM se tendrían que considerar diagnósticos alternativos. ^eDIS según se ha definido en la Tabla X. ^fDIT según se ha definido en la Tabla X. ^gLa presencia de BOC no demuestran DIT por sí mismas, pero pueden sustituir el requisito de demostrarlo. BOC: bandas oligoclonales. DIS: diseminación en espacio. DIT: diseminación en tiempo. EM: esclerosis múltiple. EMPP: EM primaria progresiva. EMRR: EM remitente recurrente. LCR: líquido cefalorraquídeo. RM: resonancia magnética.

Fuente: adaptado de Thompson AJ, et al. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162-73².

de al menos una lesión de características típicas de EM en una de las siguientes áreas cerebrales: periventricular, cortical/yuxtacortical o intratentorial, requiriéndose la presencia de al menos dos lesiones a nivel de la médula espinal (tabla XI). Los cambios incorporados en la revisión más reciente de los criterios diagnósticos (no distinción de lesiones sintomáticas y asintomáticas y adición de lesiones corticales/yuxtacorticales) también aplica a este fenotipo.

DISEMINACIÓN EN TIEMPO

Formas de EMRR

Según los criterios diagnósticos actuales (McDonald 2017), tras presentar un SCA, la presencia de DIT puede establecerse mediante la demostración de: 1) la presencia simultánea de lesiones con y sin realce de gadolinio en una misma RM¹⁵⁵, o 2) por la aparición de al menos una nueva lesión (con o sin realce de gadolinio) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa. Además, de forma similar a la categoría de “EM con soporte de laboratorio” de los antiguos criterios de Poser¹⁴⁰, la presencia de BOC en el LCR puede sustituir el requisito de cumplir DIT en aquellos pacientes que presenten un SCA típico con demostración de DIS y en ausencia de una alternativa diagnóstica (Tabla X). La reincorporación de las BOC en el proceso diagnóstico era altamente esperada y se basa en la demostración que la presencia de BOC en pacientes que han presentado un SCA son un factor independiente para desarrollar un segundo brote durante el seguimiento^{91,149,156-158} y que la utilización de este parámetro en la situación anteriormente mencionada (SCA que cumple criterios de DIS) no tiene un impacto negativo sobre las propiedades diagnósticas de los criterios¹⁵⁰. Es importante mencionar que la detección de BOC debe realizarse de forma simultánea en sangre y LCR utilizando la técnica estandarizada apropiada¹.

Formas de EMPP

Dadas las peculiaridades de la forma primaria progresiva, la presencia de DIT se establece de forma clínica y en ninguno de los criterios diagnósticos se menciona la posibilidad de demostrar DIT mediante RM. Así la DIT en las formas de EMPP se define como la documentación (ya sea de forma retrospectiva o prospectiva) de progresión de la discapacidad independiente de la ocurrencia de brotes. Este criterio es de obligado cumplimiento para poder establecer el diagnóstico de EMPP (Tabla XI).

IMPLICACIONES Y PRECAUCIONES

Es importante recordar que los criterios de McDonald no se desarrollaron para diferenciar la EM de otras condiciones^{159,160} y por tanto únicamente deben aplicarse en



pacientes que presenten síntomas y signos característicos de un SCA típico^{159,161,162}, ya que estos criterios se basan en los hallazgos radiológicos descritos en cohortes prospectivas de pacientes con estas características¹⁶².

En este sentido, estudios recientes han demostrado que la mala interpretación de síntomas neurológicos inespecíficos o de la presencia de lesiones inespecíficas en la RM en patologías tan comunes como la migraña comporta, con una frecuencia no desdeñable, un diagnóstico erróneo¹⁶³. Por ello, una correcta interpretación de la historia clínica y del examen neurológico, poniendo especial atención a la presencia de síntomas o signos atípicos (Tabla X)^{159,161}, así como una correcta valoración de los estudios de RM y de los hallazgos de laboratorio, continúa siendo clave para asegurar un correcto diagnóstico.

Debido al incremento en el uso de las técnicas de imagen, incidentalmente se pueden detectar la presencia de hallazgos radiológicos compatibles con el diagnóstico de una EM, término que se conoce como RIS^{164,165}. Es importante mencionar que, en estos casos, en los que por definición no existen manifestaciones de la enfermedad, no se podrá establecer el diagnóstico de EM. No obstante, hasta un 30-50% de estos pacientes podrán desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad tras 5-10 años, por lo que se recomienda realizar un seguimiento estrecho^{100,166}.

CAPÍTULO 5.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Luis Brieva

El diagnóstico de EM puede ser un desafío debido a la variabilidad en la forma de presentación y el curso evolutivo, así como por la falta de pruebas diagnósticas específicas. No hay ninguna prueba patognomónica de EM y hay muchas causas de déficit neurológico que pueden imitarla, sobre todo en fases precoces. La creciente disponibilidad de FME para la EM y el conocimiento de los beneficios asociados con un tratamiento temprano subrayan la importancia de un diagnóstico preciso y rápido.

Es posible que aproximadamente el 18% de las personas diagnosticadas con EM en realidad no tengan la enfermedad¹⁶⁷. Un estudio de 2016 reveló que los principales factores que contribuyen a un diagnóstico erróneo de EM una evaluación clínica poco detallada y la interpretación errónea de las lesiones en RM¹⁶⁸. Se ha observado que el 50 % de los pacientes mal diagnosticados llevaron su diagnóstico erróneo de EM durante al menos 3 años, y el 70% de ellos recibieron FME para una EM que no tenían¹⁶⁹.

Los criterios diagnósticos de McDonald 2017 son muy sensibles, pero muy poco específicos. Sirven para saber la probabilidad de que un primer brote se transforme en EM clínicamente definida, pero no están diseñados para hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías. Cuando el patrón clínico es típico, se pueden aplicar los criterios diagnósticos², pero no cuando la presentación es atípica; entonces es obligado excluir otras alternativas que expliquen mejor los síntomas.

Ante un SCA atípico, es importante esperar a tener más información. Ante un evento histórico en ausencia de pruebas objetivas hay que tener precaución antes de considerarlo brote de forma retrospectiva. La resonancia medular y el estudio de LCR son muy recomendables siempre, pero son indispensables ante un SCA atípico, un SCA típico pero con evidencia por RM escasa, un curso progresivo desde el inicio (EMPP) o en edades extremas.

Desde el punto de vista clínico, las señales de alarma que se deben considerar como datos atípicos en EM son:

1. Edad de inicio < 10 años o > 50 años.
2. Ausencia de evidencia de diseminación en tiempo y espacio (monofásica y/o monofocal).



3. Curso atípico: fulminante, progresivo con < 35 años, hemiparesia aguda, sordera aguda, alteración del nivel de consciencia.
4. Ausencia de alteraciones visuales u oculomotorias, esfinterianas y sensitivas (muy características de EM con el paso del tiempo).
5. Síntomas de sustancia gris (afasia, déficit cognitivo rápidamente progresivo, epilepsia, déficit campimétrico no escotomatoso).
6. Síntomas extrapiramidales (deberían hacer sospechar un trastorno hereditario o metabólico).
7. Presencia de neuropatía periférica.
8. Síntomas sistémicos inusuales: cefalea, fiebre, fotosensibilidad, aftas mucosas de repetición, uveítis...

Hay elementos en la historia clínica que obligan a descartar una patología diferente a la EM, como por ejemplo una clara historia familiar de patologías similares, una edad de inicio por debajo de los 10 años o una enfermedad del sistema nervioso no bien explicada por una EM. La simetría de los síntomas y la ausencia de afectación de los nervios ópticos también aumentan la probabilidad de una enfermedad distinta de la EM. En la práctica clínica, una falta absoluta de respuesta al tratamiento con metilprednisolona intravenosa no es típica de la EM¹⁷⁰.

La RM es una herramienta clave en el proceso diagnóstico. Aunque las lesiones en RM se consideran un sello distintivo de la EM, su patrón puede superponerse en otras enfermedades inflamatorias del SNC. El diagnóstico diferencial de las lesiones diseminadas de la sustancia blanca es muy complejo e incluye, aparte de la EM, las enfermedades sistémicas, incluidos los trastornos del tejido conectivo, diversas vasculopatías, enfermedades genéticas e infecciosas.

Las señales de alarma por neuroimagen que deberían hacer reconsiderar el diagnóstico de EM son: 1) RM craneal normal; 2) lesiones puntiformes, sobre todo subcorticales; 3) lesiones de sustancia blanca confluentes y simétricas; 4) lesiones con efecto masa, y 5) lesión medular longitudinalmente extensa.

Recientemente el grupo MAGNIMS ha proporcionado un algoritmo con las señales de alarma por RM que distinguen la EM de otros diagnósticos, tanto si hay diseminación o no en tiempo o espacio como para cada una de la localizaciones: periventricular, infratentorial, cortical-yuxtacortical y medular²³. Harían dudar sobre el diagnóstico de EM las siguientes imágenes: captación menígea, lesiones difusas que crecen, sangrados, infartos, cavidades, lesión en anillo captante completo, lesiones simétricas o aquellas que afectan a las fibras en U, siderosis o la mielitis longitudinalmente extensa.

Ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser 100% específica para la EM. Sin embargo, hallazgos como la velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y linfopenia indican la necesidad de buscar una enfermedad sistémica. Por otro lado,

se han observado pruebas positivas de anticuerpos antinucleares (ANA) en el 22,5-30,4% de los pacientes con EM sin ninguna enfermedad autoinmune sistémica. Sin embargo, en la mayoría de los casos de presencia de autoanticuerpos inespecíficos, los títulos de ANA no suelen ser superiores a 1:320¹⁷¹. Un estudio en población con EM mostró positividad para ANA en hasta un 51,0% y se observó positividad para anticuerpos aCL o anti- β 2GP1 en el 32,6%¹⁷². Aunque la prevalencia de estos autoanticuerpos es considerablemente alta, no debe descartarse la posibilidad de una enfermedad autoinmune coexistente, especialmente en el NMOSD¹⁷⁰. Teniendo en cuenta el espectro NMO y MOG, pueden resultar útiles otros anticuerpos en el diagnóstico de casos atípicos, incluidos los anticuerpos AQP4-IgG, anti-MOG, anti-NMDAR y paneles para diagnóstico reumatológico, infecciosos y paraneoplásicos¹⁷⁰.

De acuerdo con las últimas revisiones de los criterios de McDonald para la EM², el examen del LCR y especialmente la detección de BOC debería ser requisito diagnóstico estándar. Aunque las BOC no son específicas, están presentes en aproximadamente el 90% de los pacientes con EM. A menudo también se ven BOC en otros trastornos como las enfermedades del tejido conectivo. En consecuencia, la falta de BOC en el LCR debe hacer sospechar un trastorno distinto de la EM¹⁷³. El patrón de BOC también es una información valiosa. La gran mayoría de los pacientes con EM muestran un patrón de tipo 2, es decir, positividad de BOC en el LCR, pero ausentes en suero. En algunos casos de EM se puede detectar el patrón de BOC de tipo 3, en el que las bandas de IgG están presentes tanto en el LCR como en el suero, con bandas adicionales detectadas en el LCR. Cuando aparecen BOC idénticas en LCR y suero (bandas en espejo, patrón tipo 4) se deben sospechar enfermedades inflamatorias o infecciones sistémicas¹⁷⁴. Además, la pleocitosis en el LCR superior a 20-30 células/ μ l y el nivel de proteínas por encima de 60 mg/dl deben aumentar la vigilancia¹⁷³.

Hay una creciente evidencia que sugiere que la exposición al virus de Epstein-Barr (VEB) aumenta el riesgo de desarrollar EM hasta el punto de que prácticamente no existe EM sin serología de VEB+¹⁷⁵.

En EMPP puede haber mayor confusión con otras patologías y es especialmente importante la confirmación de la diseminación en tiempo y espacio, así como las BOC+ en LCR, aunque este último dato no es obligatorio. Es importante descartar en algunos casos la mielopatía compresiva, la fístula dural, el déficit de B₁₂ o de cobre o de vitamina E, ataxias espicerebelosas, el virus HTLV-1 y el latirismo en determinados contextos epidemiológicos.

En conclusión, el diagnóstico de los trastornos inflamatorios del SNC sigue siendo complejo y, a menudo, se prolonga en el tiempo. Aunque la RM es la piedra angular de este proceso, en algunos casos puede ser una fuente de confusión, ya que los hallazgos radiológicos pueden superponerse con otras patologías. Una combinación de examen clínico, evaluación radiológica, pruebas de laboratorio y, a menudo, un enfoque interdisciplinario sigue siendo obligatorio para proporcionar un diagnóstico adecuado.



Bibliografía

1. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):865-70.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73.
3. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Sep;13(9):567-72.
4. Abreira V, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, et al. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. *J Immunol Methods*. 2011 Aug 31;371(1-2):170-3.
5. Berek K, Bsteh G, Auer M, et al. Cerebrospinal Fluid Findings in 541 Patients With Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis: A Monocentric Study. *Front Immunol*. 2021 Jun 17;12:675307.
6. Hegen H, Walde J, Milosavljevic D, et al. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Sep 25;57(10):1574-86.
7. Saadeh RS, Bryant SC, McKeon A, Wet al. CSF Kappa Free Light Chains: Cutoff Validation for Diagnosing Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2022 Apr;97(4):738-51.
8. Villar LM, Espiño M, Costa-Frossard L, et al. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin Chim Acta*. 2012 Nov 20;413(23-24):1813-6.
9. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler*. 2020 Jul;26(8):912-23.
10. Monreal E, Sainz de la Maza S, Costa-Frossard L, et al. Predicting Aggressive Multiple Sclerosis With Intrathecal IgM Synthesis Among Patients With a Clinically Isolated Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Jul 22;8(5):e1047.
11. Villar LM, Casanova B, Ouamara N, et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):231-40.
12. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):83-9.
13. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Sep 1;76(9):1035-48.
14. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*. 2015 Apr;138(Pt 4):918-31.
15. Rovira A, Barkhof F. Multiple sclerosis and variants. In: Barkhof F, Jager R, Thurnher M, et al (eds.). *Clinical Neuroradiology*. Cham: Springer; 2018, p. 1-41.
16. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1622-36.
17. Tintoré M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):53-8.

18. Filippi M, Brück W, Chard D, et al.; Attendees of the Correlation between Pathological and MRI findings in MS workshop. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019 Feb;18(2):198-210.
19. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019 Jul 1;142(7):1858-75.
20. Calabrese M, Castellaro M. Cortical Gray Matter MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):301-12.
21. Simon B, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol.* 2010 Jul;20(7):1675-83.
22. Favaretto A, Poggiali D, Lazzarotto A, et al. The Parallel Analysis of Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Images Significantly Improves the Detection of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (MS) since Clinical Onset. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0127805.
23. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al.; MAGNIMS study group. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol.* 2018 Apr;14(4):199-213.
24. Da Silva CJ, da Rocha AJ, Mendes MF, et al. Trigeminal involvement in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging findings with clinical correlation in a series of patients. *Mult Scler.* 2005 Jun;11(3):282-5.
25. Cobo-Calvo A, Ayrignac X, Kerschen P, et al. Cranial nerve involvement in patients with MOG antibody-associated disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019 Feb 1;6(2):e543.
26. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, et al. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand.* 2010 Jul;122(1):1-8.
27. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. *Mult Scler.* 2019 Dec;25(14):1915-25.
28. Arnold A, Elliott C, Montalban X, et al. Effects of evobrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, on slowly expanding lesions: an emergent imaging marker of chronic tissue loss in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021;27:(25)69.
29. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004 Sep;52(3):612-8.
30. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol.* 2018 Feb;83(2):283-94.
31. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, et al. The "central vein sign" in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. *Ann Neurol.* 2019 Jun;85(6):934-42.
32. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1474-83. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1520.
33. Clarke MA, Samaraweera AP, Falah Y, et al. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central



- vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(4):433-41.
34. Cortese R, Magnollay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1183-90.
 35. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al.; MAGNIMS Study Group. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1446-56.
 36. Daboul L, O'Donnell CM, Cao Q, et al. Effect of GBCA Use on Detection and Diagnostic Performance of the Central Vein Sign: Evaluation Using a 3-T FLAIR* Sequence in Patients With Suspected Multiple Sclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Nov 2:1-11.
 37. Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI, et al. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 29;10(12):1025.
 38. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, et al. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001-8.
 39. Sati P, Oh J, Constable RT, et al.; NAIMS Cooperative. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):714-22.
 40. Mistry N, Abdel-Fahim R, Samaraweera A, et al. Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1289-96.
 41. Solomon AJ, Watts R, Ontaneda D, et al. Diagnostic performance of central vein sign for multiple sclerosis with a simplified three-lesion algorithm. *Mult Scler*. 2018 May;24(6):750-7.
 42. Al-Louzi O, Manukyan S, Donadieu M, et al. Lesion size and shape in central vein sign assessment for multiple sclerosis diagnosis: An in vivo and postmortem MRI study. *Mult Scler*. 2022 Oct;28(12):1891-902.
 43. Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic Rim Lesions are Specific to Multiple Sclerosis: An International Multicenter 3T MRI Study. *Ann Neurol*. 2020 Nov;88(5):1034-42.
 44. Popescu BF, Frischer JM, Webb SM, et al. Pathogenic implications of distinct patterns of iron and zinc in chronic MS lesions. *Acta Neuropathol*. 2017 Jul;134(1):45-64.
 45. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):640-6.
 46. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Sep;6(5):298-310.
 47. Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1336-45.
 48. Bergsland N, Ramasamy D, Tavazzi E, et al. Leptomeningeal Contrast Enhancement Is Related to Focal Cortical Thinning in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Apr;40(4):620-5.

49. Absinta M, Ontaneda D. Controversial association between leptomeningeal enhancement and demyelinated cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020 Feb;26(2):135-6.
50. Absinta M, Cortese IC, Vuolo L, et al. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. *Neurology*. 2017 Apr 11;88(15):1439-44.
51. Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Jul 7;85(1):18-28.
52. Zurawski J, Lassmann H, Bakshi R. Use of Magnetic Resonance Imaging to Visualize Leptomeningeal Inflammation in Patients With Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA Neurol*. 2017 Jan 1;74(1):100-9.
53. Zivadinov R, Ramasamy DP, Hagemeyer J, et al. Evaluation of Leptomeningeal Contrast Enhancement Using Pre-and Postcontrast Subtraction 3D-FLAIR Imaging in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Apr;39(4):642-7.
54. Tzanetakos D, Tzartos JS, Vrakou AG, et al. Cortical involvement and leptomeningeal inflammation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease: A three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery MRI study. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):718-29.
55. Jonas SN, Izbudak I, Frazier AA, et al. Longitudinal Persistence of Meningeal Enhancement on Postcontrast 7T 3D-FLAIR MRI in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Oct;39(10):1799-805.
56. Bhargava P, Kim S, Reyes AA, et al. Imaging meningeal inflammation in CNS autoimmunity identifies a therapeutic role for BTK inhibition. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1396-408.
57. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-70.
58. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):228-32.
59. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):834-41.
60. Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ. Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *Eur Radiol*. 2018 Apr;28(4):1579-84.
61. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, et al.; International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017 Jul;16(7):564-70.
62. Río J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 Jul;15(7):848-53.
63. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. *Mult Scler*. 2014 Oct;20(12):1602-8.



64. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:59-63.
65. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):467-80. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2018 Jul;17(7):578.
66. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al.; MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020 Mar;16(3):171-82.
67. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al.; MAGNIMS study group. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018 Feb;83(2):210-22.
68. Schippling S, Ostwaldt AC, Suppa P, et al. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *J Neurol*. 2017 Mar;264(3):520-8.
69. De Stefano N, Arnold DL. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):675-6.
70. Opfer R, Ostwaldt AC, Walker-Egger C, et al. Within-patient fluctuation of brain volume estimates from short-term repeated MRI measurements using SIENA/FSL. *J Neurol*. 2018 May;265(5):1158-65.
71. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, et al.; International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol*. 2019 Feb;18(2):185-97.
72. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1560-9.
73. Eden D, Gros C, Badji A, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain*. 2019 Mar 1;142(3):633-46.
74. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, et al. Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimaging*. 2018 Nov;28(6):556-86.
75. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Ret al.; University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hauser SL, Henry RG. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022 Feb;91(2):268-81.
76. Tur C, Moccia M, Barkhof F, et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol*. 2018 Feb;14(2):75-93.
77. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):447-58.
78. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):83-99.
79. Riederer I, Mühlau M, Hoshi MM, et al. Detecting optic nerve lesions in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: double-inversion recovery magnetic resonance imaging in comparison with visually evoked potentials. *J Neurol*. 2019 Jan;266(1):148-56.
80. London F, Zéphir H, Hadhoum N, et al. Optic nerve double inversion recovery hyper-signal in patients with clinically isolated syndrome is associated with asymptomatic gadolinium-enhanced lesion. *Mult Scler*. 2019 Dec;25(14):1888-95.

81. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA*. 2016 Sep 6;316(9):952-61.
82. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents. 2018 March [Internet]. Disponible en: https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version_SPANISH_FINAL.pdf
83. Enzinger C, Barkhof F, Ciccarelli O, et al.; MAGNIMS study group. Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2015 Dec;11(12):676-86.
84. Oh J, Ontaneda D, Azevedo C, et al.; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: A consensus statement from NAIMS. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):519-33.
85. Zivadinov R, Zorzon M, De Masi R, et al. Effect of intravenous methylprednisolone on the number, size and confluence of plaques in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):28-35.
86. Granziera C, Wuerfel J, Barkhof F, et al.; MAGNIMS Study Group. Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Jun 22;144(5):1296-311.
87. De Stefano N, Battaglini M, Pareto D, et al.; MAGNIMS Study Group. MAGNIMS recommendations for harmonization of MRI data in MS multicenter studies. *Neuroimage Clin*. 2022;34:102972.
88. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300.
89. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. *Mult Scler*. 2020 Apr;26(5):540-7.
90. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):808-17.
91. Tintoré M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
92. Tintoré M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 Nov 23;75(21):1933-8.
93. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. 2018; 24:301-12.
94. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):665-74.
95. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? *Mult Scler*. 2020 Oct;26(11):1381-91.
96. Tintoré M, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*. 2020 Nov;26(13):1658-69.
97. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019 Aug 1;142(8):2276-87.



98. Scafari A, Romualdi C, Nicholas RS, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Jun 12;90(24):e2107-18.
99. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):686-92.
100. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al.; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407-17.
101. Erbayat Altay E, Fisher E, Jones SE, et al. Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. *JAMA Neurol*. 2013 Mar 1;70(3):338-44.
102. Rovira A, Corral JF, Auger C, et al. Assessment of automatic decision-support systems for detecting active T2 lesions in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2022 Jul;28(8):1209-18.
103. Zecca C, Disanto G, Sormani MP, et al. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 May;22(6):782-91.
104. Sastre-Garriga J. Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - Commentary. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1539-40.
105. Río J, Auger C, Rovira À. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):277-87.
106. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al.; the MAGNIMS Study Group. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019 Jan 22;92(4):180-92.
107. Hu XY, Rajendran L, Lapointe E, et al. Three-dimensional MRI sequences in MS diagnosis and research. *Mult Scler*. 2019 Nov;25(13):1700-9.
108. Hagens MHJ, Burggraaff J, Kilsdonk ID, et al.; MAGNIMS Study Group. Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: A multicenter study. *Neurology*. 2018 Jul 17;91(3):e249-57.
109. Crombé A, Saranathan M, Ruet A, et al. MS lesions are better detected with 3D T1 gradient-echo than with 2D T1 spin-echo gadolinium-enhanced imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Mar;36(3):501-7.
110. Aymerich FX, Auger C, Alcaide-Leon P, et al. Comparison between gadolinium-enhanced 2D T1-weighted gradient-echo and spin-echo sequences in the detection of active multiple sclerosis lesions on 3.0T MRI. *Eur Radiol*. 2017 Apr;27:1361-8.
111. Hodel J, Outterlyck O, Ryo E, et al. Accuracy of postcontrast 3D turbo spin-echo MR sequence for the detection of enhanced inflammatory lesions in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Mar;35(3):519-23.
112. Di Perri C, Dwyer MG, Wack DS, et al. Signal abnormalities on 1.5 and 3 Tesla brain MRI in multiple sclerosis patients and healthy controls. A morphological and spatial quantitative comparison study. *Neuroimage*. 2009 Oct 1;47(4):1352-62.
113. Al-Saeed O, Ismail M, Athyal R, et al. Fat-saturated post gadolinium T1 imaging of the brain in multiple sclerosis. *Acta Radiol*. 2011 Jun 1;52(5):570-4.
114. Mirafzal S, Goujon A, Deschamps R, et al. 3D PSIR MRI at 3 Tesla improves detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2020 Feb;267(2):406-14.

115. Scarpazza C, Signori A, Prosperini L, et al.; Italian PML Group. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):261-7.
116. Vukusic S, Rollot F, Casey R, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):94-102.
117. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):755-64.
118. Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018 Jul 1;75(7):827-33.
119. Wijburg MT, Warnke C, Barkhof F, et al. Performance of PML diagnostic criteria in natalizumab-associated PML: data from the Dutch-Belgian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jan;90(1):44-6.
120. Dalla Costa G, Martinelli V, Moiola L, et al. Serum neurofilaments increase at progressive multifocal leukoencephalopathy onset in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2019 Apr;85(4):606-10.
121. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):967-71.
122. Banwell B, Arnold DL, Tillema JM, et al. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S88-96.
123. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, et al. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol*. 2021 Feb;20(2):136-49.
124. Bartels F, Nobis K, Cooper G, et al. Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Mult Scler*. 2019 Jun;25(7):927-36.
125. Wicki CA, Hanson JVM, Schippling S. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2018 Oct;31(5):662-8.
126. Lasave AF. Current interpretation of optical coherence tomography in the posterior pole. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016 Jan;91(1):3-9.
127. Lambe J, Saidha S, Bermel RA. Optical coherence tomography and multiple sclerosis: Update on clinical application and role in clinical trials. *Mult Scler*. 2020 May;26(6):624-39.
128. Abreu-González R, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, et al. Swept Source OCT versus Spectral Domain OCT: myths and realities. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016 Oct;91(10):459-60.
129. Oertel FC, Zimmermann HG, Brandt AU, et al. Novel uses of retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(1):31-43.
130. González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus



- and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:128517.
131. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, et al. Neuritis óptica asociada o no a esclerosis múltiple: estudio estructural y funcional. *Neurologia*. 2010 Mar;25(2):78-82.
 132. Noval S, Oreja-Guevara C, Contreras I. Monitoring neuromyelitis optica activity. *Expert Rev Neurother*. 2013 Sep;13(9):989-99.
 133. Oreja-Guevara C, Noval S, Álvarez-Linera J, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: an optical coherence tomography study. *PLoS One*. 2012;7(3):e33907.
 134. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):574-84.
 135. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014 Jan;75(1):98-107.
 136. Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, et al. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2020 Dec 10;11:604049.
 137. Creel DJ. Visually evoked potentials. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:501-22.
 138. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, et al. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):688-96.
 139. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965 Mar 31;122:552-68.
 140. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227-31.
 141. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.
 142. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
 143. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
 144. Brownlee WJ, Swanton JK, Altmann DR, et al. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):584-5.
 145. Van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1392-8.
 146. McNicholas N, Lockhart A, Yap SM, et al. New versus old: Implications of evolving diagnostic criteria for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 May;25(6):867-70.

147. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkil KA, et al. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology*. 2016 Aug 16;87(7):680-3.
148. Tintoré M, Otero-Romero S, Río J, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1368-74.
149. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, et al. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2016 Dec;263(12):2499-504.
150. Arrambide G, Tintoré M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018 Apr 1;141(4):1075-84.
151. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Nov 30;75(22):1988-94.
152. Arrambide G, Tintoré M, Auger C, et al. Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: A reappraisal. *Neurology*. 2017 Dec 5;89(23):2351-6.
153. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: a multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Mar;89(3):316-8.
154. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler*. 2009 Dec;15(12):1459-65.
155. Rovira A, Tintoré M, Álvarez-Cermeño JC, et al. Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2010;25(4):248-65.
156. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler*. 2001 Dec;7(6):359-63.
157. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1079-83.
158. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14.
159. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol*. 2006 Oct;5(10):841-52.
160. Dixon C, Robertson D. To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2018 May;18(5):355-7.
161. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157-74.
162. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):427-34.
163. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Sep;13(9):567-72.
164. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al.; MAGNIMS study group. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):214-21.



165. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800-5.
166. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al.; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509.
167. Kaisey M, Solomon AJ, Luu M, et al. Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:51-6.
168. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Aet al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1393-9.
169. Gaitán MI, Correale J. Multiple Sclerosis Misdiagnosis: A Persistent Problem to Solve. *Front Neurol*. 2019 May 7;10:466
170. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):69-117.
171. Barned S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995 Feb;45(2):384-5.
172. Roussel V, Yi F, Jauberteau MO, et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun*. 2000 May;14(3):259-65.
173. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 May;9(5):267-76.
174. Gastaldi M, Zardini E, Franciotta D. An update on the use of cerebrospinal fluid analysis as a diagnostic tool in multiple sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Jan;17(1):31-46.
175. Mullard A. The quest to prevent MS - and understand other post-viral diseases. *Nature*. 2022 Mar;603(7903):784-6.

ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL Y VACUNACIÓN

6

Susana Otero Romero



INTRODUCCIÓN

El manejo y el pronóstico de la EM ha cambiado sustancialmente en los últimos años, con la expansión del arsenal terapéutico¹. Estos fármacos ejercen su eficacia modulando o suprimiendo la respuesta inmune mediante mecanismos como la alteración del tráfico de linfocitos, la depleción o la interrupción de la replicación de los linfocitos, lo cual puede exponer a los pacientes con EM a un mayor riesgo de infección². La mayoría de las infecciones graves bajo inmunoterapia son causadas por los mismos patógenos que los observados en la población general, pero también se han descrito presentaciones graves de primoinfección o reactivación de patógenos latentes. En relación con los tratamientos de alta eficacia, se han reportado infecciones por el virus varicela zóster (VVZ) y el virus del herpes simple; reactivación del poliomavirus de John Cunningham; riesgo de reactivación de tuberculosis latente en pacientes tratados con alemtuzumab, cladribina y teriflunomida; reactivación del virus de la hepatitis B con el uso de terapias anti-CD20; complicaciones asociadas a la reactivación del virus del papiloma humano (VPH) en alemtuzumab y fingolimod y algunas otras infecciones infrecuentes pero potencialmente fatales como criptococosis, nocardiosis o listeriosis³.

En este contexto, el proceso de decisión terapéutico exige considerar aspectos del balance entre eficacia y efectos secundarios de los tratamientos, así como incorporar estrategias preventivas para minimizar los riesgos. Este capítulo se centra en el abordaje preventivo mediante la vacunación, detallando el proceso que se debe seguir para la evaluación de las necesidades vacunales, así como el adecuado diseño e implementación de un programa de inmunizaciones, teniendo en cuenta las características y los planes terapéuticos del paciente.

VALORACIÓN DEL ESTADO INMUNOLÓGICO BASAL

Se debe realizar una evaluación inicial del paciente que incluya la documentación de antecedentes de enfermedades infecciosas, la presencia de infecciones latentes y una revisión de la susceptibilidad a las infecciones prevenibles mediante vacunación. Esta evaluación debería realizarse, idealmente, en el momento del diagnóstico de la EM o tan pronto como sea posible, para minimizar los riesgos asociados con un retraso en el tratamiento o a la necesidad de suspender un tratamiento en curso debido a una complicación infecciosa.

Para determinar las necesidades vacunales se recomienda una doble estrategia. En primer lugar, documentar los antecedentes de vacunación del paciente, con especial énfasis en gripe estacional, neumococo, COVID-19, virus de la hepatitis B (VHB), tétanos-difteria, VVZ y triple vírica. En segundo lugar, realizar serologías prevacunales que incluyan los siguientes marcadores: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B



(HBsAg), anticuerpo anti-core frente al virus de la hepatitis B (antiHBc), anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus hepatitis B (AntiHBs), anticuerpos tipo IgG frente al virus del sarampión, parotiditis y rubeola (esta solo en mujeres en edad fértil) y anticuerpos tipo IgG frente al VVZ⁴. De manera general, se debe recomendar la vacunación en caso de susceptibilidad a estas infecciones (títulos de anticuerpos por debajo del nivel de protección establecido). Si la vacunación provoca un retraso en el inicio del tratamiento de la EM, se deberá realizar una evaluación cuidadosa del balance riesgo/beneficio de cada una de las vacunas consideradas.

ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN

Vacunación en función del tipo de vacuna y tratamiento recibido

La inmunización se ha convertido en una parte esencial de la estrategia de gestión de riesgos en pacientes con EM⁵⁻⁹. La evidencia acumulada durante las últimas dos décadas apoya la ausencia de un nexo causal entre las vacunas inactivadas como la influenza, el tétanos, el VHB y el VPH y el riesgo de aparición o recaída de la EM¹⁰. Las vacunas son productos inmunobiológicos capaces de inducir una respuesta de anticuerpos suficiente para proporcionar inmunidad al individuo contra determinadas infecciones de forma segura. En pacientes con EM que no reciben inmunoterapia, los beneficios de la mayoría de las vacunas superan los riesgos y la respuesta inmune generada es similar a la de la población general.

Las **vacunas inactivadas** se fabrican a partir del microorganismo entero o alguna de sus fracciones (polisacáridos, proteínas, toxoides, subunidades, etc.) que mantienen su capacidad inmunógena, pero no tienen posibilidad de replicación en el huésped¹¹. Estas vacunas se pueden usar de manera segura en pacientes con EM, independientemente del tratamiento recibido. Sin embargo, los medicamentos con mayor poder inmunosupresor pueden reducir la efectividad de estas vacunas, al reducir la capacidad del sistema inmunitario para generar una respuesta protectora. Este es el caso los fármacos análogos del receptor de esfingosina-1-fosfato-1 (S1P) y los monoclonales de tipo anti-CD20, así como, alemtuzumab o cladribina antes de alcanzar una adecuada reconstitución inmune¹²⁻¹⁵.

Las **vacunas vivas o atenuadas** están constituidas por microorganismos vivos, que han perdido la virulencia y estimulan la respuesta inmunitaria de forma similar a la originada por la infección natural, proporcionando una protección de larga duración. Las vacunas vivas o atenuadas no pueden administrarse en pacientes inmunosuprimidos por el potencial riesgo de desarrollar una infección por el virus/bacteria vacunal¹¹. En pacientes con tratamiento inmunosupresor susceptibles a varicela o sarampión podrán recibir profilaxis posexposición específica si tienen un contacto de riesgo. Además, se considerará inmunizar al paciente en el futuro en caso de que

en algún momento se suspenda la medicación inmunosupresora durante un tiempo suficientemente largo como para garantizar el aclaramiento del fármaco y de su efecto inmunosupresor, pudiendo garantizar así la seguridad de la vacuna.

Vacunas recomendadas y momento de la vacunación

Los pacientes que puedan requerir un fármaco inmunosupresor en algún momento de la evolución de su enfermedad son candidatos para recibir vacunas, por presentar un mayor riesgo de complicaciones infecciosas. Se recomendarán tanto aquellas indicadas en el calendario vacunal del adulto, como algunas con indicaciones más específicas en función de las características del paciente y del fármaco (Tabla I)⁷. La posible falta de respuesta a las vacunas y la imposibilidad de usar vacunas vivas una vez iniciado una terapia inmunosupresora condiciona la importancia de vacunar en fases tempranas de la enfermedad, idealmente antes del inicio del tratamiento. Si el paciente presenta un brote de la enfermedad, se recomienda posponer la vacunación hasta la resolución o estabilización de los síntomas

En el caso de inmunización con vacunas inactivadas, no es necesario respetar ningún intervalo de seguridad, pero es preferible administrarlas al menos 2 semanas antes del inicio de la inmunosupresión para garantizar una mejor respuesta inmune. Para las vacunas vivas atenuadas es necesario esperar al menos 4 semanas desde la vacunación hasta el inicio de un tratamiento inmunosupresor para asegurar la correcta inactivación del virus/bacteria vacunal. En caso de pautas vacunales con más de una dosis, estos intervalos se deben aplicar desde la última dosis recibida. Para aquellas vacunas (inactivadas y atenuadas) que dispongan de un correlato de protección aceptado (hepatitis A, B, tétanos, varicela, triple vírica) se recomienda monitorizar la respuesta serológica transcurridos 1-2 meses de la última dosis⁷.

En pacientes que ya están recibiendo un tratamiento inmunosupresor (específicamente aquellos con terapias de depleción de células B o fármacos de reconstitución inmune), la elección del momento de vacunación es complejo, ya que la interferencia con la respuesta vacunal se mantendrá después de infusiones repetidas. La opción actualmente más aceptada es buscar el momento ventana para vacunar en función de la dinámica de repoblación de células B (generalmente 15-30 días antes de la siguiente infusión)¹⁶. Finalmente, y teniendo en cuenta que puede haber una respuesta parcial, se debe insistir en la importancia de la vacunación en los convivientes y contactos estrechos del paciente frente a infecciones como gripe y SARS-CoV-2 con alto riesgo de transmisión intradomiciliaria.



Tabla I. Vacunas recomendadas en pacientes con EM candidatos a tratamiento inmunosupresor

Vacuna	Tipo	Esquema vacunal	Indicaciones	
			Población general con EM	Subpoblaciones con EM
Antigripal	Inactivada Fraccionada o subunidades	Dosis única anual en temporada gripal	Anualmente en caso de inmunosupresión presente/futura o discapacidad significativa ^a	Embarazo: vacunar al inicio de temporada gripal, independientemente del trimestre de gestación ^b Pacientes de edad avanzada
Antineumocócica: • 13-PCV • 23-PPV	Inactivada	13-PCV: una dosis IM 23-PPV: una dosis IM al menos 2 meses después de 13-PCV y una dosis de refuerzo a los 5 años	En caso de inmunosupresión presente/futura o discapacidad significativa ^a	Pacientes de edad avanzada
Tétanos-difteria (dT) Tétanos-difteria-pertussis (dTpa)	Inactivada Toxoide	3 dosis IM (0,1, 6 meses) en pacientes <i>naïve</i> Dosis de refuerzo en primovacunados	Mismas indicaciones que en la población general ^c	dTpa al final del 2.º y durante el 3.º trimestre. Repetir en cada embarazo ^b
Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis)	Viva atenuada	2 dosis IM/SC separadas por 1 mes	Recomendada en pacientes seronegativos Completar la inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS ^{a,d}	En pacientes seronegativas, inmunizar en el posparto antes del inicio de tratamiento IS
Varicela	Viva atenuada	2 dosis IM/SC separadas por 1 mes	Recomendada en pacientes seronegativos Completar inmunización 4 semanas antes de inicio tratamiento IS ^{a,d}	En pacientes seronegativas, inmunizar en el posparto antes del inicio de tratamiento IS
Virus del papiloma humano	Inactivada recombinante	3 dosis IM a los 0, 2, y 6 meses	Considerar en pacientes que recibirán ALZ, análogos STP, CLAD o anti-CD20, independientemente de la edad ^e	Asegurar inmunización completa en niños y niñas ^c

Herpes zóster	Inactivada recombinante	2 dosis IM separadas 2-6 meses	Considerar en mayores de 18 años que recibirán ALZ, análogos S1P, NTZ, CLAD o anti-CD20 ^e	Pacientes de edad avanzada, especialmente en caso de IS presente/futura ^a
Virus hepatitis B	Inactivada recombinante	3 dosis IM a los 0, 2, y 6 meses 4 dosis IM 0, 1, 2, y 6 meses para vacunas HBV con inmunidad reforzada ^f	Considerar en pacientes seronegativos de alto riesgo ^g , especialmente si previsión de tratamiento con terapias anti-CD20	Asegurar inmunización completa en niños y niñas ^c
SARS-CoV-2	Inactivada Recombinante mRNA Subunidades	2 dosis IM separadas 1 mes + dosis adicional en IS Valorar dosis de refuerzo	Mismas recomendaciones que la población general y población de alto riesgo ^h	Pacientes de edad avanzada Embarazadas

^aSiguiendo las recomendaciones generales para pacientes con inmunosupresión (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf). ^bSiguiendo las recomendaciones generales para mujeres embarazadas (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacionriesgo/docs/tabla_37_y_38.pdf). ^cSiguiendo el calendario vacunal general (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_TodaLavida.pdf). ^dEvitar siempre en pacientes con EM que ya estén recibiendo terapias inmunosupresoras con poder inmunosupresor (análogos de S1P, anticuerpos monoclonales anti-CD20, teriflunomida, y cladribina o alemtuzumab antes de la reconstitución inmune). Lo ideal es evitarlo en pacientes con EM que ya estén recibiendo natalizumab o dimetilfumarato sin linfopenia. En estos pacientes, y en casos muy excepcionales como alto riesgo de infección, se podría considerar la vacunación con vacunas vivas atenuadas si el riesgo potencial de adquirir la infección es superior al riesgo de desarrollar infecciones relacionadas con la vacuna. ^eNo financiada en nuestro país para esta indicación. La vacuna frente a VPH sí está financiada independientemente de la edad si hay antecedente de coinfección por diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical. ^fLas vacunas de inmunidad mejorada incluyen las de alta carga (40 µg) o adyuvadas. Considerar si inicio de inmunosupresores en los siguientes 6 meses o en pacientes ya inmunosuprimidos. ^gTítulo de anticuerpos IgG frente al AgsHB < 10 UI/ml. Riesgo de exposición sexual, contacto cercano con una persona infectada con el virus HB, pacientes en diálisis, usuarios de drogas parenterales, hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas y trabajadores sexuales, trabajadores de la salud con riesgo ocupacional y pacientes con comorbilidades específicas (infección por virus de la inmunodeficiencia humana o virus de la hepatitis C, enfermedad hepática crónica, trasplante de órganos sólidos/receptores de trasplante de células madre hemopoyéticas, personas que reciben hemoderivados). ^hConsiderar actualizaciones periódicas de la estrategia de vacunación en España (<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>)

13-PCV: vacuna conjugada 13-valente. 23-PPV: vacuna polisacáridica 23-valente. ALZ: alemtuzumab. CLAD: cladribina. EM: esclerosis múltiple. IM: intramuscular. IS: inmunosupresión. NTZ: natalizumab. S1P: receptor de esfingosina-1-fosfato-1. SC: subcutáneo.



Bibliografía

1. Tintoré M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis - success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):53-8.
2. Tur C, Dubessy AL, Otero-Romero S, et al. The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review. April 2021. *Mult Scler*. 2022;28(9):1424-56.
3. Klotz L, Havla J, Schwab N, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Apr 1;12:1756286419836571.
4. Otero-Romero S, Sánchez-Montalvá A, Vidal-Jordana A. Assessing and mitigating risk of infection in patients with multiple sclerosis on disease modifying treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Mar;17(3):285-300.
5. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-94.
6. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis France4MS the Société francophone de la sclérose en plaques SFSEP; List of investigators. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jun;175(6):341-57.
7. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, et al.; en nombre del Grupo de enfermedades desmielizantes de la SEN. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1):50-60.
8. Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol*. 2020 Dec;20(6):435-45.
9. Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021 Mar;27(3):347-59.
10. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al.; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):319-26.
11. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jan 28;60(2):1-64. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2011 Jul 29;60:993.
12. Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med*. 2021 Nov;27(11):1990-2001.
13. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020 Oct 6;95(14):e1999-2008.

14. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al.; CovaXiMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine*. 2021 Oct;72:103581.
15. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, et al. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2022 Jan;91(1):89-100.
16. Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frény C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):322-8.

FACTORES PRONÓSTICOS Y BIOMARCADORES

7



CAPÍTULO 1.

FACTORES PRONÓSTICOS

Jordi Río Izquierdo
Eugenia Marzo Solá

Se han identificado varios factores como posibles indicadores pronósticos en la EM. Sin embargo, ninguno está establecido como fiable, y nuestra capacidad para predecir con precisión el resultado de pacientes individuales con EM es bastante limitada.

La EMRR generalmente se asocia con un mejor pronóstico que los tipos progresivos¹. Un estudio de observación de la historia natural encontró que la discapacidad irreversible se producía antes en los pacientes en los que la enfermedad era progresiva desde el inicio que en aquellos en los que el inicio era remitente recurrente². Sin embargo, una vez que se produjo la discapacidad irreversible, el curso temporal de la discapacidad progresiva fue similar en los dos grupos.

Si bien algunos datos sugieren que las recaídas recurrentes son la causa principal de la progresión de la discapacidad en formas EMRR, también hay evidencia de que el empeoramiento a largo plazo ocurre debido a la neurodegeneración clínicamente silenciosa del cerebro y la médula espinal, que es independiente de la actividad de recaída. En un estudio longitudinal prospectivo de cohortes de 372 pacientes con EMRR o un SCA y datos de seguimiento de 10 años, las recaídas se asociaron con un aumento temporal de la discapacidad, pero no con una progresión confirmada de la discapacidad³. Los autores propusieron el término “progresión silenciosa” (SIP) para caracterizar la discapacidad insidiosa que se acumula en muchos pacientes con EMRR.

SÍNTOMAS TEMPRANOS

En una revisión sistemática de 27 estudios elegibles, publicados en mayo de 2005, que evaluaron a pacientes con EMRR, los síntomas intestinales o vesicales al inicio y la recuperación incompleta de un primer ataque se relacionaron con mal pronóstico. Los factores adicionales que predijeron la discapacidad a largo plazo fueron un intervalo breve entre el primer y el segundo ataque, y la acumulación temprana de discapacidad⁴.

Se creía que algunos síntomas y signos de la EM al inicio de la enfermedad predecían un pronóstico favorable (síntomas sensoriales, neuritis óptica) o desfavorable (síntomas piramidales, del tronco encefálico y del cerebelo). Sin embargo, los datos posteriores sugieren que ninguno de estos síntomas iniciales son factores pronósticos independientes⁴.



MARCADORES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

En un estudio longitudinal de 166 pacientes que presentaron un SCA y fueron seguidos durante 15 años, los hallazgos basales RM de lesiones realizadas con Gd y lesiones de la médula espinal se asociaron de forma independiente con una mayor discapacidad física y con progresión a EMPS a los 15 años⁵. La carga lesional en RM ponderada en T2 se ha asociado con un mayor riesgo de discapacidad en algunos estudios, pero no en otros⁶. Como ejemplo, un estudio de RM en serie en 71 pacientes seguidos durante una media de 14 años encontró que el volumen lesional a los 5 años y el cambio en el volumen durante los primeros 5 años de enfermedad se correlacionaron más fuertemente con las puntuaciones de discapacidad a los 14 años, lo que sugiere que el desarrollo de lesiones en los primeros años puede tener una influencia importante en la discapacidad a largo plazo⁷.

Por otra parte, la extensión de las anomalías de la RM craneal en pacientes individuales no se correlaciona necesariamente con el grado de discapacidad clínica. Los pacientes con un pequeño número de lesiones pueden estar bastante discapacitados, mientras que otros pueden funcionar bien a pesar de una gran carga de enfermedad detectada por RM. Hay varias explicaciones posibles para esta observación: algunas lesiones pueden ocurrir en áreas que son clínicamente silenciosas, mientras que otras pueden afectar áreas clínicamente elocuentes y causar discapacidades específicas⁸.

MARCADORES DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

En varios estudios prospectivos, el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares (pCFNR) o el conjunto de la capa de células ganglionares más la capa plexiforme interna (GCIPL), medido mediante OCT en ojos sin antecedentes de neuritis óptica, se ha asociado con la progresión de la discapacidad en pacientes con EM o un CIS⁹. Por lo tanto, es probable que el adelgazamiento sea un marcador de neurodegeneración¹⁰.

EMBARAZO

La EM afecta predominantemente a las mujeres y tiene su máxima incidencia durante los años fértiles. El embarazo parece tener un efecto protector contra las recaídas de la EM, pero existe un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad en el periodo posparto temprano. Cuando se combinan el efecto protector durante el embarazo y el aumento del riesgo en el periodo posparto temprano, el efecto neto es que no aumenta el riesgo de exacerbación. La evidencia disponible sugiere que la EM materna se asocia con un aumento modesto de la tasa de partos por cesárea

y un menor peso al nacer. Sin embargo, los resultados del nacimiento no se han estudiado sistemáticamente. La elección de la anestesia para el parto en madres con EM debe basarse en criterios obstétricos. La lactancia materna es segura en la EM y las mujeres que amamantan a sus bebés pueden incluso tener un menor riesgo¹¹.

DEMOGRAFÍA

Un estudio retrospectivo encontró que los estadounidenses de raza negra con EM tienen una edad de inicio de la enfermedad más tardía que los estadounidenses de raza blanca (edad 33,7 frente a 31,1 años, respectivamente) y tienen más probabilidades de desarrollar una discapacidad ambulatoria que los estadounidenses de raza blanca con EM¹².

El mismo informe señaló que los afroamericanos con EM tenían más probabilidades de presentar signos y síntomas multifocales, tenían más probabilidades de tener una afectación clínica restringida a los nervios ópticos y la médula espinal (es decir, probables trastornos del NMOSD según los criterios modernos), y tenían más probabilidades de desarrollar mielitis transversa en comparación con los estadounidenses blancos con EM¹². Los datos sobre el efecto del sexo biológico en la actividad y progresión de la EM son inconsistentes. Un estudio longitudinal que siguió prospectivamente a 2319 pacientes durante 22 723 años-paciente encontró que el sexo y la edad de inicio no eran factores pronósticos independientes. Por el contrario, el sexo masculino se asoció con una progresión más rápida de la discapacidad en un estudio de historia natural con 5778 pacientes y otro con 1844 pacientes¹³.

Varios estudios han encontrado que los pacientes que se presentan a una edad más avanzada (más de 30 a 35 años) desarrollan discapacidad más rápidamente en comparación con aquellos diagnosticados a una edad más temprana¹⁴. Sin embargo, como los pacientes más jóvenes tienen más tiempo para vivir con la enfermedad, es probable que desarrollen hitos de discapacidad (como necesitar un bastón o un andador) a una edad más temprana.

OTROS FACTORES

El trauma físico no parece estar relacionado con la inducción o la recaída de la enfermedad¹⁵. Sin embargo, existe alguna evidencia de que las conmociones cerebrales repetidas pueden aumentar el riesgo de EM¹⁶. Los procedimientos de diagnóstico neurológico, como la mielografía y la punción lumbar, no se han relacionado con el agravamiento del curso de la enfermedad, ni tampoco la administración de anestésicos locales o generales. Fumar cigarrillos se ha asociado con una mayor tasa de transición de la EMRR a la EMPS¹⁷ (Figura 1). El tratamiento con medicamentos anti



factor de necrosis tumoral alfa se ha asociado con la aparición de EM¹⁸. La obesidad en la infancia y la adolescencia también puede aumentar el riesgo de EM¹⁹, así como el déficit de vitamina D (Figura 2)²⁰.

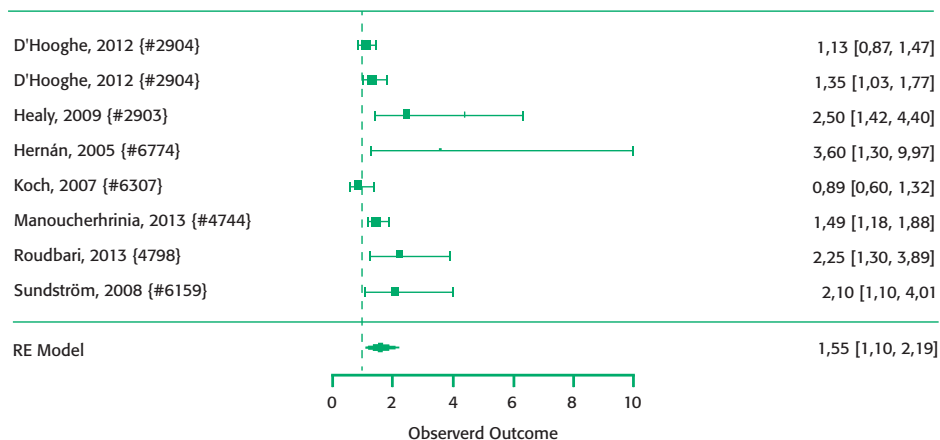


Figura 1. Tabaquismo y progresión de la EM.

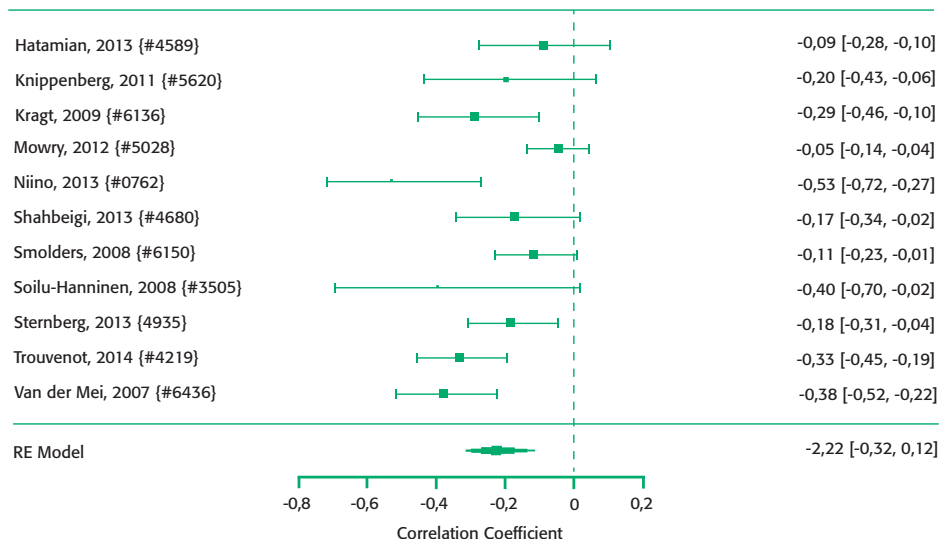


Figura 2. Niveles de vitamina D y discapacidad.

CAPÍTULO 2.

BIOMARCADORES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Nieves Téllez Lara
José Ramón Ara Callizo
Pablo Eguía del Río

Un biomarcador se define como una característica objetivable y medible, indicadora de procesos biológicos normales, patológicos o como respuesta a terapias. Idealmente es identificable en personas con ciertas patologías y está ausente en individuos sanos, o viceversa. Cuando la enfermedad empeora o mejora, el biomarcador también lo hace en consonancia, antes, durante o después. Esto es lo que le conferirá su capacidad para predecir o para monitorizar²¹.

BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS EN EM

Tras un primer episodio sugestivo de EM o SCA, más del 50% de pacientes no cumplirá criterios académicos para el diagnóstico de una EM; sin embargo, en torno al 85% de los pacientes acabará desarrollando la enfermedad en un futuro.

Los biomarcadores diagnósticos aceptados de forma unánime e incluidos en los criterios diagnósticos vigentes son la RM y las BOC en LCR²².

La RM cerebral y medular es la principal exploración complementaria necesaria para el diagnóstico de la EM. Tras un SCA, en presencia de lesiones sugestivas en la RM basal, el 60-80% de los pacientes desarrollará una EM clínicamente definida (EMCD), frente al 20% de los que tengan una RM basal normal. Esto nos indica que, pese a su indiscutible utilidad, la RM no es infalible en el diagnóstico de la enfermedad. A parte del conteo y la topografía lesional, ambos aspectos aceptados en los criterios diagnósticos, se explora incluir a futuro otras variables radiológicas como las lesiones corticales y el porcentaje de lesiones con signo de la vena central, concepto muy estudiado y cada vez más aceptado en el diagnóstico diferencial radiológico²³.

En un escenario en el que el diagnóstico precoz es necesario, se hace útil la combinación con otros marcadores que, estando presentes, apoyen una sospecha radiológica aún no confirmada y permitan establecer un diagnóstico aún más precoz. En este sentido son útiles las BOC IgG en LCR.



Se asume que la producción intratecal de BOC se debe a la infiltración de meninges por linfocitos B, células claramente implicadas en la patogenia de la enfermedad. La presencia de BOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una EM tras un CIS²⁴ y los criterios diagnósticos actuales consideran que, habiendo diseminación radiológica en espacio, la presencia de BOC confirma el diagnóstico de una EM²².

Sin embargo, la determinación de BOC es una técnica compleja y esto puede generar a veces resultados negativos, aunque no lo sean. Debido a esta complejidad, que no permite hacer las BOC en todos los laboratorios, está surgiendo una nueva técnica: la determinación en LCR del índice de cadenas ligeras kappa, que se realiza de forma automatizada, simplificando el proceso. Esta ofrece una precisión diagnóstica equiparable a las BOC²⁵ y es posible que en unos años se acaba aceptando como estudio sistematizado.

BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN EM

Las trayectorias clínicas de los pacientes con EM pueden ser muy diversas y establecer un pronóstico en las fases iniciales está sujeto a un alto nivel de incertidumbre. No obstante, existen características clínico-demográficas y diversos biomarcadores, moleculares y de imagen que permiten acotar las posibilidades evolutivas y determinar el mejor tratamiento a instaurar.

Biomarcadores moleculares

Entre los biomarcadores moleculares, el único utilizado habitualmente en la práctica clínica es la determinación de BOC de IgG. Su presencia en LCR, pero no en suero es una fuerte indicación de síntesis intratecal de anticuerpos y se asocia con un incremento del riesgo de evolucionar de SCA a EMCD y de alcanzar mayores niveles de discapacidad a medio plazo²⁶.

En relación con las BOC de IgM lípidoespecíficas en LCR, hay una evidencia creciente de que podrían predecir tanto una segunda recaída como el desarrollo más temprano de discapacidad y la conversión a EMSP²⁷.

Los NfL son proteínas del citoesqueleto neuronal. Cuando hay daño neuronal o axonal se pueden detectar tanto en sangre como en LCR. Diversos estudios han detectado su valor predictivo para atrofia cerebral y medular determinada mediante RM a medio y largo plazo; sin embargo, los datos relativos a su capacidad de predicción de discapacidad y de transición a EMSP son más controvertidos hasta la fecha²⁸.

Otros biomarcadores moleculares pronósticos con posible utilidad práctica en los próximos años son la chitinasa-3-like-1, las cadenas ligeras libres kappa y probablemente los micro-RNA, el ligando 13 de quimiocina y la proteína ácida fibrilar glial.

Biomarcadores de imagen

Dentro de los biomarcadores de imagen, el de mayor relevancia y ya establecido en la práctica clínica es la RM. En el SCA, cuanto mayor es el número de lesiones hiperintensas cerebrales en T2 mayor es el riesgo de conversión a EMCD y de discapacidad a largo plazo²⁶. En una reciente revisión²⁹ se añade, además, que tener 2 lesiones cerebrales realizadas por Gd y 1 lesión medular al inicio de un SCA así como la aparición de 1 lesión medular o infratentorial durante el primer año de evolución de la enfermedad predicen conversión a EMSP a los 15 años con una precisión del 91%; en el RIS, la presencia de lesiones medulares asintomáticas incrementa el riesgo de conversión a SCA o a EMPP hasta 75 veces; por último, también el número de lesiones corticales al inicio de la EM se relaciona con una más pronta conversión a EMSP. La atrofia cerebral, especialmente de sustancia gris, y la atrofia medular son también útiles marcadores de posterior progresión de la enfermedad.

Otro biomarcador de imagen de creciente uso en la práctica clínica es la OCT, que permite medir el espesor de diversas capas de la retina y ha mostrado que el adelgazamiento en las medidas basales, especialmente del GCIPL, se correlaciona con la discapacidad a largo plazo³⁰.

BIOMARCADORES DE MONITORIZACIÓN EN EM

Eficacia y respuesta al tratamiento

La RM cerebral es esencial para monitorizar la progresión de la enfermedad. La presencia de lesiones activas durante el primer año después del inicio del tratamiento se relaciona con una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad y es un marcador de respuesta subóptima³¹. La adquisición de las imágenes deber ser estándar, siguiendo las recomendaciones del capítulo de RM.

El efecto terapéutico de los FME se alcanza un tiempo después de su inicio, de tal forma se recomienda tomar como estudio basal de referencia una nueva RM cerebral obtenida de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento. La RM de seguimiento debería realizarse 12 meses después de comenzar el tratamiento.

Se aconseja realizar una RM cerebral anual mientras el paciente esté en el tratamiento con un FME. Se pueden considerar intervalos más largos en pacientes clínicamente estables después de los primeros años de tratamiento, particularmente si no se requiere monitorización de seguridad. En pacientes que muestran actividad de la enfermedad en la RM que no está asociada con actividad clínica, considerar realizar una nueva RM cerebral sin Gd 6 meses después.



La medición de la atrofia cerebral global y la pérdida de volumen en sustancia gris cortical ya forman parte de los *endpoints* secundarios de los ensayos clínicos. El efecto beneficioso de los FME para disminuir la pérdida de volumen cerebral se asocia a su capacidad de disminuir la progresión de la discapacidad y esta asociación es, al menos en parte, independiente de su efecto antiinflamatorio sobre lesiones activas de RM³². Es de esperar que en los próximos años estos parámetros se incorporen al seguimiento en práctica clínica.

Los NfL son el primer biomarcador en sangre disponible para monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Se elevan de forma significativa después de un brote o en la presencia de lesiones captantes de Gd^{33,34}. Son un marcador de daño axonal, por lo tanto, también se pueden elevar en otras patologías del SNC. Un amplio número de ensayos clínicos ha demostrado que los FME reducen los niveles de NfL. Los cambios intraindividuales longitudinales son la mejor forma de monitorizar la actividad clínica y la respuesta al tratamiento. Es importante recalcar que este biomarcador, de momento, no puede tenerse en cuenta de forma aislada. Los valores de NfL deben de analizarse en el contexto individual de cada paciente, teniendo en cuenta su edad, presencia de otras posibles comorbilidades, la información clínica y la presencia o no de actividad en RM²⁸.

Su valor nos va a ayudar a tomar decisiones cruciales, como la elección del tratamiento de inicio, detectar actividad subclínica en conjunto con la RM o el escalado terapéutico ante una respuesta subóptima.

Seguridad

En pacientes en tratamiento con natalizumab y serología de virus JC positiva, la obtención de imágenes cerebrales frecuentes se asocia con una detección más temprana y mejor pronóstico de la LMP³⁵. En estos pacientes, se recomienda realizar una RM cerebral cada 6 meses.

Bibliografía

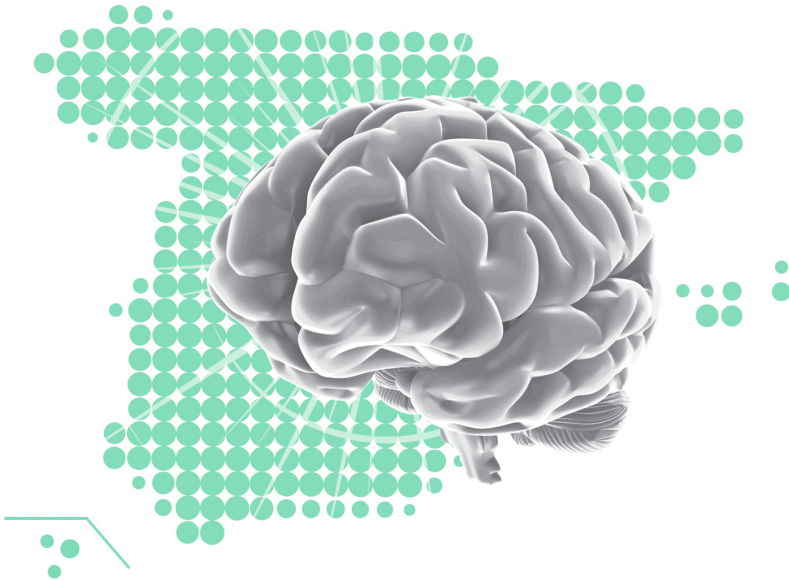
1. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1430-8.
2. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al.; MSBase Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):89-100.
3. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-66.
4. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686-91.
5. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019 Aug 1;142(8):2276-87.
6. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:371-91.
7. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):158-64.
8. MacKenzie-Graham A, Kurth F, Itoh Y, et al. Disability-Specific Atlases of Gray Matter Loss in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):944-53.
9. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):884-8.
10. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al.; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(6):574-84.
11. Langer-Gould A, Smith JB, Hellwig K, et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):563-9.
12. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11):2039-45.
13. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
14. Ramachandran S, Strange RC, Jones PW, et al. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Sep;3(5):593-9.
15. Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999 Jun 10;52(9):1737-45.
16. Montgomery S, Hiyoshi A, Burkill S, et al. Concussion in adolescence and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017 Oct;82(4):554-61.
17. Roudbari SA, Ansar MM, Yousefzad A. Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan. *J Neurol Sci*. 2013 Jul 15;330(1-2):52-5.



18. Kunchok A, Aksamit AJ Jr, Davis JM 3rd, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):937-46.
19. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine.* 2016;1(7):1-5.
20. Hempel S, Graham GD, Fu N, et al. A systematic review of the effects of modifiable risk factor interventions on the progression of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Apr;23(4):513-24.
21. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):272.
22. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-73.
23. Suthiphosuwan S, Sati P, Guenette M, et al. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 May;40(5):776-83.
24. Arrambide G, Tintoré M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain.* 2018 Apr 1;141(4):1075-84.
25. Arrambide G, Espejo C, Carbonell-Mirabent P, et al. The kappa free light chain index and oligoclonal bands have a similar role in the McDonald criteria. *Brain.* 2022 Jun 21:awac220.
26. Tintoré M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.
27. Monreal E, Sainz de la Maza S, et al. Predicting Aggressive Multiple Sclerosis With Intrathecal IgM Synthesis Among Patients With a Clinically Isolated Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul 22;8(5):e1047.
28. Bittner S, Oh J, Havrdová EK, et al. The potential of serum neurofilament as biomarker for multiple sclerosis. *Brain.* 2021 Nov 29;144(10):2954-63.
29. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, et al. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective: A Review. *JAMA Neurol.* 2021 Mar 1;78(3):351-64.
30. Lambe J, Fitzgerald KC, Murphy OC, et al. Association of Spectral-Domain OCT With Long-term Disability Worsening in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Apr 20;96(16):e2058-69.
31. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-70.
32. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014 Jan;75(1):43-9.
33. Varhaug KN, Barro C, Bjørnevik K, et al. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;5(1):e422.
34. Rosso M, González CT, Healy BC, et al. Temporal association of sNfL and gad-enhancing lesions in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Jun;7(6):945-55.
35. Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2020 Sep;26(10):1227-36.

TRATAMIENTO

8



CAPÍTULO 1.

TRATAMIENTO DE LOS BROTES

José E. Meca Lallana
Javier Olascoaga Urtaza

TRATAMIENTO DE LOS BROTES

En EM, el brote es un concepto clínico definido por la aparición de nuevos síntomas o signos de disfunción neurológica con una duración mínima de 24 horas, o bien un empeoramiento significativo de síntomas o signos neurológicos preexistentes que hubieran estado estables o ausentes durante al menos 30 días en ausencia de fiebre o infección. Los síntomas que ocurren dentro de esos 30 días se consideran parte del mismo episodio. Los episodios transitorios o temporales con incremento de síntomas previos en relación con fiebre, alteración metabólica, trastorno del sueño, aumento de temperatura, ciclo menstrual o determinados fármacos, no se consideran brotes, sino pseudobrotes¹. De ahí que la correcta identificación del brote sea crucial en la toma de decisiones terapéuticas.

No está claramente establecido qué tipo de brotes y en qué momento se deben tratar, pero de modo global se recomienda tratar, lo más precozmente posible tras el inicio de los síntomas, aquellos brotes que produzcan alguna discapacidad o que repercutan en la calidad de vida de los pacientes².

La sintomatología del brote es expresión de una o varias lesiones inflamatorias de nueva aparición en el parénquima del SNC. El tratamiento farmacológico del brote se fundamenta principalmente en intentar neutralizar el proceso inflamatorio activo mediante la administración precoz de corticoides. En caso de ausencia de respuesta a esteroides se puede recurrir al tratamiento con plasmaféresis (PF).

CORTICOIDES

En diferentes estudios, revisiones y metaanálisis, no queda claramente establecida cuál es la dosis óptima y la duración del tratamiento, pero se ha convenido como adecuada una megadosis de metilprednisolona (MP) de 1 g/día durante 3-5 días por vía intravenosa (IV), diluida en 250 cc de suero fisiológico, durante 1-3 horas, en pacientes sin/con FME, seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente^{1,3,4} (grado de recomendación A [NICE, 2004]). La administración de una pauta de prednisona oral descendente tras la megadosis de MP (denominada *tapering* en inglés) no parece tener influencia en el grado de recuperación⁵.



Algunos autores muestran preferencia por la administración de MP por vía oral (VO) frente a la vía IV⁶⁻⁸. En este sentido, existe cierto grado de controversia respecto a la dosis, ya que la biodisponibilidad VO de MP es del 80% frente a la IV y del 70% cuando las formulaciones IV son administradas VO⁹.

Dos estudios^{6,7} de no inferioridad de MP por VO frente a IV, que analizaron la recuperación del brote a las 4 semanas en pacientes con bajo grado de discapacidad prebrote (mediana EDSS ≤ 2), casi todos sin FME o con FME inmunomodulador inyectable (entre el 96% y 100%) y margen de no inferioridad predeterminado de un 15%⁶ y EDSS 1 punto⁷, mostraron la no inferioridad de la VO frente a la IV con dosis de 1 g/día (IV y VO)⁶ y 1 g IV y 1250 mg oral⁷ durante 3 días. Aunque el número de pacientes estudiado fue reducido, los efectos adversos en función de la vía de administración fueron similares. Otro estudio sobre la recuperación del brote⁸ no mostró diferencias entre 1250 y 625 mg/día (ambas VO), administradas durante 3 días. Aunque sin significación estadística, la vía IV mostró una mayor rapidez en la recuperación de los síntomas (mediana 1,8 vs. 1,3 meses) que la VO⁶. Si al finalizar la MP los síntomas reaparecieran, se podría repetir una nueva dosis de MP similar a la anterior (grado de recomendación D [NICE, 2004]). En opinión de algunos clínicos, si se adopta la VO como inicio de tratamiento del brote y hay respuesta subóptima, se recomienda cambiar a la vía IV.

Sin embargo y pese a la controversia, a la vista de estos estudios, no se puede afirmar que exista superioridad en la recuperación del brote entre la vía de administración IV sobre la oral con un régimen de dosis bioequivalente en pacientes con las características descritas. De manera que la elección de la ruta oral o IV vendría dictada por la conveniencia, el coste, la disponibilidad de recursos⁴, la experiencia de cada unidad de EM y las circunstancias clínicas específicas de cada paciente. Comorbilidades relevantes, como disfagia marcada o dispepsia, también deberían ser consideradas por el facultativo a la hora de optar por una u otra vía⁴.

Es importante informar al paciente y sus familiares sobre la seguridad de los esteroides y obtener el consentimiento informado previo a su administración. Se deben discutir los beneficios y riesgos de la MP, como, por ejemplo, los efectos temporales sobre la salud mental (ansiedad, insomnio, depresión, confusión y agitación) y el empeoramiento del control de la glucemia en diabéticos⁴.

PLASMAFÉRESIS

En brotes graves que no responden a MP vía IV, la opción más efectiva como tratamiento de rescate es la PF^{10,11} (probablemente eficaz en base a un estudio de clase I; grado de recomendación B, AAN, 2011). Tras esta recomendación se han publicado estudios de práctica clínica que han confirmado la efectividad clínica y radiológica

lógica de la PF en pacientes con brotes refractarios a tratamiento esteroideo¹²⁻¹⁴. Aunque no hay una recomendación consensuada sobre el número de sesiones de PF que se deben realizar, generalmente en práctica clínica el procedimiento consiste en realizar 1 sesión cada 48 h (el recambio varía entre 1-1,5 volúmenes plasmáticos por sesión) hasta alcanzar un número mínimo de 7¹⁰. Aunque no se dispone de evidencia, es habitual que ante la ausencia de mejoría clínica o radiológica tras finalizar la 7.^a sesión, se prolongue el procedimiento con varias sesiones adicionales^{12,13}, cuyo número final está condicionado por la propia respuesta clínico-radiológica y factores relacionados con la seguridad: tolerabilidad del paciente (es frecuente la hipotensión durante/postsesión), complicaciones en relación con el acceso venoso central y la evolución de parámetros analíticos como cifras de hemoglobina, recuento plaquetario, cociente internacional normalizado (INR) y fibrinógeno^{10,12-15}. Los principales factores predictivos de efectividad de la PF en EM son: inicio precoz de la PF, mejoría del déficit en el momento del alta hospitalaria (tras finalizar PF), reflejos osteotendinosos preservados, EDSS $\leq$ 5, menor edad y duración de la EM, sexo femenino y presencia de lesiones captantes de Gd en RM^{13,15}.

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

CAPÍTULO 2. INTERFERONES

Cristina Íñiguez Martínez

Los interferones beta (IFN- β) fueron los primeros medicamentos disponibles para el tratamiento de la EMRR con evidencia de clase I¹⁶⁻¹⁹. Se consideran fármacos de eficacia moderada, con propiedades inmunomoduladores. En la Tabla I se recogen sus principales características.

Los interferones están indicados para el tratamiento del SCA²⁰⁻²³ y para la esclerosis múltiple activa (formas remitentes-recurrentes y secundarias progresivas con actividad²⁴⁻²⁷). En este último caso solo los interferones β 1b y β 1a subcutáneo demostraron eficacia en reducir la progresión, aunque moderada.

En estudios de clase I y II se ha observado que es posible que exista una curva dosis-respuesta (el aumento de dosis o de frecuencia de administración podría ser beneficioso).

Actualmente está autorizado el uso de estos fármacos durante el embarazo y la lactancia, valorando siempre el riesgo-beneficio²⁸⁻³⁰.

CAPÍTULO 3. ACETATO DE GLATIRAMERO

Dionisio Fernández Uría

El acetato de glatiramero (AG) es un copolímero sintético, descubierto en un intento de generar antígenos mimetizadores de la proteína básica de la mielina. De mecanismo inmunomodulador, su diana son las células presentadoras de antígeno, induciendo su efecto antiinflamatorio³¹.

Los ensayos clínicos que mostraron una reducción del 29% de los brotes³², reducción significativa de las lesiones captantes y en T2, así como de la atrofia³³, y un retraso en la conversión del SCA a EMRR³⁴, llevaron a su aprobación para el tratamiento de la EMRR y el SDA, con 20 mg/día vía subcutánea. El seguimiento a 15 años mostró su seguridad y el

Tabla I. Principales características de los interferones

Fármaco	Dosis/vía administración	Eficacia% reducción brotes	Eficacia conversión SCA a EM	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios graves
IFN-β1b	250 µg/48 horas Subcutáneo	34%	50%	Cuadro pseudogripal Lesiones cutáneas en zona de inyección Aumento de enzimas hepáticas Depresión	Toxicidad hepática rara
IFN-β1a	30 µg/semana Intramuscular	32% (18% toda la población)	44%	Igual, excepto no lesiones cutáneas	Igual
IFN-β1a	44 µg 3 dosis/semana Subcutáneo	33%	24% con dosis 22 µg/semana	Igual	Igual
IFN-β1a pegilado	125 µg/2 semanas Subcutáneo o intramuscular	36%		Igual	Igual

IFN: interferón. SCA: síndrome clínico aislado. EM: esclerosis múltiple.

mantenimiento de su efecto³⁵. Posteriormente, con 40 mg subcutáneo 3 días/semana, se encontró una eficacia similar (34% de reducción de brotes)³⁶. Estudios comparativos con IFN-β han mostrado eficacia similar, tanto para la EMRR como para el SCA^{37,38}.

Comparado con los otros tratamientos para la EMRR, es considerado como el de menos efectos adversos. No produce síndrome pseudogripal, alteraciones hepáticas o tiroideas, leucopenia, depresión ni fatiga. Su efecto adverso más común son las reacciones cutáneas locales (eritema, induración, lipodistrofia); en un 15% de los pacientes puede aparecer una reacción sistémica posinyección (enrojecimiento, tirantez torácica, disnea, palpitaciones), no peligrosa y que remite espontáneamente. Por su baja interacción con otros fármacos, con otras comorbilidades y con la inmunosenescencia, se lo considera un fármaco indicado para pacientes de edad avanzada, con comorbilidades o polifarmacia³⁹.

Debido a su gran tamaño molecular, no atraviesa fácilmente la placenta, por lo que su uso durante el embarazo se considera seguro y no aumenta el riesgo de malformaciones fetales, como se confirmó con datos de seguimiento de 7000 embarazos durante 20 años. También se considera seguro para su utilización durante la lactancia^{30,40}. Nuevas versiones biosimilares del AG han sido aprobadas para el tratamiento de la EM⁴¹.



CAPÍTULO 4. NATALIZUMAB

Carmen Calles Hernández

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina 4 leucocitaria e impide la migración de los linfocitos activados a través de la BHE.

Fue aprobado por la FDA en 2004 para el tratamiento de la EMRR por los resultados preliminares de dos ensayos clínicos en fase III (AFFIRM y SENTINEL)^{42,43} que avalaron su eficacia en reducir la tasa de brotes (68%), el riesgo de progresión de la discapacidad (42%) y la actividad en la resonancia. Tras comercializarse, el tratamiento se suspendió en 2005 por la aparición de tres casos de LMP⁴⁴. En 2006, natalizumab se aprobó como fármaco de alta eficacia para pacientes con EMRR.

La EMA estableció las siguientes indicaciones terapéuticas para el uso de natalizumab⁴⁵:

- El natalizumab está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con EMRR muy activa para los siguientes grupos de pacientes:
 - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad.
 - Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

El natalizumab se administra mediante perfusión intravenosa o vía subcutánea, a dosis de 300 mg cada 4 semanas. En un estudio clínico español, se corroboró una gran reducción de brotes, de hasta el 90%⁴⁶.

Los efectos adversos que pueden aparecer con natalizumab son⁴⁵:

- Reacciones relacionadas con la perfusión (23,1%): mareos, náuseas, urticaria y temblores.
- Reacciones de hipersensibilidad (4%): las más habituales son erupción cutánea y urticaria; también puede aparecer hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema; en menos del 1% pueden aparecer reacciones anafilácticas o anafilactoides.
- Inmunogenicidad: en el 10% de los pacientes se detectan anticuerpos antinatalizumab, que son persistentes en el 6%. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

- Infecciones oportunistas: aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis por VHS y VVZ y LMP.

En la actualidad, el riesgo de LMP se puede estratificar de forma individualizada (Figura 1) analizando la presencia de anticuerpos frente al virus JC y teniendo en cuenta que el riesgo se incrementa a partir de los 2 años de tratamiento y en pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

Los resultados de algunos estudios⁴⁷ concluyen que la administración de natalizumab en intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) confiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis.

La suspensión de natalizumab puede conllevar riesgo de reactivación de la EM⁴⁸, sobre todo en pacientes más jóvenes, en pacientes con un mayor número de brotes y lesiones captantes de gadolinio antes del inicio del tratamiento, y un menor número de infusiones⁴⁹.

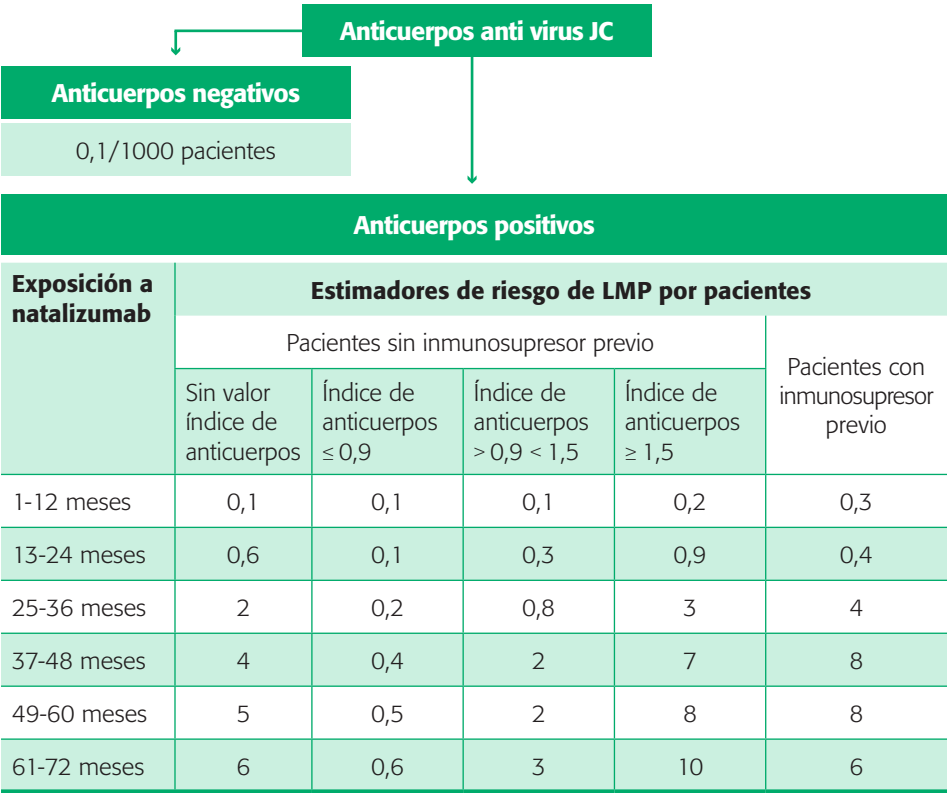


Figura 1. Estratificación del riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab.



CAPÍTULO 5. FINGOLIMOD

Ana Caminero Rodríguez
Guillermo Izquierdo Ayuso

El fingolimod (FTY) fue el primer tratamiento oral aprobado para las formas recurrentes muy activas de EM (EMR). Recibió su aprobación por la EMA en el año 2011 en base a los resultados obtenidos en tres ensayos clínicos de fase III (clase I), donde FTY fue comparado con placebo (FREEDOMS I y FREEDOMS II)^{50,51} o con inyecciones semanales de IFN- β 1a (TRANSFORMS)⁵². En el FREEDOMS I, el FTY a la dosis de 0,5 mg/día (la dosis en uso) demostró una reducción en la tasa de brotes del 54% y una disminución de lesiones nuevas/expansión de las preexistentes cerebrales en RM en un 74% frente a placebo⁵⁰ (nivel de evidencia A); frente a un comparador activo (IFN- β 1a)⁵², el FTY disminuyó la tasa anualizada de brotes en un 52% (nivel de evidencia A). El FTY también redujo la pérdida de volumen cerebral comparado con placebo, lo que se ha relacionado con un probable efecto neuroprotector⁵⁰. Sin embargo, el FTY no demostró reducción de la progresión de la discapacidad en formas primarias progresivas (estudio INFORMS, fase III)⁵³. El estudio PARADIGMS, comparativo con IFN- β 1a⁵⁴, permitió su aprobación por la EMA en la EM pediátrica (2018, niños a partir de 10 años) con una dosis de 0,25 mg/día (si el peso es inferior a 40 kg) (nivel de evidencia A). A pesar de las evidencias de clase I, la EMA ha restringido su uso a pacientes a partir de los 10 años de estos dos perfiles: 1) como tratamiento inicial ante una enfermedad grave de evolución rápida; 2) pacientes con actividad de la enfermedad a pesar de un curso completo de tratamiento con al menos una terapia modificadora de la enfermedad⁵⁵.

FTY es un análogo estructural de la esfingosina 1 fosfato (S1P) que ejerce sus funciones como agonista/modulador de los receptores S1PR en los que actúa de forma endógena la S1P. S1P, derivado de la esfingomielina, media múltiples respuestas celulares actuando sobre cinco tipos de receptores (S1PR1-5) con expresión diferencial en distintos tipos celulares⁵⁶. Los receptores S1PR1-2-3 tienen una expresión ubicua (células inmunes, miocardiocitos, músculo liso, etc.); S1PR4 se expresa en tejidos linfoides y hematopoyéticos y S1PR5 sobre todo en oligodendrocitos del SNC (se ha postulado que esta acción puede ejercer efectos neuroprotectores o de remielinización)^{56,57}. S1PR1 es el receptor predominante en los linfocitos y decisivo para regular el tráfico linfocitario. Controla la salida de los linfocitos desde el timo, órganos linfoides secundarios y médula ósea hacia la linfa y la sangre^{54,55}. La quimiotaxis dependiente de S1P-S1PR1 requiere un gradiente de concentración de S1P desde los tejidos a la sangre/linfa donde esta concentración es mayor. El S1P nativo induce internalización del receptor S1PR, seguido de un reciclado posterior para volver de nuevo a la superficie celular, induciendo linfopenia transitoria. En cambio, el complejo S1PR1-agonista/modulador del receptor (FTY unido a S1PR1)

es internalizado y degradado, conduciendo a una desensibilización mantenida con retención duradera de linfocitos en los nódulos linfoides y linfopenia periférica. Las células T *naïve* y de memoria central son las que se afectan mayoritariamente por este tratamiento, con reducción cercana al 80% en el conteo linfocitario absoluto en sangre⁵⁶. De este modo, se impide el ataque de linfocitos autorreactivos al SNC.

El FTY es un fármaco bien tolerado, aunque pueden ocurrir efectos adversos durante su uso^{50-52,57,58}. La unión al S1PR3 se asocia principalmente con los efectos secundarios a nivel de conducción cardíaca del fármaco. Se requiere un electrocardiograma basal para detectar bradicardia, alargamiento del QT, bloqueos auriculoventriculares (AV) y otros factores de riesgo de arritmias, los cuales podrían contraindicar el uso del fármaco, y una monitorización de 6 horas tras la primera dosis⁵⁷. Otros efectos secundarios incluyen edema de mácula (sobre todo en diabéticos y con antecedentes de uveítis) y rara vez, infecciones diseminadas por el VVZ, criptocólicas, VPH y LMP. Antes del inicio del tratamiento, se realizará una valoración oftalmológica (que se repetirá a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento) y vacunación frente al VVZ en pacientes seronegativos. Otras potenciales complicaciones serias incluyen daño hepático con elevación de transaminasas, cáncer cutáneo (sobre todo basalioma, pero también otros como melanoma) y linfopenias (casi siempre asintomáticas). Durante el tratamiento se requiere monitorización de enzimas hepáticas, recuento sanguíneo y presión arterial. Si los linfocitos caen por debajo de 200/ μ l o si se produce un aumento de enzimas hepáticas por encima de 5 veces el valor superior de la normalidad, se suspenderá el fármaco; elevaciones menores pueden ser manejadas, a veces con reducción de la frecuencia de administración (cada 48 horas por ejemplo, lo que podría en algún caso comprometer la eficacia del fármaco). La suspensión de FTY se ha relacionado con riesgo de rebote de la enfermedad, sobre todo en pacientes jóvenes y previamente tratados con natalizumab^{57,58}, por lo que el cambio a otro tratamiento debe ser lo más precoz posible. Esto se debe a que el FTY no depleciona linfocitos, sino que los secuestra en los órganos linfoides, y la recuperación linfocitaria se produce progresivamente tras la retirada del fármaco. El FTY está contraindicado en el embarazo y la lactancia.

CAPÍTULO 6. TERIFLUNOMIDA

Lamberto Landete Pascual

La teriflunomida (Aubagio®) es un FME de la EM, administrado por vía oral, cada 24 horas y disponible en España desde enero de 2015.

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores con EMRR⁵⁹. En adultos, la dosis recomendada es de 14 mg una vez al día. En pacientes pediátricos (≥ 10 años), la dosis recomendada depende del peso corporal: peso corporal > 40 kg, 14 mg una vez al día; peso corporal ≤ 40 kg: 7 mg



una vez al día. Los pacientes pediátricos que alcancen un peso corporal estable superior a 40 kg deben cambiar a 14 mg/24 h.

La teriflunomida (metabolito activo de la leflunomida) es un inmunosupresor selectivo (clasificación ATC: LO4AA) que ejerce su acción por medio de la inhibición reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHOH); enzima mitocondrial clave para la síntesis *de novo* de pirimidinas, lo que a su vez es necesario para la rápida proliferación de clones de linfocitos T y B fundamentalmente. Por medio de este efecto, limitaría la sobreactivación del sistema inmune que subyace en la EM. Aquellas poblaciones linfocitarias con bajo índice de proliferación no se verían afectadas por lo que la vigilancia inmunológica está relativamente preservada. Ocasiona una linfopenia de alrededor del 15% respecto a valores basales, ya evidente en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Se absorbe rápidamente (1-4 h aproximadamente) tras su administración oral. Tiene un bajo riesgo de interacciones, ya que su metabolismo no depende de los citocromos y su eliminación es mayoritariamente por vía biliar; por ello está sometida a circulación enterohepática; tras la retirada del fármaco puede tardar una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma $< 0,02$ mg/l (podemos medir concentraciones plasmáticas en caso necesario), aunque debido a la variación individual, puede tardar hasta 2 años. La eliminación se puede acelerar por el procedimiento de eliminación acelerada en caso necesario (deseo de embarazo, efectos adversos) con:

- ▶ Colestiramina 8 g, 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g, 3 veces al día,
- ▶ Alternativamente: 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

Dosis de teriflunomida de 14 mg demostraron su eficacia en dos ensayos clínicos^{60,61} de fase 3, aleatorizados, de 2 años de duración y controlados con placebo, en los que demostró una reducción de la tasa anualizada de brotes del 32-36%, un incremento de la proporción de pacientes libres de brotes, una reducción del riesgo de incremento sostenido de la discapacidad (EDSS) a las 12 semanas, una reducción del volumen lesional total en secuencias T2 de RM del 67% frente a placebo y del número de lesiones captantes de Gd del 80%. Asimismo, se comprobó una reducción del riesgo de conversión a EM definida, en pacientes con un primer episodio desmielinizante, del 47% frente a placebo⁶¹. Posteriormente, en estudios de práctica clínica real, se ha observado un mantenimiento del efecto en el tiempo con un elevado nivel de persistencia, de hasta el 83% tras 4 años de seguimiento⁶²⁻⁶⁴.

Efectos adversos de especial interés son el aumento de la GPT (48,7% en un análisis agrupado de los estudios pivotaes vs. al 31,1% del placebo), la mayoría de los casos en los primeros 3 meses y reversible sin necesidad de suspender el tratamiento. El afinamiento del cabello (incidencia del 14,6%) también reversible en la mayoría de los casos, una discreta elevación de las cifras de tensión arterial, náuseas al inicio

del tratamiento, neutropenia (6,9%, leve las más de las veces), reducción de la cifra de linfocitos que sin embargo se suelen mantener en rangos normales. A pesar de ello, no se apreció un mayor riesgo de infecciones frente al placebo.

Está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento se debe comprobar:

- ▶ Presión arterial.
- ▶ Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT).
- ▶ Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.

Durante el tratamiento se debe monitorizar:

- ▶ Controlar de forma periódica la presión arterial.
- ▶ ALT/SGPT al menos cada 4 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después regularmente a criterio médico. Para elevaciones de ALT/SGPT de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un control semanal.
- ▶ Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

CAPÍTULO 7. DIMETILFUMARATO

Ángel Pérez Sempere

Indicación terapéutica

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 13 años y mayores con EMRR⁶⁵. No se conoce por completo el mecanismo de acción. Se produce una activación de la vía de transcripción del factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nrf2) y cambios en las poblaciones linfocitarias periféricas hacia un fenotipo más antiinflamatorio⁶⁶.

El dimetilfumarato (DMF) se hidroliza por esterasas a monometil-fumarato (MMF) antes de alcanzar la circulación sistémica. El MMF se metaboliza por el ciclo de Krebs y la exhalación de CO₂ es la principal vía de eliminación (la vía renal y la fecal son vías secundarias). La vida media del MMF es de 1 hora y no se detecta en la circulación a las 24 horas⁶⁵.

El DMF se administra por VO y se debe tomar con alimentos, ya que mejora la tolerabilidad del fármaco. La posología en adultos y en pacientes pediátricos de 13 años



y mayores es de 240 mg 2 veces al día, pero el tratamiento se debe iniciar gradualmente, con 120 mg 1 o 2 veces al día, para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales. No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, pero se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal o hepática graves ya que estas poblaciones no se incluyeron en los ensayos clínicos^{65,67}.

La eficacia y seguridad de DMF se evaluaron en dos estudios de fase III (DEFINE y CONFIRM) y en el estudio de extensión (ENDORSE). El tratamiento con DMF se asocia a una reducción mantenida en el tiempo del riesgo de brotes y de los marcadores inflamatorios de RM (nuevas lesiones en T2 y lesiones en T1 con captación de Gd). Los efectos del DMF sobre la progresión de la discapacidad son menos claros⁶⁸⁻⁷⁰.

Los principales efectos adversos se recogen en la Tabla II. Los efectos adversos más frecuentes fueron la rubefacción y los síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal), que son más habituales al principio del tratamiento. En un estudio de práctica real desarrollado en España, el 13,2% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos⁷¹.

Tabla II. Principales efectos adversos del DMF

Rubefacción

Gastrointestinales

Linfopenia

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos, el 6% de los pacientes tratados con DMF presentaron linfopenia de grado 3 (< 500 linfocitos/ml) frente a < 1% del grupo placebo. El principal factor de riesgo de desarrollar una linfopenia significativa es el grado de reducción de los linfocitos al inicio del tratamiento con DMF⁷². La linfopenia de grado 3 suele ser reversible, y la duración de la linfopenia antes de la suspensión del tratamiento es el factor más importante que condiciona el intervalo de tiempo hasta la recuperación de la linfopenia⁷³. Es importante considerar que la linfopenia persistente puede retrasar el inicio de un nuevo tratamiento⁷⁴.

La LMP es una complicación potencialmente mortal del tratamiento con DMF. La incidencia de esta complicación es baja y se estima en 1 por 100 000 pacientes-año. Los principales factores de riesgo de LMP en pacientes tratados con DMF son la edad y la linfopenia grave persistente; aunque se han descrito casos de LMP en pacientes

jóvenes tratados con DMF y sin linfopenia⁷⁵. En los estudios poscomercialización se han recogido casos de infecciones oportunistas⁷⁶.

Los estudios disponibles indican que la respuesta vacunal está preservada en los pacientes tratados con DMF⁷⁷.

La ficha técnica señala que el DMF solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto⁶⁵. Los resultados preliminares de un registro internacional indican que la exposición al DMF en el primer trimestre no se asoció significativamente con resultados desfavorables en cuanto a prematuridad, abortos espontáneos o malformaciones congénitas⁷⁸. No se recomienda su administración durante la lactancia.

Las principales recomendaciones respecto a la monitorización del tratamiento con DMF se recogen en la Tabla III^{65,79}.

Tabla III. Monitorización del tratamiento

Antes del tratamiento

- Análítica con hemograma, bioquímica hepática y función renal (no es recomendable iniciar el tratamiento en pacientes con linfopenia)
- RM cerebral
- Proporcionar a los pacientes información acerca de los posibles efectos adversos y de su tratamiento
- Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas indicativos de LMP, aconsejándoles que informen a las personas que conviven con ellos o que les atienden.

Durante el tratamiento

- Resonancia magnética de control según las recomendaciones nacionales
- Análíticas trimestrales, que deben incluir al menos hemograma completo:
 - Suspender el tratamiento en aquellos pacientes con linfopenia grave (recuentos linfocitarios inferiores a $0,5 \times 10^9/l$) y persistente durante más de 6 meses
 - En pacientes con linfopenia moderada (recuento de linfocitos mayor o igual a $0,5 \times 10^9/l$ e inferior a $0,8 \times 10^9/l$), reconsiderar los beneficios que aporta el tratamiento frente al potencial riesgo de aparición de LMP
 - En pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del LIN, se recomienda intensificar el control y considerar la existencia de factores adicionales*

Factores adicionales:

- 1) Duración del tratamiento: aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento, los casos identificados han ocurrido después de, aproximadamente, 1-5 años de tratamiento.
- 2) Descensos importantes en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+.
- 3) Tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador previo.

LIN: límite inferior de la normalidad. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. RM: resonancia magnética.



CAPÍTULO 8. ALEMTUZUMAB

Lucienne Costa-Frossard França

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 indicado para el tratamiento de pacientes con formas muy activas de EMRR, pese a haber recibido un ciclo completo con al menos un FME o para pacientes que rápidamente evolucionen a EMRR grave (2 o más brotes incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con Gd en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente)^{80,81}.

Tres ensayos clínicos (n = 1755)⁸²⁻⁸⁴ compararon alemtuzumab con IFN- β 1a (44 μ g)⁸⁵. El grupo de alemtuzumab presentó una reducción del riesgo de brotes en un 69⁸², 55⁸³ y 49%⁸⁴, respectivamente ($p < 0,001$), así como una reducción del riesgo de progresión confirmada de la discapacidad (cocientes de riesgos 0,25; $p < 0,00112$ y 0,58; $p = 0,008$) comparado con IFN- β 1a. La tasa anualizada de brotes se mantuvo baja a lo largo del tiempo y pasó de 0,1813 y 0,2814 al finalizar los estudios principales (año 2, tasa anualizada acumulada los años 0-2) a 0,1615 y 0,2116 en los estudios de extensión (año 5, tasa anualizada acumulada los años 3-5). Un 94-95% de los pacientes se mantuvo libre de progresión confirmada de la discapacidad y un 33-43% mostró una mejora confirmada de la discapacidad, durante un periodo de 6 meses, a los 5 años. Los datos mostraron un aumento en la proporción de pacientes con mejora confirmada del año 2 al 5 (en los años 2, 3, 4 y 5, MS-CARE I: 24, 28, 30 y 33%; MS-CARE II: 29, 35, 41 y 43%). Los resultados en parámetros de RM de los estudios de extensión mostraron una ausencia de nuevas lesiones o empeoramiento de las previas en más del 75% de los casos, en todos los estudios^{86,87}.

En los 3 estudios⁸²⁻⁸⁴ se notificaron eventos adversos en el 97,5% de los pacientes tratados con alemtuzumab (12 mg/día) y el 94,6% de los tratados con IFN- β 1a. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve-moderada y los más frecuentes fueron alteraciones cutáneas (erupción cutánea, urticaria, prurito), del SNC (cefalea, recaída de EM, parestesia) e infecciones (nasofaringitis, infecciones urinarias y respiratorias).

Ciertas reacciones adversas de especial interés son las reacciones relacionadas con la infusión, alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías autoinmunes e infecciones⁸⁸. Además, en sucesivas revisiones periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab se han identificado casos de reacciones adversas graves de tipo cardiovascular (hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica) y otras mediadas inmunológicamente (hepatitis autoinmune, linfocitosis hemofagocítica), algunas de ellas con posible fatal desenlace⁸¹.

El alemtuzumab ha demostrado su eficacia en el control de la EMRR en un amplio espectro de pacientes (pacientes *naïve*, refractarios a otros FME, con baja actividad o con formas graves). No obstante, parece razonable personalizar su uso, identificando aquellos pacientes en los que el balance entre los riesgos y los beneficios parezca más favorable. La elección de alemtuzumab como opción terapéutica requiere una valoración cuidadosa de su perfil de seguridad, teniendo en cuenta las alternativas actualmente existentes^{81,89}.

CAPÍTULO 9. CLADRIBINA

Sara Eichau Madueño

La cladribina es un FME oral indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR muy activa según características clínicas o de imagen⁹⁰.

Es considerada una terapia de reconstitución inmune selectiva, ya que produce una reducción transitoria de linfocitos T CD4+, CD8+ y de linfocitos B, seguida de una reconstitución posterior gradual, creando un efecto en el sistema inmune a largo plazo que permite controlar la enfermedad⁹¹⁻⁹³.

Es un análogo sintético del nucleósido de desoxiadenosina y pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunosupresores selectivos. Actúa como un profármaco y su forma activada induce la apoptosis de los linfocitos en división por inhibición de enzimas implicadas en la síntesis y reparación del ADN⁹⁰⁻⁹⁴.

La cladribina se administra en dos cursos de tratamiento anuales durante dos años consecutivos. Cada curso se divide en dos ciclos de tratamiento de 4 o 5 días, en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal¹ (Tablas IV y V).

Ha demostrado su eficacia en EMR en sus dos estudios pivotaes, CLARITY y CLARITY-EXT^{95,96}. La cladribina en comprimidos 3,5 mg/kg demostró reducir en un 57,6% la tasa anualizada de brotes comparado con placebo ($p < 0,001$), un 47% la progresión confirmada a los 6 meses y un 73,4% en las nuevas lesiones en T2 en la resonancia magnética.

Mediante el desarrollo clínico del estudio ORACLE-MS⁹⁷, la cladribina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del primer SCA.

El estudio CLARIFY-MS⁹⁸ analizó el impacto en la calidad de vida de cladribina 3,5 mg/kg tras 6 meses desde el inicio y mostró una alta satisfacción por parte de los pacientes.

El estudio MAGNIFY⁹⁹ analizó la rapidez de acción del fármaco a través de RM frecuentes. Su efecto en la reducción de lesiones inflamatorias en RM es a partir de los 2 meses.

**Tabla IV. Dosis de cladribina por semana de tratamiento y por peso del paciente en cada año de tratamiento⁹⁰**

Intervalo de peso	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg por semana de tratamiento)	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
kg		
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a < 110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

Tabla V. Comprimidos de cladribina 10 mg por día de la semana⁹⁰

N.º total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

En cuanto a la seguridad del fármaco, los estudios pivotaes⁹⁵⁻⁹⁷ muestran que en general no hay aumento de riesgo de infección con cladribina en comparación con el placebo, exceptuando el riesgo de herpes zóster, en relación con periodos de linfopenia grave ($< 0,5 \times 10^9$ células/l). Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas.

No hay confirmada ninguna LMP con cladribina y el programa de desarrollo clínico del fármaco ha demostrado que no se aprecia un aumento de la incidencia de neoplasias malignas a lo largo del tiempo¹⁰⁰.

El registro PREMIERE se diseñó para recoger datos de seguridad a largo plazo, desde noviembre de 2009 a octubre de 2018. Se incluyeron un total de 1183 pacientes con EMR que habían participado en al menos un estudio pivotal y no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad importantes¹⁰¹.

CAPÍTULO 10. OCRELIZUMAB

Rafael Arroyo González

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20. Fue el primero aprobado con este mecanismo de acción para la EM y se administra por perfusión intravenosa cada 6 meses (la primera dosis se divide en dos perfusiones separadas por 15 días). El ocrelizumab tiene indicación en EMR (EMRR y EMSP activa) y es el primer y único tratamiento aprobado para la EMPP temprana, con actividad inflamatoria en las pruebas de imagen¹⁰². Su eficacia y seguridad en pacientes con EMR se evaluó en dos ensayos clínicos idénticos aleatorizados, doble ciego, y controlados con comparador activo (INF-1a sc), reduciendo la tasa anualizada de brotes en un 46 y 47%, respectivamente, y la progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas en un 40% en el análisis combinado de ambos estudios¹⁰³. En la fase de extensión abierta a 7,5 años, ocrelizumab ha demostrado mantener su eficacia a largo plazo¹⁰⁴. El ocrelizumab también se ha estudiado en pacientes con EMPP en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, demostrando retrasar de forma significativa la progresión de la enfermedad con una reducción del 24% en la progresión de la discapacidad confirmada (PCD) a las 12 semanas¹⁰⁵. En la fase de extensión abierta a 8 años, el ocrelizumab ha demostrado mantener su eficacia a largo plazo en esta población¹⁰⁶. En análisis exploratorios, el ocrelizumab redujo el riesgo de tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas en un 47% de los pacientes en comparación con placebo¹⁰² (Tablas VI y VII).

Las reacciones adversas más frecuentes son: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe, disminución de inmunoglobulina M en sangre y reacciones relacionadas con la perfusión¹⁰².



Tabla VI. Variables principales clínicas y de RM de los estudios OPERA I y II (EMRR)

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR) (variable principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p < 0,0001)		47% (p < 0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ^a • Reducción del riesgo (análisis combinado ^b) • Reducción del riesgo (estudios individuales ^c)	9,8% Ocrevus frente a 15,2% IFN 40% (p = 0,0006) ^f		37% (p = 0,0169) ^f	
	43% (p = 0,0139) ^f			
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ^a • Reducción del riesgo (análisis combinado ^b) • Reducción del riesgo (estudios individuales ^c)	7,6% Ocrevus frente a 12,0% IFN 40% (p = 0,0025) ^f		37% (p = 0,0370) ^f	
	43% (p = 0,0278) ^f			
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ^d	20,7% Ocrevus frente a 15,6% IFN			
• Aumento relativo (análisis combinado ^b) • Aumento relativo (estudios individuales ^c)	33% (p = 0,0194)			
	61% (p = 0,0106)		14% (p = 0,4019)	
Proporción de pacientes sin recaídas a las 96 semanas ^c	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	

Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ^e	48%	29%	48%	25%
• Aumento relativo ^c	64% (p < 0,0001)			
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
• Reducción relativa	94% (p < 0,0001)			
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
• Reducción relativa	77% (p < 0,0001)			
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
• Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p = 0,0042) ^g			
	14,9% (p = 0,0900)			

^aDefinido como un aumento de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96. ^bDatos combinados de forma prospectiva de los estudios 1 y 2. ^cAnálisis no confirmatorio del valor de p: no forma parte de la jerarquía analítica preespecificada. ^dDefinida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis. ^eNEDA se define como la ausencia de recaídas definidas según el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas, y cualquier actividad en la RM (lesiones en T1 captantes de Gd, o lesiones en T2 nuevas o aumentadas) durante la totalidad del periodo de tratamiento de 96 semanas. Resultado exploratorio basado en la población ITT completa. ^fPrueba de rangos logarítmicos. ^gValor de p no confirmatorio; procedimiento analítico jerárquico finalizado antes de alcanzar la variable.

ARR: tasa anualizada de recaídas. EDSS: Expanded Disability Status Scale; escala ampliada del estado de discapacidad en la esclerosis múltiple de Kurtzke. EMRR: esclerosis múltiple remitente recurrente. Gd: gadolinio. IFN: interferón. NEDA (no evidence of disease activity): sin evidencia de actividad de la enfermedad. RM: resonancia magnética.



En noviembre del año 2020, 5688 pacientes habían recibido ocrelizumab en ensayos clínicos (21 675 años-paciente de exposición), y los datos de efectos adversos a más de 8 años continúan siendo consistentes con los periodos doble ciego de los ensayos clínicos fase III^{107,108}. En octubre del año 2021 se registraron más de 250 000 pacientes con EMRR y EMPP que habían iniciado tratamiento con ocrelizumab a nivel mundial¹⁰⁹.

Tabla VII. Variables principales clínicas y de RM del estudio ORATORIO (EMPP)

	Estudio 3	
Variables	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrevus 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Variables clínicas		
Variable principal de eficacia Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ^a (variable principal)	30,2%	34,0%
Reducción del riesgo	24% (p = 0,0321)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ^a	28,3%	32,7%
Reducción del riesgo	25% (p = 0,0365)	
Cambio porcentual en la marcha cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120	38,9	55,1
Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de marcha	29,4% (p = 0,0404)	
Variables de RM		
Cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa en T2 desde el inicio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120	-0,902	-1,093
Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	17,5% (p = 0,0206)	

^aDefinido como un aumento $\geq 1,0$ punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; escala ampliada del estado de discapacidad en la esclerosis múltiple de Kurtzke. EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva. RM: resonancia magnética.

CAPÍTULO 11. SIPONIMOD

Lluís Ramió Torrentà

El siponimod es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) que se une de forma selectiva a los subtipos 1 y 5 (S1P1 y S1P5), presentes en los linfocitos, provocando la retención de los linfocitos en los tejidos linfoides. Esto reduce la circulación de las células T y la penetración en el SNC y limita la inflamación central.

El siponimod está indicado en España para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria¹¹⁰.

Eficacia

La eficacia y la seguridad del siponimod se han evaluado en un ensayo clínico aleatorizado (2:1) de fase III, multicéntrico, con ciego doble y controlado con placebo, de 3 años de duración (EXPAND)¹¹¹. Los pacientes se aleatorizaban a recibir siponimod 2 mg/día por vía oral (con pauta ascendente) o placebo.

Las características basales de los pacientes eran similares entre ambos grupos de tratamiento. Se incluyeron pacientes adultos, con una media de edad de 48 años, diagnosticados de EMSP y con un valor de EDSS medio de 5,4. Alrededor del 60% de los pacientes incluidos eran mujeres. El tiempo medio desde el diagnóstico era de 12,5 años y el tiempo desde la conversión a EMSP de 3,6 años. Alrededor del 75% de los pacientes no presentaba lesiones realizadas con Gd, el número medio de brotes durante los últimos 2 años era de 0,7 y aproximadamente el 80% de los pacientes había recibido tratamiento previo con terapias modificadoras de la enfermedad.

Los resultados del ensayo mostraron una reducción del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses y 6 meses variable pero consistente con siponimod en comparación con el placebo, en diferentes subgrupos analizados.

El tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses y 6 meses se retrasó de manera significativa en los pacientes con enfermedad activa tratados con siponimod (2 mg cada 24 h), en un 31% comparado con placebo (*hazard ratio* [HR] 0,69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,53 a 0,91) y en un 37% comparado con placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,47 a 0,86), respectivamente. El tiempo hasta que el primer cuartil de pacientes presentó progresión fue de 6 meses más en los tratados con siponimod que en los tratados con placebo.



La tasa anualizada de brotes (TAB) se redujo en un 46% (tasa TAB 0,54; IC 95%: 0,39 a 0,77) comparado con placebo.

La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones ponderadas en T1 realizadas con Gd durante 24 meses fue del 85% (cociente de tasas 0,155; IC 95%: 0,104 a 0,231) comparado con placebo. Por otro lado, el cambio en el volumen total de las lesiones en T2 se analizaba jerárquicamente y no pudo inferirse significación estadística.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas ajustadas independientes de siponimod con otros fármacos utilizados para el tratamiento del EMSP.

Seguridad

La incidencia de eventos adversos (EA) fue mayor en el grupo de pacientes tratados con siponimod en comparación con placebo. Los EA reportados con mayor frecuencia en pacientes en tratamiento con siponimod fueron reactivación del virus herpes zóster, cefalea, hipertensión, náuseas, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, bradicardia y edema periférico. El 8% de los pacientes que recibían siponimod descontinuaron el tratamiento por los EA, principalmente por elevación de enzimas hepáticas, edema macular, bloqueo AV de segundo grado, bradicardia y mareo. En el estudio EXPAND se produjeron 3 muertes que se relacionaron con el tratamiento por parte de los investigadores: una durante la fase ciega del ensayo (melanoma maligno) y dos durante la fase de extensión abierta (neumonía y *shock* séptico en paciente con cáncer de colon en estadio IV) y durante el ensayo fase II (BOLD) se produjo otro fallecimiento (insuficiencia cardíaca aguda) también en aparente relación con el fármaco.

Para minimizar la aparición de efectos adversos a nivel cardíaco es necesario iniciar el tratamiento con siponimod con una pauta ascendente durante la primera semana.

Además, antes de iniciar el tratamiento con siponimod es necesario realizar un genotipado del citocromo CYP2C9 para determinar el estado metabolizador de los pacientes. El siponimod está contraindicado en pacientes con homocigosis por el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3). En pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3, la dosis de mantenimiento recomendada es 1 mg de siponimod al día. En pacientes con otros genotipos de CYP2C9, la dosis de mantenimiento recomendada es 2 mg de siponimod al día.

Los comprimidos se administran por vía oral, una vez al día, por la mañana y con o sin comida. Si se omite una dosis durante los primeros 6 días o ≥ 4 dosis consecutivas, se recomienda reiniciar el tratamiento.

Consideraciones de manejo

El siponimod está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, síndrome de inmunodeficiencia, antecedentes de LMP o de meningitis criptocócica, procesos cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), algunos procesos cardiológicos graves, antecedentes de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo si no llevan un marcapaso, homocigóticos para el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3), durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo y la lactancia.

El siponimod interacciona con diversos fármacos y debe revisarse la ficha técnica antes de iniciar el tratamiento en pacientes tratados con otros fármacos.

Debe valorarse el uso de siponimod en pacientes con diferentes procesos y situaciones como infecciones, riesgo de edema macular, trastornos del ritmo cardíaco, trastornos hepáticos, síntomas neurológicos o psiquiátricos inesperados, tratamiento previo con inmunosupresores e inmunomoduladores, hipertensión arterial, trastornos hematológicos y otras condiciones que se consideren por parte del equipo clínico.

Se recomienda realizar un examen dermatológico a todos los pacientes al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.

Durante el tratamiento con siponimod y hasta 4 semanas después de haberlo interrumpido se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados, ya que pueden conllevar un riesgo de infección. Durante este periodo los otros tipos de vacunas pueden ser menos efectivas.

CAPÍTULO 12. OZANIMOD

Virginia Meca-Lallana

La esfingosina 1-fosfato (S1P) es una molécula de señalización soluble involucrada en un gran número de procesos inmunológicos, cardiovasculares y neurológicos a través de la interacción con cinco receptores acoplados a proteína G: S1PR1, S1PR2, S1PR3, S1PR4 y S1PR5¹¹². Los moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato son un grupo de fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la EM. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la salida de los linfocitos de los órganos linfoides mediante su unión al receptor de la esfingosina 1-fosfato, disminuyendo así los linfocitos circulantes¹¹³ y evitando por tanto su paso al SNC a través de la BHE. Además, ensayos preclínicos sugieren que la modulación selectiva de los receptores de la esfingosina 1-fosfato subtipo 1 y subtipo 5 podría tener efectos



directos en el SNC mediante su unión a los receptores situados en microglía, oligodendrocitos, astrocitos y neuronas¹¹², lo que resulta en la reducción de las citocinas inflamatorias, la desmielinización y la pérdida axonal, y la preservación de la transmisión GABAérgica^{114,115}.

El ozanimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato que se une selectivamente a los subtipos 1 y 5 de los receptores de esfingosina 1-fosfato con gran afinidad¹¹². Esta mayor selectividad por el receptor redundante en un menor número de eventos adversos. La interacción de otros moduladores no selectivos del receptor de la esfingosina 1 fosfato con S1PR1 en el tejido cardíaco y con S1PR3 reduce la frecuencia cardíaca y la conducción AV con el inicio del tratamiento. La unión a S1PR3 podría mediar otros eventos como la hipertensión, edema macular, y la hepatotoxicidad¹¹².

El ozanimod no necesita fosforilación para activarse. Produce una depleción linfocitaria por la internalización del receptor de la esfingosina 1 fosfato dependiente de dosis. Tiene una vida media corta, unas 19 horas. Su efecto lo amplifica a través de sus dos metabolitos (CC112273 y CC1084037). Se administra VO una vez al día. Tiene una concentración plasmática máxima baja debido a su alto volumen de distribución y absorción retardada, lo que lleva a una exposición sistémica baja que reduce los efectos de la primera dosis sobre la frecuencia cardíaca. Se administra mediante un sistema de titulación, lo que disminuye aún más la probabilidad de efectos cardíacos durante la primera dosis. Por su pequeño tamaño, es capaz de atravesar la BHE¹¹², lo que permitiría su unión a los receptores de las células del SNC, ejerciendo así un potencial efecto neuroprotector.

En España, el ozanimod está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

El desarrollo clínico del fármaco ha demostrado su eficacia en EM de forma amplia. El ensayo RADIANCE, de fase 2/3, aleatorizado y de 24 semanas de duración, con 258 participantes con EM en su forma recidivante, enfrentó el ozanimod en dos dosis (0,5 mg y 1 mg) frente a placebo. El número acumulado de lesiones captantes de Gd en las semanas 12 a 24 fue de 11,1 (desviación estándar [DE]: 29,9) en el grupo placebo frente a 1,5 (DE 3,7) con ozanimod 0,5 mg (*odds ratio* [OR] 0,16; IC 95%: 0,08 a 0,30; $p < 0,0001$) y 1,5 (DE 3,4) con ozanimod 1 mg (OR: 0,11, IC 95%: 0,06 a 0,21; $p < 0,0001$). También hubo una reducción significativa de las nuevas aumentadas de tamaño y nuevas lesiones en T2 en los dos brazos de ozanimod frente a placebo¹¹².

Los datos de eficacia se mantuvieron en la fase de extensión en los dos grupos de ozanimod (ciegos para la dosis) y en el grupo de pacientes que pasó desde placebo a ozanimod. No se notificaron acontecimientos cardíacos graves, infecciones

oportunistas graves ni edema macular en el periodo de 2 a 5 años del estudio o su ampliación. No se informaron eventos adversos cardiacos o infecciosos graves y no hubo casos de edema macular. Los eventos adversos más comunes en los grupos de ozanimod 0,5 mg y 1 mg en comparación con el placebo fueron nasofaringitis, dolor de cabeza e infecciones del tracto urinario¹¹².

La fase 3 del ensayo RADIANCE fue un ensayo clínico a 24 meses, multicéntrico, doble ciego, en EMR. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) a ozanimod 1 mg, 0,5 mg o IFN- β 1a intramuscular semanal 30 μ g. El objetivo primario fue la reducción de la tasa de brotes a 24 meses. Se reclutaron 1320 participantes, de los que 1313 recibieron ozanimod (433 asignados a ozanimod 1,0 mg, 439 asignados a ozanimod 0,5 mg y 441 asignados a IFN- β 1a). Las tasas de brotes fueron 0,17 (IC 95%: 0,14 a 0,21) con ozanimod 1,0 mg, 0,22 (0,18 a 0,26) con ozanimod 0,5 mg y 0,28 (0,23 a 0,32) con IFN- β 1a, con cocientes de tasas frente a IFN- β 1a de 0,62 (IC 95%: 0,51 a 0,77; $p < 0,0001$) para ozanimod 1,0 mg y 0,79 (0,65 a 0,96; $p = 0,0167$) para ozanimod 0,5 mg. La incidencia de eventos adversos fue mayor en el grupo de IFN- β 1a (365 [83,0%]) que en el grupo de ozanimod 1,0 mg (324 [74,7%] de 434) o el grupo de ozanimod 0,5 mg (326 [74,3%] de 439), y también más abandonos de tratamiento. No hubo casos de reducción sintomática de la frecuencia cardiaca relacionada con ozanimod ni casos de bloqueo AV de segundo o tercer grado¹¹⁶.

Finalmente, SUNBEAM fue un ensayo fase 3 doble ciego, aleatorizado, en pacientes con EMR. Los participantes fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 a ozanimod oral una vez al día 1,0 mg o 0,5 mg o IFN- β 1a intramuscular semanal 30 μ g durante 12 semanas. El objetivo primario fue la reducción de la tasa de brotes. Se reclutaron 1346 participantes y se asignaron aleatoriamente a ozanimod 1,0 mg ($n = 447$), ozanimod 0,5 mg ($n = 451$) o IFN- β 1a ($n = 448$); 91 participantes (6,8%) interrumpieron el fármaco del estudio (29 en el grupo de ozanimod 1,0 mg; 26 en el grupo de ozanimod 0,5 mg; y 36 en el grupo de IFN- β 1a). Las tasas de brotes ajustadas fueron 0,35 (0,28-0,44) para IFN- β 1a, 0,18 (IC 95%: 0,14 a 0,24) para ozanimod 1,0 mg (razón de tasas [RR]: 0,52 [0,41-0,66] vs. IFN- β 1a; $p < 0,0001$), y 0,24 (0,19-0,31) para ozanimod 0,5 mg (RR: 0,69 [0,55-0,86] frente a IFN- β 1a, $p = 0,0013$). Se observó una mayor reducción de lesiones captantes de Gd, nuevas lesiones en T2 y menor pérdida de volumen cerebral en los grupos tratados con ozanimod. No hubo cambios significativos en la EDSS entre los grupos de los dos fármacos, pero sí hubo mejoría en parámetros cognitivos medidos a través del Test de Símbolos y Dígitos (SDMT) a favor de los grupos tratados con ozanimod. Hubo pocos abandonos de tratamiento (13 [2,9%] que recibieron ozanimod 1,0 mg; 7 [1,5%] que recibieron ozanimod 0,5 mg y 16 [3,6%] que recibieron IFN- β 1a). No se notificó bradicardia clínica mente significativa con la primera dosis ni bloqueo AV de segundo o tercer grado. La incidencia de eventos adversos graves fue baja y similar entre los grupos de tratamiento (13 [2,9%] participantes que recibieron ozanimod 1,0 mg; 16 [3,5%] que recibieron ozanimod 0,5 mg; y 11 [2,5%] que recibieron IFN- β 1a). No se produjeron infecciones oportunistas graves en los participantes tratados con ozanimod¹¹⁷.



CAPÍTULO 13. PONESIMOD

María Luisa Martínez Ginés
José Manuel García Domínguez

El ponesimod (Ponvory®) es un modulador altamente selectivo del S1P1 de segunda generación¹¹⁸ aprobado recientemente y que se suma al amplio arsenal terapéutico en la EM. La acción (al igual que otros S1P) se centra en los linfocitos T y B que expresan la molécula de adhesión CCR7, internalizando el receptor S1PR e impidiendo su salida de los ganglios linfáticos a la circulación periférica¹¹⁹. Se desconoce el mecanismo por el que ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero puede estar asociado a la reducción de la migración de los linfocitos al sistema nervioso central¹²⁰. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida conforme a las características clínicas o estudios de imagen¹²⁰.

El ponesimod ha mostrado una eficacia superior a la teriflunomida en la reducción de la TAB del 30,5%, actividad evaluada por RM del 56% (reducción del número medio de lesiones activas únicas combinadas), fatiga (-3,57), pérdida de volumen cerebral (0,34%) y estado de ausencia de actividad de la enfermedad (25%) en el ensayo clínico fase III OPTIMUM¹²¹.

Los resultados de un estudio de extensión del estudio fase II en pacientes tratados con ponesimod y resultados a 9,4 años de exposición máxima al fármaco apuntó que, a 8 años de duración del tratamiento (mediana), la TAB para ponesimod 20 mg fue de 0,15 y la tasa de atrofia cerebral fue de -2,4% (una media de -0,3% anual, en línea con los índices estimados en individuos sanos)¹²².

Manejo y características especiales

El ponesimod se presenta como comprimidos recubiertos con película en dosis de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 mg y se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. El tratamiento debe iniciarse con un ascenso progresivo de la dosis durante 14 días, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recomendada de 20 mg al día. Este escalado progresivo se debe repetir si se omiten 4 o más dosis. No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes con insuficiencia hepática leve¹²⁰. No es esperable que el ponesimod y sus metabolitos muestren alguna interacción farmacológica potencial clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT o transportadores¹²⁰.

El ponesimod tiene una semivida de eliminación de 33 horas, sin metabolitos activos; y tras una semana sin tratamiento se revierten los efectos farmacológicos, volviendo a recuentos basales de linfocitos¹²³. Esta rápida eliminación y recuperación linfocitaria podrían ser de utilidad en caso de efectos adversos o embarazo.

Efectos secundarios: seguridad

El perfil de seguridad del ponesimod es similar al de otros moduladores de S1P. Los efectos adversos fueron generalmente de perfil leve-moderado. En el ensayo OPTIMUM¹²¹, la tasa de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso fue similar en los brazos de tratamiento con ponesimod y teriflunomida (88,8 vs. 88,2%, respectivamente) y la tasa de pacientes que experimentó al menos un evento adverso grave fue parecida (8,7 vs. 8,1%, respectivamente). La tasa de finalización del estudio de forma prematura por eventos adversos fue similar entre ponesimod y teriflunomida (8,7 vs. 6,0%, respectivamente). Los efectos adversos más frecuentes fueron: incremento de ALT (19,5%), nasofaringitis (19,3%), dolor de cabeza (11,5%) e infecciones del tracto respiratorio superior (10,6%). La incidencia en relación con la frecuencia y ritmo cardíaco en el primer día de administración de ponesimod fue baja (2,1%) y ningún evento cardíaco se reportó como grave o condujo a la discontinuación del fármaco.

En el estudio de extensión de fase II¹²², tras una exposición mediana de 8 años, no hubo nuevas alertas de seguridad. No hubo eventos de seguridad graves con incidencia mayor de 1% en ninguno de los grupos. Los motivos que llevaron a suspensión del tratamiento (11%) con la dosis comercializada de 20 mg fueron muy infrecuentes, los más relevantes fueron disnea en 7 pacientes y aumento de ALT en 5 pacientes. Por el momento no se ha reportado ninguna infección oportunista, incluyendo LMP.

El principal motivo de preocupación con los moduladores de S1P es la posibilidad de rebote de la enfermedad, hecho reportado con fingolimod¹²⁴. Se desconoce cómo los nuevos moduladores, más selectivos, se comportarán en este sentido. De momento no se han reportado rebotes de la enfermedad en el contexto del uso de ponesimod en EM. Los datos disponibles hasta ahora se centran en la fase de transición entre el ensayo pivotal y la fase de extensión, en los que todos los pacientes discontinuaron el tratamiento durante un rango de 13 a 51 días y reiniciaron con la dosis de escalado. En los 439 que entraron en la fase OLE no se observó un incremento de los brotes en los primeros 3-6 meses ni en las lesiones en resonancia magnética¹²⁵. Tras una media de observación de 31,6 días se observaron 9 brotes en 8 pacientes, sin observar un aumento respecto a la fase de estudio ni aumento de la gravedad de los mismos¹²⁶. Los resultados fueron similares en los pacientes que discontinuaron teriflunomida en este ensayo.



CAPÍTULO 14. OFATUMUMAB

Jaume Sastre-Garriga

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano anti-CD20. Se une, por ello, fundamentalmente a los linfocitos tipo B, causando una depleción muy rápida y marcada, que se produce mediante un proceso de citotoxicidad dependiente del complemento^{127,128}. Una diferencia muy significativa en relación con los otros fármacos anti-CD20 disponibles es que su forma de administración es subcutánea, cada 4 semanas (la administración se repite a las semanas 0, 1 y 2, para continuar luego en la semana 4 y así posteriormente)¹²⁸. Dispone de datos de seguridad y eficacia (disminución de los brotes, de la progresión de la discapacidad, así como de aparición de lesiones nuevas, aunque no de desarrollo de atrofia cerebral) que demuestran superioridad a placebo provenientes de dos ensayos fase II^{129,130}, y a teriflunomida proveniente de dos ensayos fase III (ASCLEPIOS I y ASCLEPIOS II)⁶⁴.

Por ello ha sido aprobado por la EMA y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Comparte las características fundamentales de seguridad con el resto de los anticuerpos monoclonales anti-CD20:

- ▶ Aunque no se ha comunicado ningún caso de LMP con ofatumumab, los médicos tratantes deben tener siempre presente esta posibilidad ante cualquier empeoramiento no explicable por un brote (o pseudobrote) de EM.
- ▶ Es fundamental revisar el estado serológico antes de iniciar la administración del fármaco, y proceder a cuantas vacunaciones fueran necesarias.
- ▶ En pacientes con riesgo de reactivación del virus de la hepatitis, se debe consultar con un hepatólogo antes de iniciar la administración del fármaco y, si se inicia, mantener el paciente bajo supervisión mientras dure el tratamiento.
- ▶ Se debe evitar el uso del fármaco en pacientes con infecciones activas o que ya se encuentren inmunocomprometidos.
- ▶ Se debe evitar su uso durante el embarazo, aunque se puede usar durante la lactancia, particularmente a partir de algunos tras el parto.

Como efectos adversos deben destacarse las infecciones, las reacciones sistémicas y cutáneas relacionadas con la infección, así como las anomalías analíticas explicables por su modo de acción (disminución de inmunoglobulinas y alteraciones hematológicas).

CAPÍTULO 15. DIROXIMEL FUMARATO

Eduardo Agüera Morales

Introducción

Los ésteres de ácido fumárico (EAF) son moléculas pequeñas con efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores, entre ellos, el dimetilfumarato (DMF), el monometil fumarato (MMF) y el diroximel fumarato (DRF), que tienen perfiles favorables de seguridad y eficacia. El DMF es el EAF mejor caracterizado y está aprobado para el tratamiento de la EMRR. El metabolito activo del DMF es el MMF. Recientemente, se ha desarrollado una versión modernizada de DMF, el DRF (Vumerity®), también administrado por vía oral y con igual indicación para las formas recurrentes de EM, al que se considera una eficacia comparable al DMF pero con menos efectos secundarios¹³¹. En España, el DRF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR (ficha técnica).

Mecanismo de acción

La evidencia sugiere que el DMF, y por bioequivalencia, el DRF actúan con efecto antiinflamatorio e inmunomodulador y con efectos neuroprotectores y citoprotectores.

Efecto antinflamatorio o inmunomodulador: induce un cambio en el perfil linfocitario, pasando de proinflamatorio (Th1, Th17) a antiinflamatorio Th2^{132,133}. En la EM su acción final supondría una reducción de la inflamación.

Posibles efectos neuroprotectores/citoprotectores: parecen estar mediados por la activación de la vía del factor de transcripción Nrf2^{134,135} que se encuentra basalmente reprimida debido a su unión con la proteína citoplásmica Keap1, y que cuando se activa, induce la expresión de numerosos genes de enzimas destoxificantes y antioxidantes. Por ello, tiene un papel en la respuesta celular ante el estrés oxidativo potencialmente en la EM evitando la muerte neuronal y de células gliales relacionadas^{134,136}. En la EM su acción final prevendría el daño neurológico que puedan relacionarse con síntomas propios de esta enfermedad.

El mecanismo propuesto para mejorar la tolerabilidad intestinal del DRF respecto al DMF se relacionaría con la sustitución del grupo metanol liberado con DMF en su paso previo a MMF, por otro de 2-hidroxietilsuccinimida (HES) inerte¹³⁷. Tras la administración oral, las esterasas intestinales escinden el DMF y producen como metabolitos principales MMF y metanol; mientras que, con el DRF estas esterasas producen como metabolitos principales MMF y HES, aunque haya otros metabolitos menores como RDC-8439 y metanol¹³⁷.



Eficacia

Los ensayos clínicos que apoyan la eficacia del DRF son: el EVOLVE-MS-1, estudio abierto de un solo brazo usando DRF en RRMS¹³⁸ del que se tienen resultados provisionales de seguridad y eficacia a largo plazo¹³⁹ y el EVOLVE-MS-2, un ensayo clínico aleatorizado que comparó principalmente los perfiles de seguridad de DRF y DMF con especial énfasis en sus eventos adversos en EMRR¹³¹. Un análisis con *PROPENSITY score matching*, comparó el tratamiento con DRF del EVOLVE-MS-1 con DMF en DEFINE y CONFIRM, mostrando mejoras comparables en la tasa anualizada de recaídas entre los dos tratamientos (ARR 0,17 vs. 0,21) con una ratio ajustada de 0,82 (IC 95%: 0,58 a 1,16)¹⁴⁰. Los hallazgos radiológicos también fueron similares entre los dos tratamientos, tanto en el OR del número medio de lesiones Gd+ (0,98; IC 95%: 0,55 a 1,77) como en el del número medio de lesiones nuevas o aumentadas en T2 (1,12; IC 95%: 0,86 a 1,46)¹⁴⁰.

Los efectos secundarios gastrointestinales fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron DRF (34,8%) en comparación con los pacientes que recibieron DMF, que fueron del 49%.

Posología

La dosis indicada de DRF es de 231 mg dos veces al día durante 7 días y luego 462 mg dos veces al día. Cabe plantear una reducción temporal a 231 mg dos veces al día cuando aparecen reacciones adversas gastrointestinales y de rubefacción, pero en el plazo de 1 mes, debería reanudarse la dosis de 462 mg dos veces al día. Puede tomarse con o sin alimentos, aunque para aquellos pacientes que puedan presentar rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma con alimentos puede mejorar la tolerabilidad¹⁴¹.

Efectos secundarios

Tanto DRF como DMF se metabolizan a MMF tras la administración oral, antes de alcanzar la circulación general. Por ello las reacciones adversas sistémicas serán similares una vez metabolizados, como la rubefacción o *flushing* descrito por DMF (35%)¹⁴² o la linfopenia, pero no así los acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal y dolor en la parte superior del abdomen), que se han descrito en menor proporción.

Se han producido casos de LMP con EAF⁷⁵ en el contexto de una linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con DMF; por ello, se debe suspender el tratamiento en los pacientes con linfopenia grave prolongada ($< 0,5 \times 10^9/l$ más de 6 meses), aunque con una linfopenia moderada pero continuada ($\geq 0,5$ a $< 0,8 \times 10^9/l$ más de 6 meses), ya debe evaluarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento.

El DRF solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto, igual sucede con la lactancia, según se prioricen beneficios para el niño o para la madre¹⁴¹.

Monitorización

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses. En caso de linfopenia, se recomienda intensificar los controles hasta que vuelvan a los valores normales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de una RM basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia¹⁴¹.

CAPÍTULO 16. OTROS TRATAMIENTOS

Cristina Ramo Tello

Óscar Danilo Ortega Hernández

Existen opciones terapéuticas alternativas para la EMR altamente activa como el rituximab (fuera de indicación)¹⁴³, o la mitoxantrona (alta toxicidad) en el caso de que además se prevea una evolución rápida de la discapacidad¹⁴⁴. Además, el rituximab se utiliza también fuera de indicación para algunos casos de EMSP activa. La azatioprina es una alternativa para la EMRR si no se puede utilizar ninguno de los tratamientos previos¹⁴⁵.

Tratamientos en estudio para la EMR

- Inhibidores de la enzima tirosina cinasa de Bruton (BTK) de administración oral. Se trata de una enzima fundamental en la maduración de linfocitos B y en la activación de los mastocitos. Se cree que pueden cruzar la BHE y ejercer acción directa sobre la microglía¹⁴⁶. Actualmente varios de estos medicamentos están en la fase III de ensayos clínicos aleatorizados, como masitinib¹⁴⁷, remibrutinib¹⁴⁸, fenebrutinib¹⁴⁹, orelabrutinib¹⁵⁰, evobrutinib¹⁵¹ y tolebrutinib¹⁵².
- Anticuerpos monoclonales anti-CD20: ublituximab¹⁵³, de administración intravenosa cada 15 días; está pendiente de aprobación.

Tratamientos en estudio para la EMPP

- Los inhibidores selectivos de las enzimas fosfodiesterasas-4, -10 y del factor inhibidor de la migración de macrófagos han demostrado disminución de la atrofia cerebral. Son medicamentos de uso oral, por ejemplo, el ibudilast¹⁵⁴.
- Anticuerpos monoclonales intravenosos: contra la proteína HERV-W-Env (tipo IgG4), con el objetivo de limitar la degeneración axonal: temelimab



(anti-GN_BAC1 humanizado)¹⁵⁵. Anticuerpos monoclonales neutralizantes de la glicoproteína RG_{Ma}, un inhibidor directo del crecimiento axonal, la remielinización y la migración de interneuronas; entre ellos, el elezanumab^{156,157}. Anticuerpos monoclonales promotores de la remielinización como el opicinumab¹⁵⁸. A pesar de que hasta el momento todos los resultados han sido negativos, aún se mantienen estas líneas de investigación con la esperanza de conseguir beneficio.

Tratamientos neuroprotectores/remielinizantes

Actualmente se evalúa la eficacia de fármacos orales como la metformina¹⁵⁹ y clemastina¹⁶⁰ como inmunomoduladores, remielinizantes y neuroprotectores. En la actualidad hay un ECR estudiando la combinación de metformina/clemastina como potenciador de la remielinización en pacientes que ya están bajo alguna línea de tratamiento para la EM¹⁶¹.

CAPÍTULO 17.

CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO

Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarrantz
Tamara Castillo Triviño

Para el correcto manejo terapéutico de los pacientes con EM son necesarios el adecuado conocimiento de la enfermedad, de los diferentes FME, y además deben considerarse algunas cuestiones que se comentan a continuación.

OBJETIVO TERAPÉUTICO

El incremento de la eficacia de los nuevos medicamentos FME nos hace plantearnos objetivos terapéuticos cada vez más ambiciosos. El objetivo NEDA surgió con el primer medicamento de alta eficacia¹⁶². El NEDA incluye al menos 3 variables: no brotes, no actividad en la RM, y no progresión de la discapacidad; pero se podrían añadir otras como la atrofia cerebral, cadenas ligeras de los neurofilamentos en suero, etc. Hoy en día sabemos que el NEDA solo puede alcanzarse durante un tiempo limitado, habida cuenta de que ningún FME cura la EM. Por ello se ha desarrollado el concepto *minimal evidence of disease activity* (MEDA) como un objetivo más factible¹⁶³. Sin embargo, la definición de MEDA no está consensuada. Por ello, la definición de fracaso terapéutico, que implica el cambio de FME, sigue siendo una cuestión basada en consensos de expertos¹⁶⁴ y está en continua evolución, afortunadamente con planteamientos cada vez más ambiciosos.

En ocasiones el fracaso terapéutico es obvio y, sin embargo, muchos neurólogos tienen una resistencia no justificada al cambio de FME, es la denominada inercia terapéutica¹⁶⁵, que obviamente debe evitarse para no perjudicar al paciente.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La indicación de un FME esta acotada por los criterios de indicación de la ficha técnica y las condiciones de financiación establecidas en el informe de posicionamiento terapéutico. Actualmente, se catalogan los FME en dos grupos: de moderada eficacia (FME-m) y de alta eficacia (FME-a). Este modelo cada vez es menos rígido, dado que en la actualidad ya están comercializados dos FME-a (ozanimod y ponesimod) que pueden utilizarse sin limitaciones normativas en todos los pacientes como primer tratamiento, y además sabemos que los riesgos del resto de FME-a son en general muy controlables.



Está demostrado que los FME deben iniciarse lo antes posible, dado que demorarlos solo implica una pérdida irrecuperable del cerebro del paciente y una reducción de su esperanza de vida^{166,167}. Hasta la fecha, el primer tratamiento que se utilizaba, en base a las limitaciones normativas, era un FME-m, salvo si la evolución inicial era agresiva¹⁶⁸. En la actualidad, sabemos que el inicio temprano con un FME-a cuando hay factores de mal pronóstico, se asocia con una mejoría considerable del pronóstico¹⁶⁹.

La estrategia más habitual con relación a los cambios es la del “escalado terapéutico”, en la que se cambia de un FME-m a un FME-a, cuando el primero obtiene una respuesta subóptima. Sin embargo, los FME que producen cambios duraderos en el sistema inmunológico ofrecen la oportunidad de una estrategia de inducción terapéutica, utilizándolos en primer lugar seguidos, cuando es necesario, de otro FME; esta estrategia está todavía poco desarrollada¹⁷⁰.

El tratamiento de la EM es indefinido; dado que la supresión del FME condiciona en muchos casos un deterioro neurológico, incluso en pacientes con edad avanzada y estabilidad clínica durante los años previos¹⁷¹.

ELECCIÓN DEL FME

Para la elección de un determinado FME en un paciente concreto se deben tener en consideración los atributos del medicamento, la evolución y situación clínica de la EM, planificación familiar y las comorbilidades. Las circunstancias y preferencias personales del paciente también deben ser inexcusablemente incluidas en la elección del FME.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

El inicio de un FME no debe asociarse en ningún caso a una relajación en el seguimiento de la actividad de la EM. Deben establecerse consultas periódicas, habitualmente cada 6 meses o antes si existe sospecha de un brote, que incluyan una exploración neurológica detallada y una valoración de la adherencia^{167,172}. Los FME tardan en hacer efecto desde que se inician¹⁷³, por ello se aconseja, si es posible, realizar una RM de cráneo a los 3-6 meses del inicio de un nuevo FME, que servirá de referencia para el seguimiento radiológico posterior¹⁷⁴. En base a esta información se valorará si el FME está siendo o no efectivo. La evaluación precisa de la actividad (brotes y nuevas lesiones en la RM) es relativamente sencilla mientras que en la evaluación de la progresión el margen de error es más amplio.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Todos los FME-a son inmunosupresores lo que incrementa el riesgo de infecciones, incluidas las oportunistas, o de tumores. Igualmente, la práctica totalidad de los FME pueden provocar alteraciones detectables en los análisis de sangre y/o en la orina, que si no se monitorizan y controlan pueden tener consecuencias graves.

Muchos FME son inmunosupresores por lo que es obligado antes de su inicio verificar la adecuada inmunización frente a los diferentes patógenos¹⁷⁵ y la ausencia de infecciones activas.

CAPÍTULO 18.

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Bonaventura Casanova Estruch

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EM (TAPH)

Introducción

La EM es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central¹⁷², en la que únicamente los tratamientos dirigidos a frenar la inflamación han tenido un resultado positivo en el control de este aspecto de la enfermedad¹⁷⁶.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) comenzó a utilizarse en EM en la década de los 90 del siglo pasado. Inicialmente la selección de pacientes estuvo dirigida a intentar frenar la neurodegeneración, de ahí que se seleccionasen pacientes en las fases progresivas y con un nivel de discapacidad muy alto¹⁷⁷. Lo que tuvo como consecuencia una morbilidad alta, y muy escaso efecto terapéutico.

A pesar de reconocerse como el procedimiento más efectivo para el tratamiento de la EM, alcanzando un nivel de NEDA a los 2 años del 88% y a los 5 años del 68%¹⁷⁸. Hasta 2019 se habían realizado 1446 trasplantes (datos del Registro Europeo de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula [EBMT]) en Europa¹⁷⁹, mientras que en EE. UU. en un solo centro se habían realizado 414 pacientes¹⁸⁰, existen datos de México y Rusia¹⁸¹. El escaso número de TAPH realizado es debido a la mortalidad, principal factor limitante, que inicialmente fue del 7,1%, pero que tomando datos de mortalidad desde el 2002, una vez implantados criterios de selección más estrictos (edad, tiempo de evolución y discapacidad), la mortalidad ha descendido al 0,2%^{179,182}.

La mejor selección de los pacientes hacia forma muy agresivas pero en fase inflamatoria, y con una mejor adecuación de los protocolos, el TAPH, en la actualidad, es un procedimiento plenamente reconocido en su utilidad para el tratamiento de pacientes con EM, si bien hay que señalar que se trata de un procedimiento que debe realizarse bien bajo un ensayo clínico, bien bajo la figura de uso compasivo, y solo en centros que cuenten con experiencia reconocida, y acreditación para llevar a cabo trasplantes alogénicos, en cuyo caso sí están acreditados para realizar TAPH en casos de enfermedades autoinmunes graves¹⁸³.

Definición y procedimiento del TAPH¹⁸⁴

El TAPH es un procedimiento de inmunosupresión intensa que se realiza en 4 fases: 1) movilización de los progenitores hematopoyéticos (PPHH); 2) recogida de los PPHH; 3) acondicionamiento y reinfusión de los PPHH, y 4) reconstitución inmunológica.

La movilización de los PPHH se realiza tras la administración de ciclofosfamida ($2-4 \text{ g/m}^2$), seguida de $5-10 \text{ µg/kg}$ de peso y día de factos estimulante de colonias de granulocitos hasta completar la recolección de los PPHH. Tras 10 días (promedio), los PPHH se recogen por leucoaféresis, se considera una recolección óptima de células de $5 \times 10^6/\text{kg}$ de peso, siendo el nivel mínimo de seguridad de $2 \times 10^6/\text{kg}$ de peso. El injerto puede ser manipulado con una selección adicional de células CD34+, pero este procedimiento es más costoso y ha dado lugar a mayores efectos secundarios sin un beneficio objetivo añadido^{179,185}.

Entre 30 y 60 días tras la movilización, el paciente ingresará en el Servicio de Hematología para el acondicionamiento y la reinfusión de los PPHH.

De acuerdo con las guías de EBMT, el acondicionamiento se divide en función de la intensidad de la inmunosupresión en alta, media y baja intensidad; a su vez, el acondicionamiento de media intensidad puede ser mieloablativo o linfoablativo, en función de si la destrucción de células alcanza a toda la serie mieloide o solo la serie linfoide (Tabla VIII).

Tabla VIII. Regímenes de acondicionamiento de acuerdo con la intensidad de la inmunosupresión alcanzada de acuerdo con la EBMT

Intensidad	Regímenes utilizados en EM
Alta	Irradiación corporal total + Cy y ATG ¹⁷⁷ Busulfan + Cy + ATG ¹⁸⁶
Media (mieloablativo)	Carmustina (BiCNU) 300 mg/m^2 + etopósido 800 mg/m^2 + arabinósido de citosina 800 mg/m^2 + melfalán 140 mg/m^2 y ATG ¹⁸⁷
Media (linfoablativo)	Cy 200 mg/kg de peso + ATG ¹⁸⁸
Baja	Cy únicamente 100 mg/kg de peso para movilizar PPHH y repetir misma dosis (sin rituximab) ¹⁷⁹

ATG: globulina antitimocítica. Cy: ciclofosfamida.



Recomendaciones del TAPH en EM

Dado que no existe una indicación aprobada para el TAPH, nos hemos de basar en recomendaciones de organismos internacionales acreditados, en este sentido las Guías de la EBMT recomiendan que el TAPH se puede ofrecer a:

1. Pacientes con **EMRR con elevada actividad** inflamatoria clínica y radiológica. Se requiere al menos 2 brotes clínicos o uno si existen lesiones captantes de gadolinio o un incremento de lesiones en T2, en un tiempo distinto al del brote durante el último año. Adicionalmente se requiere que el paciente este con un FME. Si bien, la recomendación no pone un límite en cuanto a la edad o grado de discapacidad, se señala que los mejores resultados se han obtenido en pacientes jóvenes (menores de 45 años), con una discapacidad menor de 5,5 en la EDSS (paciente ambulatorio) y con un tiempo de evolución menor de 10 años. El nivel de evidencia es de clase I, para un paciente que cumpla con todos los criterios de actividad y de evolución.
2. Pacientes con **EM agresiva**, definida por desarrollar una discapacidad grave en el último año, aún sin que se haya completado un ciclo completo de tratamiento con un FME. Nivel II de evidencia.
3. Para aquellos pacientes con un **diagnóstico de EMSP**, se recomienda realizar el TAPH en el contexto de un ensayo clínico prospectivo, y solo cuando exista actividad inflamatoria evidente (brote y lesiones captantes de Gd incremento de lesiones en T2) y aumento documentado de la discapacidad en el último año. Nivel II de evidencia.
4. En pacientes **diagnosticados de EMPP**, se podría considerar el TAPH en ensayos clínicos prospectivos, con evidencia radiológica de actividad inflamatoria (lesiones captantes de Gd incremento de lesiones en T2). Nivel de evidencia II.
5. En **EM pediátrica**, el TAPH se puede considerar ante un fracaso evidente de los tratamientos menos tóxicos con indicación en EM. Nivel II de evidencia.

Otros trasplantes en EM

Si bien la terapia celular abarca otras modalidades como el trasplante de células mesénquimales, en la actualidad no existe ninguna evidencia que soporte su uso en EM, y estos procedimientos deben realizarse en el contexto de ensayo clínico siempre.

CAPÍTULO 19.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Miguel Ángel Hernández Pérez

Los pacientes de EM padecen de una serie de síntomas que pueden ser independientes de la evolución de la enfermedad. El manejo de estos síntomas influye significativamente en la calidad de vida en la EM y con frecuencia requieren un manejo de medidas terapéuticas multidisciplinarias¹⁸⁹⁻¹⁹³.

ESPASTICIDAD

Es uno de los signos más frecuentes en la EM y supone un problema adicional al déficit motor que dificulta la marcha. El tratamiento precoz aporta claros beneficios y evita deformidades. Varios factores pueden incrementar la espasticidad como las infecciones, calor, fiebre, tejidos compresivos, dolor articular, ortesis inadecuada y posturas incorrectas y prolongadas.

Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

Se realizan técnicas de estiramiento de forma sostenida, ejecución de movimientos pasivos, estimuladores mecánicos por vibración, férulas nocturnas y aparatos de ortesis. Es recomendable la natación.

Tratamiento farmacológico

- ▶ **Baclofeno oral:** la administración se debe iniciar de forma gradual (5 mg/8 horas) hasta alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día, repartidos en 3-4 tomas. La dosis se ha de ajustar individualmente en función de la respuesta y la mejoría funcional. Un error frecuente es detenerse antes de la dosis óptima.
- ▶ **Tizanidina:** la dosis inicial es de 2 mg/día aumentando hasta una dosis habitualmente entre 12 y 24 mg/día, repartidos en 3 o 4 tomas con un máximo diario de 36 mg.
- ▶ **Benzodiacepinas:** por su efecto sedante están indicados para evitar los espasmos nocturnos. Los más empleados son diacepam (10-20 mg/día), clonacepam (2-8 mg/día).
- ▶ **Gabapentina:** la dosis recomendada es de 900 a 3600 mg/día. Puede mejorar el dolor que acompaña a la espasticidad.



- **Dantrolene:** indicado en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares. Se inicia con dosis de 25 mg/día hasta un máximo de 400 mg/día.
- **Canabinoides:** se ha autorizado en su presentación en aerosol oral (2,7 mg de tetrahidocannabinol, 2,5 mg de cannabidiol). Requiere la administración de 4 a 10 inhalaciones/día con ajuste de dosis en base a respuesta y tolerancia.

Otros tratamientos

- **Toxina botulínica:** se administra en músculos seleccionados (en dos o tres puntos) y requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo). El inicio del efecto comienza a las pocas semanas y dura de 2 a 3 meses.
- **Baclofeno intratecal:** se puede emplear en casos seleccionados de espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por un catéter intratecal colocado en zona lumbar y con recargas periódicas.
- **Cirugía de la espasticidad:** es un tratamiento que se reserva como última opción cuando todas las medidas previas hayan fracasado. Se pueden realizar varias técnicas: 1) neuroquirúrgicas: neurectomías (del nervio obturador), rizotomías y mielotomías y 2) ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos.
- **Estimulación neurógena transcutánea eléctrica:** se ha comenzado a utilizar con resultados variables.

FATIGA

La fatiga es un síntoma muy frecuente en la EM, se reconoce como criterio incapacidad y relacionado con diferentes dominios de calidad de vida. El calor, la fiebre, las infecciones, el ejercicio inadecuado, el estrés, los trastorno emocionales y la depresión pueden empeorar o agravarla. Algunos fármacos utilizados en la EM pueden incrementar la fatiga así el baclofeno, diazepam, oxibutina, carbamacepina, interferones beta y mitoxantrona.

Tratamiento farmacológico

- **Amantadina:** es el fármaco más usado, aunque con resultados variables. La dosis habitual es de 100 mg a 200 mg/día. Alrededor del 30% responden favorablemente. No suele administrarse por la tarde ya que puede provocar insomnio.
- **Inhibidores de la recaptación de serotonina:** aparte de los efectos antidepresivos se han comunicado resultados positivos sobre el control específico de la fatiga en la EM con fluoxetina 20 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día.
- **Modafinilo:** en algunos ensayos clínicos ha demostrado que puede obtenerse un beneficio en el control de la fatiga, especialmente cuando se asocia a somnolencia diurna. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día.

- **Otros fármacos:** se han empleado otros fármacos, con variable e irregular respuesta: metilfenidato, cannabinoides, pemolina. Algunos de estos fármacos son adictivos.

Tratamiento no farmacológico

- **Medios ortopédicos:** la ayuda en la marcha ha conseguido disminuir la fatiga.
- **Rehabilitación:** realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos periodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 minutos) y entrenamiento en terapia ocupacional.
- **Disminución de la temperatura corporal:** es importante la prevención, evitando la exposición a ambientes calurosos o controlando la temperatura ambiental (aire acondicionado) o chaleco hipotérmico.
- **Conservación de la energía o economía del esfuerzo:** reorganizar tiempo, realizando descansos regulares y efectuando las actividades a primera hora de la mañana.

TRASTORNO DE LA MARCHA

Los trastornos de la marcha son muy frecuentes en la EM y la principal causa de discapacidad.

Tratamiento rehabilitador

La prescripción de un determinado ejercicio terapéutico dependerá del objetivo buscado: inducción de la actividad motora voluntaria, mejora de la retroalimentación sensitiva, inhibición de patrones motores no deseados, mejoría de la coordinación. Cuando la paresia sea moderada, los pacientes precisarán la ayuda de férulas y ortesis para estabilizar las articulaciones. Si la paresia es más intensa se ha de utilizar algunas ayudas compensatorias y enseñar métodos de utilización de bastones, muletas o andadores para proporcionarles una mayor estabilidad.

Tratamientos farmacológicos

La fampridina está indicada para los trastornos de la marcha en pacientes con EM. La dosis es de 10 mg/2 veces al día. Se ha evaluar inicialmente la respuesta mediante el test de la marcha y autocuestionario de la marcha.



Tabla IX. Nivel de recomendación del tratamiento farmacológico sintomático en la EM

Síntoma	Tratamiento	Recomendación
Espasticidad	Baclofeno	A
Espasticidad	Tizanidina	A
Espasticidad	Tetracanabidiol	B
Fatiga	Amantadine	C
Fatiga	Modafinilo	C
Trastorno de la marcha	Fampridina	B

Bibliografía

1. Olascoaga Urtaza J. Tratamiento de los brotes y recaídas. En: Moral Torres E, Mendibe Bilbao M, Oreja Guevara C, et al. (eds.). Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzan 5, Ediciones SEN; 2014, p. 75-76 [Internet]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf
2. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, et al. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Aug;10(4):413-6.
3. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Multiple Sclerosis: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2004 [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919>
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline [NG220]. Published: 22 June 2022 [Internet]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng220
5. Perumal JS, Caon C, Hreha S, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008 Jul;15(7):677-80.
6. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al.; COPOUSEP investigators; West Network for Excellence in Neuroscience. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):974-81.
7. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):717-25.
8. Hervás-García JV, Ramió-Torrentà L, Brieva-Ruiz L, et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*. 2019 Mar;26(3):525-32.
9. Chataway J. Oral versus intravenous steroids in multiple sclerosis relapses - a perennial question? *Mult Scler*. 2014 May;20(6):643-5.
10. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):878-86.
11. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294-300.
12. Meca-Lallana JE, Rodríguez Hilario H, Martínez-Vidal I, et al. Plasmaféresis: Su utilidad en la esclerosis múltiple y otros procesos desmielinizantes del sistema nervioso central: Estudio observacional. *Rev Neurol*. 2003;37:917-26.
13. Llüfriu S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology*. 2009 Sep 22;73(12):949-53.



14. Meca-Lallana JE, Hernández-Clares R, León-Hernández A, et al. Plasma exchange for steroid-refractory relapses in multiple sclerosis: an observational, MRI pilot study. *Clin Ther.* 2013 Apr;35(4):474-85.
15. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolk MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 May 25;9(5):1597.
16. Duquette P, Girard M, Despault L, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):655-61.
17. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94.
18. No authors listed. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):678.
19. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):657-65.
20. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):898-904.
21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al.; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001 May 19;357(9268):1576-82.
22. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
23. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jan;11(1):33-41. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):125.
24. Goodkin D. The North American study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2000;53:2352.
25. Li DK, Zhao GJ, Paty DW; University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group. The SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology.* 2001 Jun 12;56(11):1505-13.
26. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al.; IMPACT Investigators. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):679-87.
27. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017 Apr 1;389(10076):1347-56.

28. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al.; European Interferon-beta Pregnancy Study Group. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1715-23.
29. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Oct 7;13:1756286420951072.
30. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 20;7(4):e757.
31. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Feb 1;9(2):a029249.
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268-76.
33. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-7.
34. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11. Erratum in: *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1436.
35. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3):342-50.
36. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al.; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13.
37. Melendez-Torres GJ, Armoiry X, Court R, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurol*. 2018 Oct 3;18(1):162.
38. Armoiry X, Kan A, Melendez-Torres GJ, et al. Short- and long-term clinical outcomes of use of beta-interferon or glatiramer acetate for people with clinically isolated syndrome: a systematic review of randomised controlled trials and network meta-analysis. *J Neurol*. 2018 May;265(5):999-1009.
39. Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W, et al. Treatment Challenges in Multiple Sclerosis - A Continued Role for Glatiramer Acetate? *Front Neurol*. 2022 Apr 15;13:844873.
40. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):303-11.



41. Annovazzi P, Bertolotto A, Brescia Morra V, et al. A Comprehensive Review on Copemyl®. *Neurol Ther*. 2017 Dec;6(2):161-73.
42. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
43. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al.; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23.
44. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1870-80.
45. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Tysabri (Natalizumab) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf
46. Fernández O, Oreja-Guevara C, Arroyo R, et al. Natalizumab treatment of multiple sclerosis in Spain: results of an extensive observational study. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1814-23.
47. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.
48. González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Ortiz A, et al. Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav*. 2017 Mar 14;7(4):e00671.
49. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 29;12:1756286419837809.
50. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
51. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):545-56. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 Jun;13(6):536.
52. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):402-15.
53. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-84. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254.
54. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al.; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1017-27.
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Gilenya [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html

56. Pérez-Jeldres T, Alvarez-Lobos M, Rivera-Nieves J. Targeting Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Immune-Mediated Diseases: Beyond Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2021 Jun;81(9):985-1002. Erratum in: *Drugs*. 2021 Aug;81(12):1451.
57. Portaccio E. Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis. *Core Evid*. 2011;6:13-21.
58. Callegari I, Derfuss T, Galli E. Update on treatment in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2021 Jun;50(2):104068.
59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Aubagio [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113838002/FT_113838002.pdf
60. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
61. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al.; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247-56.
62. Landete L, Pérez-Miralles F, García S, et al. Treatment of Multiple Sclerosis With Teriflunomide. Multicenter Study of Real Clinical Practice in the Valencian Community-Spain. *Front Neurol*. 2021 Oct 29;12:727586.
63. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):558-67.
64. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al.; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546-57.
65. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Tecfidera [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113837001/FT_113837001.html
66. Longbrake EE, Mao-Draayer Y, Cascione M, et al. Dimethyl fumarate treatment shifts the immune environment toward an anti-inflammatory cell profile while maintaining protective humoral immunity. *Mult Scler*. 2021 May;27(6):883-94.
67. Rodríguez-Regal A, Ramos-Rúa L, Anibarro-García L, et al. Effectiveness of Dimethyl Fumarate in Real-World Clinical Practice and Strategy to Minimize Adverse Effects and Use of Healthcare Resources. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Jan 29;15:149-58.
68. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):801-16.
69. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD011076.
70. Tintoré M, Sastre-Garriga J. Multiple sclerosis: Dimethyl fumarate is coming of age. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):436-7.
71. Sabin J, Uriaga S, Pilo B, et al.; DMF Study Group. Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2362-71.



72. Sainz de la Maza S, Sabin Muñoz J, Pilo de la Fuente B, et al.; Dimethyl Fumarate Study Group. Early predictive risk factors for dimethyl fumarate-associated lymphopenia in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Mar;59:103669.
73. Chan A, Rose J, Alvarez E, et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. *Neurol Clin Pract*. 2020 Dec;10(6):510-9.
74. Diem L, Chan A. Persisting lymphopenia and dimethyl fumarate: A clinical commentary. *Mult Scler*. 2021;27(8):1309-10.
75. Jordan AL, Yang J, Fisher CJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2022 Jan;28(1):7-15.
76. Kim T, Croteau D, Brinker A, et al. Expanding spectrum of opportunistic infections associated with dimethyl fumarate. *Mult Scler*. 2021;27(8):1301-5.
77. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102439.
78. Hellwig K, Rog D, McGuigan C, et al. Interim Analysis of Pregnancy Outcomes After Exposure to Dimethyl Fumarate in a Prospective International Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 23;9(1):e1114.
79. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/dimetilfumarato-tecfidera-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-leucoencefalopatia-multifocal-progresiva-lmp/#infoProfesionales>
80. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Lemtrada [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html
81. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Lemtrada (alemtuzumab): restricción de su indicación. Adición de nuevas contraindicaciones y medidas de minimización de riesgos [Internet]. <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2020/DHPC-Lemtrada-ene2020.pdf>
82. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1786-801.
83. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al.; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.
84. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39.
85. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):96-120.
86. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al.; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1107-16.

87. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al.; CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1117-26.
88. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Jan 25;S0213-4853(19)30146-X.
89. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). Fecha de publicación: 9 de abril de 2015 [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
90. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Mavenclad [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf
91. Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):573-4.
92. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jun 5;4(4):e360.
93. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87.
94. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan-Feb;34(1):28-35.
95. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al.; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26.
96. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-604.
97. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al.; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67.
98. Brochet B, Hupperts R, Langdon D, et al. Treatment satisfaction, safety, and tolerability of cladribine tablets in patients with highly active relapsing multiple sclerosis: CLARIFY-MS study 6-month interim analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103385.
99. De Stefano N, Barkhof F, Montalban X, et al.; MAGNIFY-MS Study Group. Early Reduction of MRI Activity During 6 Months of Treatment With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Jun 14;9(4):e1187.
100. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158.
101. Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102572.



102. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Ocrevus [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171231001/FT_1171231001.pdf
103. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(3):221-34.
104. Giovannoni G. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 7.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA OLE. Poster 723. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
105. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-20.
106. Wolinski JS. Sustained reduction in 48-week confirmed disability progression in patients with PPMS treated with ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 8-year follow-up. Poster 158. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
107. Hauser S. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Poster 724. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
108. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Oct 19;97(16):e1546-59.
109. Trojano M, Van Pesch V, Al Roughani R, et al. The real-world effectiveness of ocrelizumab for treating patients with MS: 1-year data from the MuSicalE study. *EPO-400*. *Eur J Neurol*. 2022 June;29(1):635.
110. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Mayzent [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT_1191414003.html
111. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al.; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170.
112. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al.; RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):373-81.
113. Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016 Jun;173(11):1778-92.

114. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Aug 26;13(1):207.
115. Slowik A, Schmidt T, Beyer C, et al. The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 is neuroprotective after cuprizone-induced CNS demyelination. *Br J Pharmacol*. 2015 Jan;172(1):80-92.
116. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al.; RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1021-33.
117. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al.; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1009-20.
118. Baldin E, Lugaresi A. Ponesimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Nov;21(16):1955-64.
119. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1184-94.
120. EMA. Ficha técnica Ponvory (ponesimod) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf
121. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):558-67.
122. Freedman MS, Pozzilli C, Havrdova EK, et al. Long-term Treatment With Ponesimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results From Randomized Phase 2b Core and Extension Studies. *Neurology*. 2022 Aug 23;99(8):e762-e774.
123. Olsson T, Boster A, Fernandez O, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov;85(11):1198-208.
124. Landi D, Signori A, Cellerino M, et al. What happens after fingolimod discontinuation? A multicentre real-life experience. *J Neurol*. 2022;269(2):796-804.
125. Lublin F, Ait-Tihyaty M, Keenan A, et al. P386. Disease activity after short-term interruption of Ponesimod versus teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis patients. 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Octubre, 2022.
126. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Analysis of post-treatment relapse activity in the phase 3 OPTIMUM study of ponesimod compared with teriflunomide. Presentación tipo comunicación oral. 7th Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Junio, 2021.
127. Zhang B. Ofatumumab. *MAbs*. 2009 Jul-Aug;1(4):326-31.
128. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, et al. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):985-97.



129. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014 Feb 18;82(7):573-81.
130. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1805-14. Erratum in: *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):538.
131. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, et al.; EVOLVE-MS-2 Study Group. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 2020 Feb;34(2):185-96.
132. Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Klinsing S, et al. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Dec 10;3(1):e183.
133. Von Hehn C, Mehta D, Prada C, et al. Interim Results of an Open-Label Study to Assess the Effects of Delayed-release Dimethyl Fumarate on Lymphocyte Subsets and Immunoglobulins in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (P5.380). *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16):p5.380.
134. Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2019 Apr;97(4):463-72.
135. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol*. 2016 Mar;277:58-67.
136. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011 Mar;134(Pt 3):678-92.
137. Palte MJ, Wehr A, Tawa M, et al. Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study. *Adv Ther*. 2019 Nov;36(11):3154-65.
138. Naismith RT, Wolinsky JS, Wundes A, et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*. 2020 Nov;26(13):1729-39.
139. Wray S, Then Bergh F, Wundes A, et al. Efficacy and Safety Outcomes with Diroximel Fumarate After Switching from Prior Therapies or Continuing on DRF: Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. *Adv Ther*. 2022 Apr;39(4):1810-31.
140. Wu F, Gold R, Freedman MS, Ford C, et al. Efficacy outcomes for diroximel fumarate compared with dimethyl fumarate: a propensity score matched analysis of EVOLVE-MS-1 and DEFINE/CONFIRM. *European Academy of Neurology - 5th Congress*. Oslo: Norway; 2019.
141. EMA. Ficha técnica Vumerity [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_es.pdf
142. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.

143. Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49:102787.
144. Fabis-Pedrini MJ, Carroll WM, Kermode AG. Efficacy and Safety of Mitoxantrone Use in Aggressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2018;90(15 Supp):P3.414.
145. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*. 2014;(9):e113371.
146. Steinmaurer A, Wimmer I, Berger T, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in the Treatment of Preclinical Models and Multiple Sclerosis. *Curr Pharm Des*. 2022;28(6): 437-44.
147. Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, et al.; AB07002 Study Group. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Feb 21;9(3):e1148.
148. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Study of Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Adult Participants With an Allergy to Peanuts. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05432388. Last Update Posted: December 21, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05432388?term=remibrutinib&draw=2&rank=1>
149. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Fenebrutinib Compared With Teriflunomide In Relapsing Multiple Sclerosis (RMS) (FENhance). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04586023. Last Update Posted: October 14, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586023>
150. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Phase 2 Study of Orelabrutinib in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04711148. Last Update posted: May 18, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04711148>
151. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Study of Evobrutinib in Participants With RMS (evolutionRMS 1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04338022. Last Update Posted: October 6, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338022>
152. Shapiro L. Phase 3 Tolebrutinib Trials Pause US Enrollment Over Safety Concerns. *Multiple Sclerosis News Today*. 2022 July 1 [Internet]. Disponible en: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2022/07/01/phase-3-tolebrutinib-trials-pause-us-enrollment-over-safety-concerns/>
153. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03277261. Last Update Posted: December 6, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277261>
154. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al.; NN102/SPRINT-MS Trial Investigators. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9): 846-55.



155. Hartung HP, Derfuss T, Cree BA, et al. Efficacy and safety of temelimab in multiple sclerosis: Results of a randomized phase 2b and extension study. *Mult Scler.* 2022 Mar;28(3):429-40.
156. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Study to Assess the Safety and Efficacy of Elezanumab When Added to Standard of Care in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03737851. Last Update Posted: December 7, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737851>
157. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). A Study to Assess the Safety and Efficacy of Elezanumab When Added to Standard of Care in Progressive Forms of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03737812. Last Update Posted: December 20, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737812>
158. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Efficacy and Safety of BIIB033 (Opicinumab) as an Add-on Therapy to Disease-Modifying Therapies (DMTs) in Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (AFFINITY). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03222973. Last Update Posted: April 28, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03222973>
159. Negrotto L, Farez MF, Correale J. Immunologic Effects of Metformin and Pioglitazone Treatment on Metabolic Syndrome and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2016 May 1;73(5):520-8.
160. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2017 Dec 2;390(10111):2481-9.
161. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). CCMR Two: A Phase IIa, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Ability of the Combination of Metformin and Clemastine to Promote Remyelination in People With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Already on Disease-modifying Therapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05131828. Last Update Posted: June 15, 2022 [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05131828>
162. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):254-60.
163. Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Mar;91(3):271-7.
164. Meca-Lallana J, García-Merino JA, Martínez-Yélamos S, et al. Identification of patients with relapsing multiple sclerosis eligible for high-efficacy therapies. *Neurodegener Dis Manag.* 2021 Jun;11(3):251-61.
165. Saposnik G, Sempere AP, Prefasi D, et al. Decision-making in Multiple Sclerosis: The Role of Aversion to Ambiguity for Therapeutic Inertia among Neurologists (DISCUTIR MS). *Front Neurol.* 2017 Mar 1;8:65.

166. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, et al.; Danish Multiple Sclerosis Group. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1262-e110.
167. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-48.
168. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300.
169. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021 Oct 1;78(10):1197-204.
170. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):449-57.
171. Kister I, Spelman T, Alroughani R, et al.; MSBase Study Group. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1133-7. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):e2.
172. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
173. Roos I, Leray E, Frasca F, et al.; MSBase; OFSEP investigators. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9):2742-56.
174. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al.; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-70.
175. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, et al.; en nombre del Grupo de enfermedades desmielizantes de la SEN. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1):50-60.
176. He A, Merkel B, Brown JWL, et al.; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):307-16.
177. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Oct;20(8):631-8.
178. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, et al. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler*. 2017 Feb;23(2):201-4.
179. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellu-



- lar therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020 Feb;55(2):283-306.
180. Burt RK, Han X, Quigley K, Helenowski IB, Balabanov R. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022 May;269(5):2513-26.
181. Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis: Current Status. *BioDrugs*. 2020;34(3):307-25.
182. Freedman MS, Cohen JA. Meta-analysis of bone marrow transplantation treatment studies: mixing 'apples and oranges'. *Mult Scler*. 2011 Feb;17(2):131-2.
183. Ismail A, Sharrack B, Saccardi R, et al. Autologous haematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: a review for supportive care clinicians on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019 Dec;13(4):394-401.
184. Burt RK, Cohen B, Rose J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62(6):860-4.
185. Atkins HL, Bowman M, Allan D, et al. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):576-85.
186. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):68-76.
187. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1116-21.
188. Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015 Jan 20;313(3):275-84.
189. De Sa JC, Airas L, Bartholome E, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 May;4(3):139-68.
190. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):449-63.
191. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1182-99.
192. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;2007(2):CD006036.
193. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegener Dis Manag*. 2017 Nov;7(6s):7-11.

ESPECTRO DE NMO

9



CAPÍTULO 1. INMUNOPATOGENIA

Yolanda Blanco Morgado
Albert Saiz

INTRODUCCIÓN

El concepto que tenemos hoy en día de la NMO es el de una astrocitopatía de causa autoinmune asociada a anticuerpos contra un canal acuoso, la acuaporina-4 (IgG-AQP4). Se trata de una enfermedad del SNC que, si bien afecta de forma preferente al nervio óptico y a la médula espinal, hoy en día sabemos que puede afectar a otras estructuras alejadas de estas dos localizaciones, e incluso hay casos anecdóticos de afectación de órganos y tejidos fuera del SNC. El reconocimiento de que las manifestaciones clínicas eran más amplias, gracias a la detección de los IgG-AQP4, llevó a que se renombrara como trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD, por las siglas de inglés *neuromyelitis optica spectrum disorder*)¹.

El nombre de NMO se debe a Eugène Devic que, en 1894, comunicó el caso clínico-patológico de una paciente de 45 años que se presentó con una neuritis óptica bilateral y mielitis aguda. Este caso, junto con los precedentes de la revisión de casos similares publicados de neuropatía óptica y mielopatía, formó parte de la tesis doctoral de su discípulo, Fernand Gault, que la publicó el mismo año y acuñó con el mismo término *neuromyélie optique aiguë*. Durante décadas se usó de forma indistinta enfermedad o síndrome de Devic, y NMO, y aunque Devic y Gault no descartaron que algunos pacientes presentaran lesiones sintomáticas troncoencefálicas, se sentaron las bases para excluir del diagnóstico a los pacientes con síntomas que fueran más allá del nervio óptico y la médula². Esta afectación óptico-espinal hizo que la NMO fuera inicialmente considerada una variante de la EM, aunque con respeto cerebral y asociada a un peor pronóstico, y el hecho de que no fuera una forma monofásica, sino que pudiera presentar brotes, similar a lo que ocurría en la EM, todavía reforzó más este supuesto.

Fue en 2002 cuando un estudio patológico sugirió que la NMO podía tratarse de una enfermedad mediada por la inmunidad humoral, por la presencia en las lesiones de un depósito perivascular de inmunoglobulinas, y productos terminales del complemento. Hipótesis que se confirma 2 años más tarde cuando se descubre un marcador serológico altamente sensible y específico para el diagnóstico, unos anticuerpos que iban dirigidos contra la acuaporina-4¹. Este hecho permitió no solo reconocer que se trataba de una entidad nosológica diferente de la EM, sino avanzar



en el sustrato fisiopatogénico de la enfermedad, conocer mejor sus características clínico-evolutivas, y definir unos nuevos criterios diagnósticos que han ido evolucionando con el tiempo.

INMUNOPATOGENIA

Las acuaporinas son una familia de proteínas de transmembrana que actúan como canales a través de los que pasa el agua y solutos pequeños. La AQP4 es el canal acuoso más común del SNC y se expresa en la membrana del astrocito, fundamentalmente en los pies de los astrocitos en contacto con la microvasculatura. Es un canal implicado en la formación del edema asociado a tumores e isquemia cerebral. La mayor concentración de AQP4 se localiza en el nervio óptico, áreas periventriculares del hipotálamo, tronco del encéfalo, y sustancia gris de la médula espinal, que son las áreas normalmente implicadas en los principales síndromes clínicos de la NMOSD^{1,3}.

El papel patogénico de los IgG-AQP4 se apoya en los hallazgos patológicos que se detectan en los pacientes con NMOSD. Las lesiones se caracterizan por una extensa desmielinización, daño axonal, necrosis y una intensa infiltración de macrófagos, junto con neutrófilos, eosinófilos, y escasas células T. Hay depósitos extensos de inmunoglobulinas, y complemento activado, un descenso en número de los astrocitos perivasculares y pérdida marcada de AQP4. Estudios *in vitro* o de transferencia pasiva de los IgG-AQP4 de pacientes a modelos de encefalomielitis autoinmune experimental o por inyección intracerebral directa reproducen esas mismas lesiones patológicas. La inyección intraperitoneal en la rata de anticuerpos monoclonales anti-AQP4 de alta afinidad, muestra que la lesión más precoz tiene lugar en el área postrema, una localización en la que la BHE es muy débil, y esto causa únicamente una internalización de la AQP4; sin embargo, la entrada posterior a través de las meninges y la microvasculatura ocasiona lesiones típicas similares a las observadas en el ser humano^{3,4}.

Estos estudios sugieren que el evento inicial se produce por la unión del anticuerpo a la AQP4 en la membrana de astrocito, lo que causa su internalización, se altera la fisiología del astrocito, y, entre otros efectos, causa la liberación de IL-6, lo que favorece la permeabilización de la BHE y el paso al SNC de células proinflamatorias. Hay que tener en cuenta que la producción de IgG-AQP4 a partir de los plasmoblastos es un proceso dependiente de células T, y está asociado a la polarización de células Th 17 y a niveles altos de IL6. Citocina esta última que promueve la diferenciación de los plasmoblastos a célula plasmática, y favorece su supervivencia en la médula ósea. Por otra parte, la expresión del transportador de glutamato EAAT2 se reduce tras la unión de IgG-AQP4 a la AQP4, lo que lleva a una menor eliminación del glutamato tóxico del espacio extracelular, y conduce probablemente a la muerte por excitotoxicidad del oligodendrocito, y a una desmielinización secundaria. A su vez, la unión del anticuerpo a la AQP4 (IgG-AQP4 son básicamente de la subclase IgG1 que fija complemento)

activará la vía clásica del complemento, y a través de una cascada secuencial C5 dará lugar al fragmento C5b, que generará el complejo de ataque de membrana, causante de la lisis y muerte celular, y al C5a, que es un potente quimioatrayente de neutrófilos y eosinófilos, que alterará la BHE y amplificarán la activación del complemento. A su vez, la región Fc de la IgG-AQP4 unida al astrocito activará estas células inflamatorias, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, y causará la destrucción por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de células y mediada por anticuerpos. Así, de forma muy resumida, podemos decir que la unión de los anticuerpos a la AQP4 altera la función del astrocito a través de procesos de citotoxicidad celular dependiente de complemento, y dependiente del anticuerpo, lo que ocasiona la invasión secundaria de células inflamatorias, y la amplificación del daño tisular^{3,4}.

Este mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la enfermedad es el que ha permitido identificar, entre otros aspectos, dianas terapéuticas y el que se lleve a cabo ensayos aleatorizados de fármacos que recientemente han recibido su aprobación⁴.

CAPÍTULO 2.

DIAGNÓSTICO DEL ESPECTRO NMO

Georgina Arrambide García

Los primeros criterios diagnósticos fueron publicados en el año 1999 por Dean M. Wingerchuk *et al.*⁵. Estos se basaban en la descripción de las características de 71 pacientes con NMO valorados en la Clínica Mayo. De acuerdo con la frecuencia de presentación de síndromes clínicos, hallazgos analíticos y de imagen, se propusieron criterios absolutos y criterios de apoyo mayores y menores.

Como se ha descrito en la introducción, no fue hasta el año 2004, tras el descubrimiento de los anticuerpos frente a AQP4⁶, que finalmente se reconoció que la NMO era una enfermedad diferente de la EM. Esto llevó a la elaboración de unos nuevos criterios diagnósticos en el año 2006, también propuestos por Dean M. Wingerchuk *et al.*, más sensibles y específicos que los de 1999⁷. Además, con el descubrimiento de los anticuerpos IgG-AQP4, se identificaron otros síndromes en pacientes que no presentaban la NMO descrita clásicamente pero que eran seropositivos para estos anticuerpos, y que se denominaron NMOSD¹. Este espectro incluía formas incompletas (que únicamente habían presentado NO o mielitis), formas asociadas a otras enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas, formas con afectación cerebral, así como la forma óptico-espinal de EM descrita principalmente en Asia.

En base a estos nuevos conocimientos, en el año 2015 se publicaron los actuales criterios diagnósticos para esta enfermedad, desarrollados por un panel internacional de expertos⁸. Ante todo, se propuso unificar todas las formas de presentación bajo el término NMOSD. Y para realizar el diagnóstico, se propusieron una serie de características clínicas, serológicas y de imagen. Esto dio lugar a dos grupos de criterios diagnósticos: aquellos aplicables a los pacientes en los que se identifica una seropositividad para los anticuerpos IgG-AQP4, y otros para pacientes seronegativos o en quienes el seroestatus no se ha podido determinar con los ensayos más sensibles y específicos (ensayos basados en células).

Tanto para seropositivos como para seronegativos, las características clínicas centrales se han expandido de dos (neuritis óptica y mielitis) a seis, resumidas en la Tabla I.

Para realizar el diagnóstico de NMOSD en pacientes seropositivos, basta con que hayan presentado un único episodio con alguna de las características clínicas centrales descritas si tiene anticuerpos IgG-AQP4 positivos y se han descartado diagnósticos alternativos (Tabla II).

Tabla I. Características clínicas centrales para el diagnóstico de NMOSD

Formas de presentación

Neuritis óptica
Mielitis aguda
Síndrome del área postrema: episodio de singulto o náusea y vómito sin otra etiología aparente
Síndrome agudo troncoencefálico
Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesiones típicas de NMOSD demostradas por RM • Lesiones en tálamo o hipotálamo
Síndrome cerebral con lesiones típicas de NMOSD demostradas por RM: • Lesiones extensas en la sustancia blanca subcortical con realce irregular tras la administración de contraste • Lesiones extensas lineales a nivel del cuerpo calloso que suelen ser crónicas • Afectación longitudinal de los tractos corticoespinales • Lesiones periependimarias observadas en la fase aguda

NMOSD: trastorno del espectro de neuromielitis óptica. RM: resonancia magnética.

Tabla II. Criterios diagnósticos en pacientes seropositivos y seronegativos para IgG-AQP4

Criterios diagnósticos de NMOSD	
Seropositivos	Seronegativos
• Al menos una característica clínica central • Positividad para IgG-AQP4 utilizando el mejor método de detección (ensayos basados en células) • Exclusión de diagnósticos alternativos	• Al menos dos características clínicas centrales que ocurren en un mismo o en varios brotes y que cumplen todos los siguientes puntos: – Al menos una característica clínica principal debe ser una neuritis óptica, una LETM o un síndrome del área postrema – Diseminación espacial (dos o más características clínicas centrales diferentes) – Cumplimiento de requerimientos adicionales por RM • Negatividad para IgG-AQP4 utilizando el mejor método de detección, o en caso de tests no disponibles • Exclusión de diagnósticos alternativos

AQP4: acuaporina-4. IgG: inmunoglobulina G. LETM: mielitis longitudinalmente extensa. NMOSD: trastorno del espectro de neuromielitis óptica. RM: resonancia magnética.



Los criterios para NMOSD seronegativos son más estrictos, con tal de descartar o hacer pensar en otros posibles diagnósticos alternativos, y con el objetivo de que se utilicen para identificar pacientes con características similares a los seropositivos (Tabla II). Primero, deben presentar al menos dos características clínicas centrales en un mismo o en diferentes brotes. Pero, además, por su frecuencia en NMOSD, al menos una de estas características clínicas centrales debe ser una neuritis óptica, una mielitis longitudinalmente extensa (LETM, del inglés *longitudinally extensive transverse myelitis*) o un síndrome del área postrema. Resulta de especial relevancia la introducción del concepto de diseminación espacial en NMOSD, por lo que debe haber al menos dos características clínicas centrales para poder aplicar los criterios. Por tanto, estos criterios no son aplicables en pacientes seronegativos con neuritis ópticas recurrentes o mielitis recurrentes, sin otra topografía afecta.

Además, a diferencia de los seropositivos, en los seronegativos todas las características clínicas centrales deben acompañarse de hallazgos específicos en la RM, tal como se describen en la Tabla III.

Tabla III. Hallazgos en RM que deben acompañar a los diferentes síndromes clínicos en NMOSD seronegativa	
Síndrome clínico	Hallazgos por RM
Neuritis óptica	• RM cerebral normal o con hallazgos inespecíficos • Afectación longitudinalmente extensa de los nervios ópticos (más de la mitad del nervio), usualmente más posterior, y que puede afectar el quiasma óptico
Mielitis aguda	• LETM (extensión sagital de al menos tres segmentos vertebrales) • Si hay historia previa de mielitis: atrofia medular longitudinalmente extensa • Otros: lesiones cervicales que se extienden hacia el bulbo raquídeo, localización central de la lesión en los cortes axiales, hipointensidad intralesional en secuencias T1 en el momento agudo
Síndrome del área postrema	• Lesiones en la región dorsal del bulbo raquídeo • Lesiones en el área postrema
Síndrome troncoencefálico	• Lesiones en el tronco del encéfalo a nivel periependimario
Síndrome diencefálico	• Lesiones en tálamo o hipotálamo
Síndrome cerebral	• Lesiones extensas en la sustancia blanca subcortical con realce irregular tras la administración de contraste • Lesiones extensas lineales a nivel del cuerpo caloso que suelen ser crónicas • Afectación longitudinal de los tractos corticoespinales • Lesiones periependimarias observadas en la fase aguda

LETM: mielitis longitudinalmente extensa. RM: resonancia magnética.

Otros hallazgos radiológicos sugestivos incluyen las llamadas *bright spotty lesions*, que son imágenes hiperintensas en T2 (más hiperintensas que el LCR), inicialmente descritas en los cortes axiales a nivel medular y que traducen una importante afectación tisular⁹. También se debe considerar que los pacientes seropositivos pueden presentar mielitis que no son longitudinalmente extensas, pero que al ser seropositivos para IgG-AQP4 tienen un riesgo alto de desarrollar una LETM *a posteriori*¹⁰. Y, a nivel cerebral principalmente, se puede observar un realce de aspecto algodonoso de las lesiones que se ha descrito como *cloud-like enhancement*¹¹.

En los criterios diagnósticos también se describen otras consideraciones. Una de ellas es que se requiere una presentación clínica para hacer el diagnóstico, ya que, aunque puede detectarse IgG-AQP4 en individuos asintomáticos, la historia natural de estos casos es en su mayor parte desconocida. Asimismo, tampoco se considera que deba realizarse el diagnóstico en sujetos con hallazgos radiológicos sugestivos en ausencia de síntomas, ya que también se desconoce el curso clínico en estos casos. Además, se considera que ninguna característica clínica es patognomónica de NMOSD, por lo que una única presentación clínica no es diagnóstica si los anticuerpos IgG-AQP4 no se detectan. Otra consideración importante es que, aunque no hay ninguna característica que se considere clave para excluir el diagnóstico, sí existen banderas rojas que sugieren la posibilidad de un diagnóstico alternativo. La principal bandera roja es la temporalidad de la sintomatología, puesto que los cursos progresivos a lo largo de meses o años son infrecuentes (1-2%) en NMOSD⁸. Finalmente, se considera que los criterios diagnósticos actuales son aplicables en niños, pero teniendo en cuenta que las LETM en esta población son menos específicas de NMOSD que en adultos, que la preponderancia en mujeres es de menor magnitud, que una mayor proporción de niños pueden tener un curso monofásico, y que las alteraciones agudas en LCR de pacientes pediátricos con EM pueden ser similares a aquellas consideradas sugestivas de NMOSD.

CAPÍTULO 3.

TRATAMIENTO^{3,12,13}

Inés González Suárez

Debido a la discapacidad asociada a los brotes, es imperativo la instauración de tratamiento tras el diagnóstico. Sin embargo, es perentorio un correcto diagnóstico ya que tratamientos aprobados para la EM (IFN- β , natalizumab, fingolimod o alemtuzumab) han demostrado empeorar los NMOSD.

TRATAMIENTO DEL BROTE

Todos los pacientes con sospecha de brote de NMOSD deben ser tratados de manera precoz. Se recomienda iniciar tratamiento con metilprednisolona intravenosa (MTP) y si hay escasa respuesta al recambio plasmático (5-7 sesiones). Algunos estudios señalan que los pacientes con brotes de mayor gravedad, especialmente mielitis, responden mejor al recambio plasmático y mejor si es precoz, incluso a la vez que el tratamiento corticoideo. Si en brotes previos hubo una buena respuesta al recambio plasmático, se debe considerar esta de primera elección en brotes sucesivos. La inmunoadsorción en lugar del recambio no ha demostrado mejorar los resultados.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El objetivo principal del manejo del NMOSD es la prevención de recaídas, tanto para los pacientes que son AQP4-IgG-seropositivos en la presentación inicial, que tienen más del 70% de riesgo de recaída en el año siguiente, como para todos los pacientes, ya sean seropositivos o seronegativos.

El esquema tradicional en el tratamiento de mantenimiento de los NMOSD se basa en el inicio con inmunosupresores (IST) (azatioprina, micofenolato mofetilo y/o rituximab [RTX]); la eficacia de estos tratamientos ha sido demostrado mediante estudios observacionales retrospectivos y prospectivos no controlados, por lo que se utilizan en indicaciones diferentes a las aprobadas en ficha técnica (*off-label*). Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de los ensayos clínicos, que han demostrado eficacia en la prevención de ataques. Esto ha conllevado a la aprobación de 3 nuevas moléculas, eculizumab, satralizumab e inebilizumab, y demostrado la eficacia de fármacos clásicos como rituximab y tocilizumab.

Eculizumab (Soliris®)

El eculizumab está indicado en adultos con NMOSD AQP4-IgG-seropositivos con curso recidivante de la enfermedad.

Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la proteína C5 del complemento terminal y evita su escisión en C5a, proinflamatorio, y C5b, que coordina la formación del complejo de ataque de membrana.

Eficacia: el ensayo PREVENT incluyó 143 pacientes NMOSD seropositivos que fueron asignados aleatoriamente para recibir eculizumab o placebo combinado. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recaída; de las 23 recaídas adjudicadas, 3 ocurrieron en el grupo con eculizumab, y 20 en placebo, lo que se tradujo en una reducción del riesgo relativo del 94% (HR: 0,058; IC 95%: 0,017 a 0,197; $p < 0,0001$). En ambos brazos se permitió la terapia con IST de fondo (76 vs. 24% sin tratamiento adyuvante), con azatioprina o micofenolato mofetilo, pero no rituximab (mecanismo de acción incompatible con eculizumab). La fase de extensión apunta hacia una reducción sostenida de la tasa de recaída.

Dosis: administración intravenosa de 900 mg semanales las primeras 4 dosis, seguida de una dosis de mantenimiento de 1200 mg cada 2 semanas a partir de la semana 5.

Efectos adversos: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de espalda y náuseas. El tratamiento con eculizumab se asocia con un mayor riesgo de infección por *Neisseria meningitidis*; los pacientes deben ser inmunizados con vacunas meningocócicas.

Inebilizumab (Uplizna®)

El inebilizumab está indicado por la EMA en adultos con NMOSD AQP4-IgG-seropositivos.

Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína CD19 de los linfocitos B. Después de unirse a CD19, MEDI-551 genera una respuesta de linfocitos T citotóxicos y un fuerte fenómeno de ADCC que suprime las células B de las células pro-B a los plasmablastos tempranos.

Eficacia: el ensayo fase II/III N-MOMentum incluyó 230 pacientes (92% seropositivos) que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento intravenoso ($n = 175$) o placebo ($n = 56$). No se permitía el uso de IST concomitante. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recaída. El ensayo tuvo una finalización precoz tras un análisis intermedio a los 197 días (6,5 meses) debido a la clara superioridad del fármaco en la reducción de la tasa de brotes del 12 vs. 39% (ARR: 27%, HR: 0,27, IC 95%: 0,15 a 0,50).



Dosis y administración: administración intravenosa en una dosis inicial de 300 mg, seguida 2 semanas después de una segunda dosis de 300 mg. A partir de entonces, se administra 300 mg en infusión cada 6 meses. Los pacientes deben recibir premedicación con glucocorticoide, antihistamínico y un antipirético antes de cada infusión de inebilizumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar reacciones a la infusión durante y por lo menos una hora después del final de la infusión.

Se requiere descartar hepatitis B, hepatitis C y tuberculosis antes de la primera dosis. El tratamiento debe retrasarse para los pacientes con infección activa hasta que se resuelva. Los niveles de inmunoglobulina deben controlarse antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento.

Reacciones adversas: las reacciones adversas más comunes fueron infección del tracto urinario, cefalea, artralgia, náuseas y dolor de espalda. La tasa de todos los eventos adversos y eventos adversos graves fue similar entre los grupos de inebilizumab y placebo.

Satralizumab (Enspryng®)

El satralizumab está indicado en monoterapia o en combinación con IST para el tratamiento del NMOSD en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años AQP4-IgG-seropositivos.

Compuesto: anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de interleucina-6 (IL-6R), suprimiendo así la inflamación mediada por las vías de señalización de IL-6.

Eficacia: la seguridad y la eficacia se evaluaron en los ensayos fase III SAKuraSky y SAKuraStar, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de tiempo hasta el evento de pacientes AQP4 seropositivos (70%) y AQP4 seronegativos (30%) con NMOSD. En el SAKuraSky, 83 pacientes fueron asignados aleatoriamente a satralizumab 120 mg o placebo. Hubo menos recaídas entre los pacientes asignados al fármaco en comparación con los asignados a placebo (20 frente a 43%, ARR: 23%, HR: 0,38, IC 95%: 0,16 a 0,88). En el subgrupo de 28 pacientes seronegativos para anticuerpos anti-AQP4, el número de recaídas fue similar en ambos grupos (36 frente a 43%, ARR: 7%, HR: 0,66, IC 95%: 0,2 a 2,24). El SAKuraStar tuvo un diseño similar, excepto que no se permitía la terapia IST concomitante. El satralizumab en monoterapia redujo la tasa de recaídas (30% frente al 50%, ARR: 20%, HR: 0,45, IC 95%: 0,23 a 0,89).

Dosis: administración subcutánea de una dosis de carga de 120 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 120 mg cada cuatro semanas. Se requiere descartar hepatitis B y tuberculosis antes de la primera dosis. El tratamiento debe retrasarse para los pacientes con infección activa hasta que se resuelva.

Los niveles de transaminasas hepáticas y neutrófilos deben controlarse antes de la primera dosis y durante el tratamiento.

Efectos adversos: los efectos adversos más comunes son nasofaringitis, cefalea, infección del tracto respiratorio superior, gastritis, erupción cutánea, artralgia, dolor en las extremidades, fatiga y náuseas.

CONSIDERACIONES QUE TENER EN CUENTA

Adaptar el tratamiento con estos nuevos agentes a las necesidades específicas de un paciente NMOSD requiere considerar el historial de recaídas, los riesgos de inmunovigilancia y los costes y la viabilidad a largo plazo (Tabla IV). Actualmente, estos agentes están aprobados para pacientes seropositivos, lo que implica que los seronegativos tienen opciones limitadas.

Se están explorando nuevos agentes que actúan sobre diferentes puntos críticos de la cascada inmunopatológica. En conjunto, estas terapias se dirigen a las células B, los anticuerpos AQP4, la BHE, el sistema del complemento y la producción de granulocitos.



Tabla IV. Consideraciones que tener en cuenta sobre los tratamientos clásicos (fuera de ficha técnica) de mantenimiento en los NIMOSD

	Dosis	Precauciones/monitorización	Eventos adversos	Comentario
Prednisona	1 mg/kg oral una vez al día inicialmente	Evaluar la hiperglucemia si diabetes, densitometría ósea inicial si riesgo Profilaxis: calcio 1500 mg/d y vitamina D 800 UI/d, trimetoprim-sulfametoxazol/ 3 veces por semana, inhibidor de la bomba de protones en personas con alto riesgo de ulceración gastrointestinal	Infección, osteoporosis, necrosis avascular de cadera, apariencia cushingoides, adelgazamiento de la piel y fácil formación de hematomas, insomnio, psicosis, depresión, cataratas, HTA; crisis Addisoniana si interrupción abrupta	Si agrega RTX, uso concomitante durante 1 mes y luego disminuir Si agrega AZA o MFM, mantener durante 6 meses y disminuir gradualmente los siguientes 6 meses
AZA	2,5-3 mg/kg/día oral	Evitar si deficiencia TMTP Durante el tratamiento monitorización mensual de hemograma y función hepática, posteriormente cada 6 meses Reducir dosis si serie blanca $< 3,0 \times 10^9/l$ o neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$	Síntomas GI, reacciones de hipersensibilidad, supresión de médula ósea, hepatotoxicidad, neoplasias, linfoma. Infecciones oportunistas	Latencia a efecto biológico completo de 4-6 meses, tratamiento puente necesario con prednisona oral El efecto del tratamiento puede demostrarse mediante aumento del VCM > 5 puntos desde basal
MFM	750-1500 mg cada 12 h VO	Durante el tratamiento monitorización mensual de hemograma y función hepática, posteriormente cada 6 meses. Reducir dosis si serie blanca $< 3,0 \times 10^9/l$ o neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$	Síntomas gastrointestinales, supresión excesiva de la médula ósea, teratogenia. Infecciones oportunistas	Latencia a efecto biológico completo de 4-6 meses, tratamiento puente necesario con prednisona oral

RTX	Inducción: 1000 mg separados 15 días o 375 mg/m ² /sem por 4sem. Mantenimiento: 1000 mg o 375 mg/m ² cada 6 meses o en base a CD19	Hemograma con función hepática y serología VHB Durante el tratamiento monitorización pretratamiento de hemograma y función hepática Inmunoglobulinas anuales	Neutropenia tardía, hipogammaglobulinemia, reactivación del VHB, infecciones, reacciones a la infusión, síndrome de lisis tumoral. Se han notificado casos raros de LMP	Con el primer curso considerar el uso de prednisona oral 30 mg/d, comenzando antes del tratamiento y manteniendo 2-4 semanas tras la 2.ª infusión Para el tratamiento basado en CD19, considerar tratamiento si CD19 ≥ 1% El ensayo fase III RIN I comparó RTX vs. placebo. El objetivo primario fue el tiempo hasta la primera recaída. 7 de 19 pacientes (37%) tratados con placebo recayeron frente a ninguno (0 de 19) con RTX
Tocilizumab	8 mg/kg/4 sem IV	Hemograma con función hepática y test TB Durante el tratamiento monitorización con hemograma y función hepática cada 4-8 sem durante 3 meses, posteriormente cada 4 meses Vigilar presión arterial	Infecciones, especialmente TB, fúngicas y oportunistas Reacciones a la infusión, hepatotoxicidad, HTA	No comenzar tratamiento en pacientes con neutrófilos < 2,0 × 10 ⁹ /l, plaquetas < 100 × 10 ⁹ /l o AST > 1,5 límite superior No combinar con RTX El ensayo TANGO demostró que el tiempo hasta la recaída fue mayor en el grupo de tocilizumab vs. AZA

AST: aspartato aminotransferasa. AZA: azatioprina. IV: vía intravenosa. LETM: mielitis longitudinalmente extensa. MFM: micofenolato mofetil. RTX: rituximab. TB: tuberculosis. TMTP: tiopurina metiltransferasa. VCM: volumen corpuscular medio. VHB: virus hepatitis B. VO: vía oral.



Bibliografía

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 Sep;6(9):805-15.
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 2013 Jan 15;10:8.
3. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Oct 22;6(1):85.
4. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol.* 2021 Dec;17(12):759-73.
5. Antes 1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 Sep 22;53(5):1107-14.
6. Antes 2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12.
7. Antes 3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 May 23;66(10):1485-9.
8. Antes 5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89.
9. Antes 6. Yonezu T, Ito S, Mori M, et al. "Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 Mar;20(3):331-7.
10. Antes 7. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015 Jan;72(1):81-7.
11. Antes 8. Pekcevik Y, Orman G, Lee IH, et al. What do we know about brain contrast enhancement patterns in neuromyelitis optica? *Clin Imaging.* 2016 May-Jun;40(3):573-80.
12. Antes 2. Costello F. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneap Minn).* 2022 Aug 1;28(4):1131-70.
13. Antes 3. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2022 Aug 18;387(7):631-9.

MOGAD

10



CAPÍTULO 1.

PATOGENIA Y DIAGNÓSTICO DE MOGAD

Javier Villacieros Álvarez
Álvaro Cobo Calvo

PATOGENIA

La MOG se expresa de forma selectiva en el SNC. Aunque la MOG únicamente representa el 0,05% del total de proteínas de la mielina, su localización en la capa más externa de la vaina de mielina del oligodendrocito le confiere una alta accesibilidad a los anticuerpos circundantes. La MOG funcionaría como regulador de la estabilidad de los microtúbulos del oligodendrocito, mediador de las interacciones entre la mielina y el sistema inmune y finalmente, ha sido propuesta como molécula de adhesión celular¹.

El origen de la producción de los anticuerpos anti-MOG no se conoce con exactitud, aunque la síntesis inicial periférica parece lo más probable. Se postula que la autoinmunidad posinfecciosa pueda jugar un papel importante a través de varios mecanismos, si bien no se han identificado patógenos específicos de esta enfermedad. Las células B, con ayuda de las células Th foliculares, se diferenciarían a células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-MOG, las cuales atravesarían una BHE previamente dañada. La unión de los anticuerpos a la proteína MOG produciría una cascada inflamatoria mediado por complemento², o citotoxicidad dependiente de anticuerpos³. Estos anticuerpos y las células plasmáticas podrían activar células T CD4+ MOG-específicas o células T efectoras específicas de proteína básica de la mielina, y macrófagos en el SNC².

Se ha demostrado también que la administración periférica de anticuerpos IgG anti-MOG monoclonales desencadena una respuesta proliferativa de la microglía mediada por FcR y BTK³, lo que añade más complejidad a la fisiopatología de esta enfermedad.

Los hallazgos histológicos más relevantes son: desmielinización extensa de la sustancia blanca con patrón perivenular, desmielinización cortical, infiltración de células T CD4+ y granulocitos predominantemente, depósito de complemento en las lesiones activas, con preservación axonal parcial y gliosis reactiva. Algunos de estos hallazgos son similares a los de la EM, asemejándose al patrón II en la histopatología; sin embargo, se diferencian de esta por la afectación cortical (muy rara y de baja entidad en EM) y por el predominio de células CD4+ en el infiltrado inflamatorio (CD8+ y linfocitos B en EM). Además, las placas de desmielinización lentamente expansivas típicas de la EM no se observan en pacientes con MOGAD. Al contrario que en el NMOSD por anti-AQP4 (NMOSD-AQP4), en MOGAD existe una preservación de la AQP4 y se asocia con astrocitos reactivos hipertróficos^{4,5}.



DIAGNÓSTICO

La enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGAD), afecta por igual a hombres y mujeres, y puede aparecer a cualquier edad, si bien es más frecuente en niños. En adultos, la mediana de edad de aparición es 36,5 años (rango intercuartílico 28-48)⁶⁻⁸. Existen pocos estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad, aunque se estima una prevalencia del 0,22-2/100 000 y una incidencia de 0,14-3,4/1 000 000 habitantes-año según dos estudios de Cataluña⁹ y Oxford¹⁰, pudiendo representar el 1,2-6,5% de todos los eventos desmielinizantes en adultos y hasta un 40% en población pediátrica⁶.

Al contrario que en el NMOSD-AQP4, no se ha descrito asociación con autoinmunidad sistémicas y raramente con tumores, aunque sí la posible presencia de un desencadenante (*trigger*) infeccioso en algunos casos^{6,7}.

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy heterogéneas, aunque se describen 3 fenotipos principales: neuritis óptica, mielitis transversa y la encefalomielitis aguda diseminada (EAD) (Tabla I). Otras presentaciones menos frecuentes son síndrome de tronco encefálico, encefalitis cortical o *unilateral cortical FLAIR-hyperintense Lesions in Anti-MOG-associated Encephalitis with Seizures* (FLAMES). Menos frecuente, y actualmente en discusión, es la afectación del sistema nervioso periférico en forma de desmielinización combinada central y periférica. Según la edad de presentación, los fenotipos predominantes son diferentes, destacando la EAD en población pediátrica y la NO en adultos. Algunas características específicas de MOGAD que ayudan a diferenciarles de otras entidades como la EM o el NMOSD-AQP4 son su presentación en forma de NO bilateral, NO y mielitis simultánea y la más rara aparición de síndrome de área postrema⁶⁻⁸. Aproximadamente el 50% de los pacientes que cumplen criterios de NMOSD seronegativa son positivos para anti-MOG¹¹. Entre los pacientes que tienen MOGAD, únicamente el 20% de los pacientes cumplen criterios de NMOSD seronegativa⁸.

La presentación clínica es discapacitante al inicio de la enfermedad, aunque en general con buena respuesta al tratamiento corticoideo. En relación con su evolución, aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán un curso recurrente durante los primeros 2 años y el 60% en los primeros 5 años, si bien el pronóstico suele ser mejor que en el NMOSD-AQP4, y la progresión de la enfermedad es extremadamente rara, al contrario que la EM⁶⁻⁸.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos en el LCR son variables (suele ser normal en NO y presentar pleocitosis en mielitis o cuadros multifocales, en algunos casos de más de 50 células/mm³). La presencia de BOC es rara (15%), al contrario que en EM^{6,7}.

Neuroimagen

Las lesiones descritas en RM cerebral y medular (ver Tabla I y Figura 1) suelen ser más extensas, menos circunscritas, y con menor frecuencia de captación de contraste que en EM. Es frecuente la desaparición o mejoría notable de las lesiones tras el tratamiento y no suelen aparecer lesiones asintomáticas durante el seguimiento. Cabe resaltar que hasta un 10% de los casos se presentan con RM normal^{6,7,8,12,14}.

Tabla I. Características clínico-radiológicas de MOGAD			
	Neuritis óptica	Mielitis transversa	EAD
Clínica	80% al inicio o durante seguimiento Bilateral 40% y grave (AV < 0,05) Cefalea y edema de papila 85%	30% al inicio, 50% durante evolución. Suele ser grave y completa, similar a AQP4 Frecuente y grave afectación esfinteriana	Frecuente en población pediátrica (40%), 5% en adultos Encefalopatía, cefalea, focalidad neurológica y crisis epilépticas
Neuroimagen	Lesión T2 extensa con captación de contraste de predominio anterior. Rara afectación quiasmática aislada En ocasiones, captación de vaina del nervio óptico y grasa orbitaria Adelgazamiento de CFNR peripapilar en OCT	Mielitis longitudinalmente extensa + mielitis cortas (40%) Afectación frecuente de cono Imagen lineal en T2 en plano sagital, signo de la H en plano axial por afectación de la sustancia gris Menos frecuente captación de contraste	Lesiones T2 extensas, mal delimitadas, afectando a las sustancias blanca y gris (ganglios basales, tálamos y corteza) Frecuente afectación de tronco y cerebelo Posible captación de contraste Suele asociar mielitis Algunos desarrollan fenotipo <i>leucodistrofia-like</i>
Pronóstico	Mayor riesgo de recurrencia en más jóvenes Hasta el 75% recuperan de forma completa con corticoides A veces fenotipo CRION Secuelas permanentes en una minoría de pacientes	Respuesta parcial o completa en la gran mayoría Secuelas esfinterianas frecuentes a pesar de recuperación motora	Respuesta clínico-radiológica parcial o completa en la mayoría, aunque secuelas cognitivo-conductuales frecuentes Curso recurrente en el 50%

AQP4: acuaporina-4. CFNR: capa de las fibras nerviosas de la retina. CRION: neuritis óptica inflamatoria recurrente crónica. EAD: encefalomielitis aguda diseminada. MOGAD: enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG. OCT: tomografía de coherencia óptica.

Fuente: Marignier R, et al. Lancet Neurol. 2021;20(9):762-72⁶.

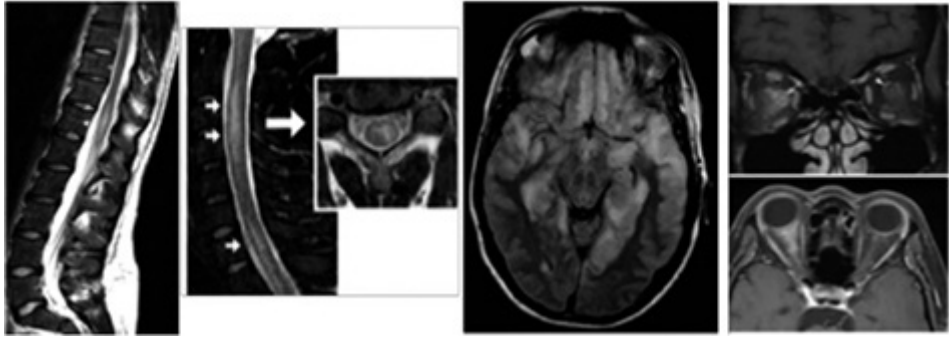


Figura 1. Hallazgos radiológicos en MOGAD. A: mielitis afectando cono. B: mielitis longitudinalmente extensa cervical con imagen lineal hiperintensa en plano sagital y signo en H en plano axial. C: lesiones ADEM-like. D: NO bilateral de predominio anterior con extensión a vaina de nervio y grasa orbitaria.

Fuente: Cobo-Calvo A, et al. Neurology. 2018 May 22;90(21):e1858-69⁸.

Al encontrarnos a la espera de unos criterios diagnósticos definidos, se considera MOGAD cuando el paciente presenta un fenotipo típico compatible y se detectan anticuerpos anti-MOG en suero.

Determinación de anticuerpos anti-MOG

La técnica *gold standard* para la detección de estos anticuerpos es el ensayo basado en células (CBA), en el que se transfectan células embrionarias de riñón humano (células HEK) con la proteína MOG para que la exprese en su estado conformacional nativo en la superficie de la célula y sea reconocida por los anticuerpos. Posteriormente la lectura se puede realizar mediante microscopio de fluorescencia o mediante citometría de flujo, sin presentar grandes diferencias de sensibilidad y especificidad entre ellas¹⁵.

Cabe destacar que las técnicas de CBA comerciales, que usan células fijadas, pueden presentar una mayor tasa de falsos positivos y falsos negativos, por lo que se recomienda retestar con técnicas *in-house* si existen dudas diagnósticas. No se recomienda el uso de otras técnicas, como ELISA dada la baja especificidad que presentan.

La determinación se realiza en suero, pudiendo ser detectados también en LCR, aunque la relevancia clínica de estos últimos aún está en estudio^{7,15}.

Según diferentes estudios, la coexistencia de anti-MOG con anti-AQP4 es excepcionalmente rara^{11,13,14}.

CAPÍTULO 2.

TRATAMIENTO DE MOGAD

María Sepúlveda Gázquez

El abordaje terapéutico de los pacientes con MOGAD, de forma similar a lo que sucede en los pacientes con NMOSD positivos para IgG-AQP4, comprende, por un lado, el tratamiento agudo del brote, y por otro, la instauración de una terapia preventiva que evite el acúmulo de discapacidad asociado a los brotes. En el momento actual no se dispone de estudios clínicos aleatorizados en MOGAD, con lo que los datos de eficacia de las diferentes terapias que se utilizan derivan fundamentalmente de estudios observacionales y recomendaciones de expertos.

TRATAMIENTO AGUDO DE LOS BROTES

Los corticoides son la primera línea del tratamiento agudo, siendo la MP intravenosa, a dosis de 1 gramo por día, durante 3-5 días, el más usado. Para aquellos pacientes en los que no se observe mejoría con corticoides, será necesario recurrir a recambio plasmático, que se puede utilizar en combinación con corticoides ya de entrada en casos que sean graves. La administración de inmunoglobulinas intravenosas o fármacos inmunosupresores más agresivos, como ciclofosfamida, rituximab o tocilizumab, se suele reservar para aquellos casos refractarios al recambio plasmático. El tiempo hasta el inicio del tratamiento agudo es un factor pronóstico de recuperación a largo plazo en pacientes con MOGAD¹⁶, por lo que es importante no demorar ni el inicio ni la escalada terapéutica.

Dado que diferentes estudios observacionales han mostrado recaídas en contexto de retirada rápida de corticoides en pacientes MOGAD tras el tratamiento agudo del primer brote, algunos centros⁶ recomiendan el uso de prednisona a dosis de 0,75-1 mg/kg de peso y día durante 3 meses, con retirada progresiva a lo largo de los próximos 3 meses.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

El acúmulo de discapacidad en MOGAD se ha relacionado con los brotes. Sin embargo, el hecho de que un elevado número de pacientes presenten un curso monofásico tras el primer brote, la buena recuperación en general de los ataques agudos y el hecho de que no se hayan identificado factores predictores de brote a largo plazo, hacen que la decisión de iniciar un tratamiento preventivo crónico tras un primer episodio sea



controvertida. Generalmente el tratamiento crónico se suele ofrecer a aquellos pacientes que hayan presentado 2 o más brotes, o bien en aquellos que hayan quedado con déficits residuales tras el primer episodio, de cara a evitar mayor discapacidad futura.

Fármacos inmunosupresores como azatioprina, micofenolato mofetilo, rituximab y la administración periódica de inmunoglobulinas intravenosas han mostrado porcentajes de pacientes MOGAD libres de brotes a los 9-16 meses de mediana de tratamiento que oscilan entre el 36-80%¹⁷. Los diferentes fármacos, así como su vía de administración y frecuencia se detallan en la Tabla I. El rituximab parece ser menos efectivo en el control de brotes en pacientes con MOGAD que en los pacientes con IgG-AQP4, y muchas de las recaídas observadas en pacientes con MOGAD se han dado aun estando los linfocitos CD20 correctamente deplecionados¹⁸. Las terapias utilizadas en EM no han mostrado eficacia en reducción de brotes¹⁹.

Tabla I. Principales terapias utilizadas en el tratamiento preventivo de brotes en pacientes adultos con MOGAD

Terapia	Dosis	Frecuencia	Vía de administración	Seguimiento
Prednisona	0,5-1 mg/kg/día	Diaria durante 3-6 meses	Oral	Considerar pauta decreciente tras 2-3 meses hasta retirar
Azatioprina	2-3 mg/kg/día	Diaria	Oral	Valorar genotipado TPMT antes de iniciar Asociar prednisona oral los 3 primeros meses
Micofenolato	1000-3000 mg/día	Diaria	Oral	Asociar prednisona oral los 3 primeros meses
Rituximab	Inducción: 1 g + 1 g, separados por 2 semanas Reinfusión: 1 g	6 meses o hasta CD19 > 1%	Intravenosa	Contaje de linfocitos B CD19+ cada 3-6 meses
Inmunoglobulinas	0,4 g-2 g/kg en 2-5 días	Mensual	Intravenosa	
Tocilizumab	8 mg/kg	Mensual	Intravenosa	Vigilar neutrófilos, plaquetas y función hepática c/ 1-3 meses

El tocilizumab, un antagonista del receptor de interleucina-6, se ha administrado con éxito en pacientes con MOGAD en los que había fallado rituximab²⁰ y, de hecho, hay en marcha un estudio en pacientes con MOGAD con un análogo del tocilizumab, el satralizumab (NCT05271409). El rozanolixizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el fragmento neonatal de la IgG, también se está ensayando en pacientes MOGAD dentro de un estudio clínico aleatorizado (NCT05063162). En la Figura 2 se esquematiza la aproximación terapéutica en MOGAD, en base a la evidencia actual disponible. No solo se hacen necesarios ensayos aleatorizados, sino también profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de cara a establecer nuevas dianas terapéuticas.

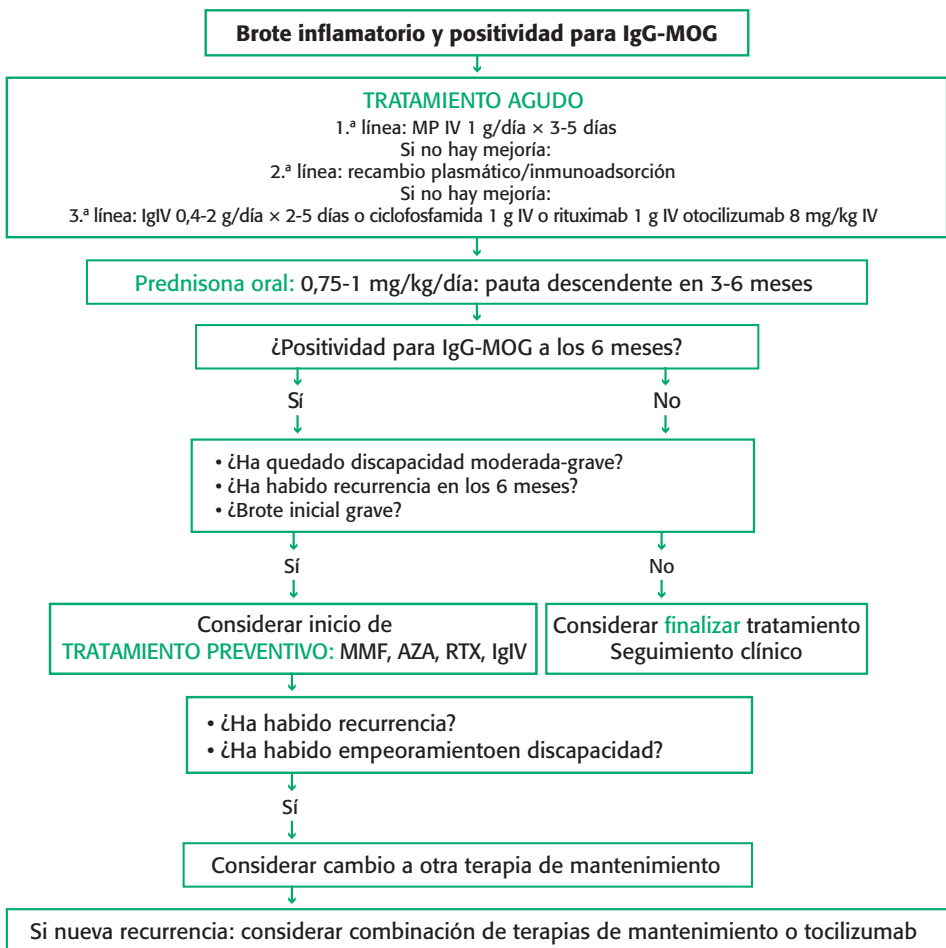


Figura 2. Aproximación terapéutica en pacientes adultos con MOGAD.

AZA: azatioprina. IgG: inmunoglobulina G. IgIV: inmunoglobulinas intravenosas. IV: vía intravenosa. MMF: micofenolato mofetilo. MOG: glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina. MP: metilprednisolona. RTX: rituximab.



Bibliografía

1. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem.* 1999 Jan;72(1):1-9.
2. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol.* 2018 Aug;84(2):315-28.
3. Pellerin K, Rubino SJ, Burns JC, et al. MOG autoantibodies trigger a tightly-controlled FcR and BTK-driven microglia proliferative response. *Brain.* 2021 Sep 4;144(8):2361-74.
4. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol.* 2020 May;139(5):875-92.
5. Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al.; Japan MOG-antibody Disease Consortium. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain.* 2020 May 1;143(5):1431-46.
6. Maignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):762-72. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):e6. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jan;21(1):e1.
7. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022 Jun 17;13:885218.
8. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al.; OFSEP and NOMADMUS Study Group. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 2018 May 22;90(21):e1858-69.
9. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler.* 2018 Dec;24(14):1843-51.
10. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Oct;91(10):1126-8.
11. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017 Oct;264(10):2088-94.
12. Fadda G, Banwell B, Waters P, et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Silent New Brain MRI Lesions in Children with MOG-Antibody Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021 Feb;89(2):408-13.
13. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollet F, et al.; NOMADMUS, KidBioSEP, and OFSEP study groups. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021 Jan;89(1):30-41.
14. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol.* 2019 Mar 1;76(3):301-9.

15. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 5;7(2):e674.
16. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Jul;6:e572.
17. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020 Jul 14;95(2):e1111-20.
18. Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020 Feb;87(2):256-66.
19. Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*. 2019 Jul 2;16(1):134.
20. Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 Nov 16;9(1):e1100.

PROBLEMAS MÉDICO-SOCIALES Y LEGALES DE LA EM Y EL ESPECTRO NMO

11

Ester Moral Torres



CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La EM es todavía hoy en día la principal causa de discapacidad en gente joven por enfermedad y la segunda causa global tras los accidentes de tráfico¹.

Su pronóstico ha cambiado de manera importante en los últimos 20 años gracias sobre todo a la aparición de múltiples FME, que han permitido, entre otras cosas, que la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad se haya prácticamente equiparado a la de la población general. Debe además tenerse en cuenta que, actualmente, con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado y personalizado, la evolución de los pacientes afectados de EM es en general mucho más benigna y no necesariamente debe comportar un importante acúmulo de discapacidad.

Pese a lo anteriormente comentado, debe tenerse en cuenta que se trata de una enfermedad crónica, que debuta en general en gente joven, lo que implicará que el paciente deba seguir controles durante toda su vida y a veces también tomar tratamientos de manera continuada, por lo que es imprescindible que entre paciente y neurólogo se establezca una relación de confianza y respeto mutuo a fin de facilitar la comunicación entre ambos.

Pese a todos los avances que se han experimentado, queda todavía un importante camino por recorrer hasta conseguir la cura de esta enfermedad y son muchas las personas en nuestro país que sufren las consecuencias de la misma, bien por haber debutado en la época previa a los tratamientos, bien por ser resistentes a las múltiples terapias de las que hoy en día disponemos, y todos ellos ven afectada su calidad de vida y, por ende, la de sus familias¹.

Dado que se trata de una enfermedad crónica con debut en la juventud, por regla general, es importante que la relación entre los pacientes y la sociedad se sustente en unas bases éticas y legales bien establecidas, destinadas a preservar los derechos de los pacientes y a facilitarles el uso de recursos tanto legales como administrativos si así lo precisaran².

CAPÍTULO 2.

DERECHOS DEL PACIENTE CON EM

Entre los derechos del paciente con EM se incluyen los derechos de los pacientes en general, que vienen estipulados tanto en el Código Civil³ como en el Convenio europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina⁴ e incluyen, entre otros, el derecho a la protección de la salud, el derecho a la dignidad, el derecho a la intimidad, a la información (el paciente tiene derecho a recibir toda la información respecto a su proceso diagnóstico o terapéutico y a solicitar poder acceder y recibir una copia de su historia clínica), a la protección de sus datos personales (confidencialidad), a que se respete su voluntad establecida por instrucciones previas, el derecho a prestaciones por pérdida de autonomía y el derecho de asociación si así lo desea^{2,5,6}.

Los conceptos clave de estos derechos aplicados concretamente a los pacientes con EM, fueron recogidos de manera específica en la *Guía jurídica para la defensa de los derechos de las personas con esclerosis múltiple*² e incluyen los siguientes.

ACCESIBILIDAD UNIVERSAL Y AJUSTE RAZONABLE²

Condición que deben cumplir los entornos, procesos, productos y servicios, así como los objetos o dispositivos, para ser comprensibles, utilizables y practicables por todas las personas en condiciones de seguridad y comodidad y de la forma más autónoma y natural posible. Presupone la estrategia de diseño para todos (independientemente de que sufran una discapacidad física o mental) y se entiende sin perjuicio de los ajustes razonables que deban adoptarse sin que suponga una carga desproporcionada para el sistema.

AUTONOMÍA²

Capacidad de controlar, afrontar y tomar, por propia iniciativa, decisiones personales acerca de cómo vivir de acuerdo con las normas y preferencias propias, así como de desarrollar las actividades básicas de la vida diaria.

DISCAPACIDAD²

Se consideran personas con discapacidad aquellas que presenten deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con los demás. Tendrán la consideración de personas con discapacidad aquellas a quienes se les haya reconocido un grado de discapacidad igual o superior al 33%.

La valoración de la discapacidad se llevará a cabo por los Equipos de Valoración y Orientación (EVO) que dependen de las diferentes comunidades autónomas (CC. AA.). El EVO está conformado por un médico, un trabajador social y un psicólogo. El proceso dura en general entre 6 y 9 meses y el resultado de la valoración se expresa en porcentaje y puede o no estar sujeto a revisión.

Disponer de un reconocimiento de discapacidad del 33% o superior implica entre los posibles beneficios:

- Acceso a las medidas de fomento del empleo para personas con discapacidad.
- Adaptación del puesto de trabajo.
- Adaptación de pruebas selectivas en el acceso al empleo público.
- Jubilación anticipada.
- Acceso a la vivienda de protección pública.
- Subvenciones o ayudas de carácter individual: tratamientos rehabilitadores, productos de apoyo, accesibilidad y adaptaciones en el hogar, etc.
- Recursos y apoyos educativos.
- Pensión no contributiva por invalidez.
- Prestaciones Sociales para Personas con Discapacidad: asistencia sanitaria, prestación farmacéutica, subsidio de movilidad y compensación para gastos de transporte.
- Prestaciones familiares: asignación económica por hijo o menor con discapacidad acogido a cargo o mayores de 18 años con un grado de discapacidad igual o superior al 65%.
- Ampliación del periodo de descanso por maternidad en los supuestos de discapacidad del hijo o menor acogido.
- Acceso a prestaciones y servicios del Sistema de Servicios Sociales: servicios de centro de día, servicios de centro ocupacional, servicios de centro de noche, servicios residenciales, pisos tutelados, etc.
- Beneficios fiscales.
- Tarjeta de estacionamiento para personas con movilidad reducida.
- Descuentos en medios de transporte.
- Otras ayudas y servicios.

El acceso a todas estas prestaciones, subvenciones o ayudas depende en gran medida de la regulación específica que realiza cada comunidad autónoma (o, en



algunos casos, los ayuntamientos). Todas estas ayudas pueden verse por tanto limitadas por la disponibilidad de recursos en estos ámbitos².

DEPENDENCIA²

Estado de carácter permanente en que se encuentran las personas que, por razones derivadas de la edad, la enfermedad o la discapacidad, y ligadas a la falta o a la pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, precisan de la atención de otra u otras personas o ayudas importantes para realizar actividades básicas de la vida diaria o de otros apoyos para su autonomía personal.

Disponer del reconocimiento de la situación de dependencia constituye un requisito previo imprescindible para poder acceder a las prestaciones y recursos del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia, integrados dentro de los respectivos Sistemas de Servicios Sociales de las diferentes CC. AA.². Además, para el acceso a determinados recursos o prestaciones se requiere disponer de un determinado grado de dependencia reconocida. Estos requisitos varían según el tipo de prestación o servicio al que se desea acceder, así como según la normativa específica en las CC. AA.².

Se solicita a través de Los correspondientes órganos gestores de las CC. AA., Diputaciones forales y direcciones territoriales del IMSERSO competentes en cada caso².

Los EVO realizan este trámite. Tienen carácter público y han de estar constituidos por profesionales de las áreas social o sanitaria, cualificados y formados específicamente para la valoración de la situación de dependencia².

La valoración se efectúa mediante la entrevista de valoración. El objeto de la entrevista es recoger de la persona valorada y de su entorno toda la información necesaria para la aplicación del baremo con el que se establece el reconocimiento de la situación de dependencia y su grado y este puede ser revisable en caso de ser necesario. Se realiza teniendo en cuenta el informe de salud de la persona y el informe social o del entorno en el que viva.

Los grados de dependencia dividen en²:

- Grado 1. Dependencia moderada: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, al menos una vez al día, o tiene necesidades de apoyo intermitente o limitado para su autonomía personal.
- Grado 2. Dependencia grave: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria 2 o 3 veces al día, pero no requiere el apoyo permanente de un cuidador o tiene necesidades de apoyo extenso para su autonomía personal.

- Grado 3. Gran dependencia: cuando la persona necesita el apoyo indispensable y continuo de otra persona o tiene necesidades de apoyo generalizado para su autonomía personal.

IGUALDAD DE OPORTUNIDADES²

Se entiende por igualdad de oportunidades la adopción de medidas de acción positiva orientadas a evitar las desventajas de una persona con discapacidad para participar plenamente en la vida política, económica, cultural y social.

MEDIDAS CONTRA LA DISCRIMINACIÓN²

Aquellas que tengan como finalidad prevenir o corregir que una persona con discapacidad sea tratada de una manera directa o indirecta menos favorablemente que otra que no lo sea, en una situación análoga o comparable.

Medidas de acción positiva y derechos laborales de los pacientes con EM

Apoyos de carácter específico destinados a prevenir o compensar las desventajas o especiales dificultades que tienen las personas con discapacidad en la incorporación y participación plena en los ámbitos de la vida política, económica, cultural y social, atendiendo a los diferentes tipos y grados de discapacidad^{2,7}.

La Ley General de Discapacidad (LGD) establece la obligación de que todas las empresas públicas y privadas españolas con un mínimo de 50 integrantes deben garantizar que al menos el 2% de su plantilla contratada esté formada por personas con una discapacidad igual o superior al 33%. Esta cuota pretende garantizar la plena inserción laboral y el derecho al empleo de las personas con necesidades especiales^{2,7}. Además de la normativa amparada en la LGD, existen otros derechos de las personas trabajadoras con discapacidad en España:

- Adaptación del puesto de trabajo, adecuando el espacio a las necesidades especiales de la persona.
- Bonificación en la cuota a la Seguridad Social por alta inicial en el Régimen Especial de Autónomos.
- Beneficios fiscales como las deducciones del IRPF en la declaración de la renta. Prestación no contributiva para personas con un mínimo del 65% de discapacidad.
- Asesoramiento laboral especialmente destinado a la plena inserción de las personas con discapacidad en el mercado laboral. En Cataluña y Madrid existe la reserva de plazas en las convocatorias públicas de empleo y la reducción de las tasas asociadas.



Para ser beneficiario de estos derechos, es necesario acreditar el reconocimiento y grado de discapacidad a través de las administraciones públicas de cada comunidad autónoma, que expedirán el certificado^{2,3}.

Dado que la EM puede afectar al paciente en su ámbito laboral, es frecuente que este tema deba abordarse en la consulta y, entre otras preguntas, se nos plantea a menudo si el paciente debe o no comunicar que está afecto de esta enfermedad en su trabajo. Como médicos, desconocemos a menudo las implicaciones legales o laborales que esto pueda tener y además se trata de una decisión compleja e individual; por lo que, tras abordar cada caso particular identificando los síntomas que el paciente pueda presentar y puedan afectarle en el desempeño de su profesión en particular, puede ser necesario derivar a la persona con EM al trabajador social o a una organización de pacientes a fin de que le asesoren de manera más reglada sobre este tema^{7,8}.

CAPÍTULO 3.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE, CON LOS FAMILIARES Y LAS ASOCIACIONES

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE

La EM es una enfermedad crónica que debuta en gente joven, lo que implica que la relación que se establecerá entre el neurólogo y el paciente será a largo plazo y deberá ser franca y basada en la confianza mutua.

En los últimos años hemos asistido en nuestro país a un cambio en el modelo asistencial al paciente, pasando de un modelo totalmente paternalista, basado exclusivamente en la autoridad y el conocimiento del médico que imponía su opinión, a un modelo colaborativo, en el cual paciente y familia (si así lo desea este) se implican activamente en las decisiones que influyen en su enfermedad y tratamiento.

Al paciente se le proporciona, si este es su deseo, información fiable para que pueda evaluarla y, posteriormente, esta se discute con su equipo especializado, de manera que el paciente sea partícipe de una decisión compartida.

Los principios en los que debe basarse la relación entre el paciente y su equipo Sanitario son los siguientes:

- ▶ **Respeto mutuo^{5,6}**: tanto médico como paciente tienen el derecho a ser tratados por el otro con dignidad. El médico debe abstenerse de emitir opiniones no médicas o juicios de valor sobre el paciente o su comportamiento en lo que no atañe a su enfermedad.
- ▶ **Confidencialidad^{2,5,6}**: la información personal recibida por el equipo sanitario pertenece al paciente y debe salvaguardarse en su historia clínica. No puede ser transmitida a otras personas ni reproducida sin consentimiento expreso del paciente, a no ser que sea relevante para el curso de la enfermedad.
- ▶ **Consentimiento informado^{5,6,9,10}**: ningún procedimiento clínico debe realizarse sin el consentimiento del paciente. En procedimientos que supongan además un elevado riesgo potencial, además deberá informársele por escrito y con firma por parte del médico y del paciente.
- ▶ **Juicio médico independiente^{5,6}**: las decisiones del equipo sanitario deben ser tomadas con total independencia y sin verse influidas por factores personales, emocionales o de cualquier otro tipo. En caso de implicación emocional, el



profesional sanitario afecto deberá abstenerse y delegar la decisión en un colega o en el resto del equipo.

- ▶ **Ética en la investigación y ensayos clínicos^{9,10}:** no debe concebirse la investigación con el paciente sin que esta represente un potencial beneficio para el mismo. Así, no se justificarían ciertas prácticas solo en aras de incrementar el conocimiento. Asimismo, los ensayos clínicos deben cumplir las normas de buena práctica clínica establecidas por las autoridades sanitarias y la participación por parte del paciente debe ser totalmente voluntaria y ajena a cualquier tipo de coacción o manipulación.
- ▶ **Derecho a la queja^{5,6}:** todo paciente tiene derecho, siempre que lo realice de manera adecuada y educada, a exponer una queja sin que esto suponga un menoscabo en la relación médico-paciente.
- ▶ El paciente tiene derecho a solicitar una segunda opinión, ya sea con otro médico del equipo o en otro centro, siempre que siga las instrucciones establecidas para ello por cada comunidad autónoma.

RELACIÓN MÉDICO-FAMILIARES

El médico responsable del paciente debe informar a los familiares si el paciente así lo desea; en caso contrario, la voluntad del paciente siempre prevalecerá y en principio la familia no podrá ser informada. Solo en casos establecidos de la ley de situaciones de tutela, por pérdida del paciente de la capacidad de tomar decisiones, se priorizará la información al tutor^{1-3,9-11}.

RELACIÓN CON LAS ASOCIACIONES

El médico debe colaborar con las asociaciones de enfermos, pero siempre respetando el derecho del paciente a la confidencialidad y protección de datos y debe respetar la libertad del paciente a decidir si desea integrarse o no en dichas asociaciones^{5,6}.

Bibliografía

1. Moral Torres E, Caballero Martínez F, Fernández Fernández O, et al. (eds.). Libro blanco esclerosis múltiple en España 2020. Resumen ejecutivo. Madrid: Universidad Francisco de Vitoria, 2020 [Internet]. Disponible en: https://formacionmedicaufv.es/wp-content/uploads/2020/07/Libro-Blanco-EM-2020_resumen-ejecutivo.pdf
2. Esclerosis Múltiple España. Guía jurídica para la defensa de los derechos de las personas con esclerosis múltiple. Madrid: Esclerosis Múltiple España, 2012 [Internet]. Disponible en: <https://esclerosismultiple.com/publicaciones/GUIA%20JURIDICA%20PcEM.pdf>
3. Legislación española. Código Civil. Actualización marzo 2020.
4. Consejo de Europa. Convenio europeo para los derechos humanos. Luxemburgo: Tribunal Europeo de Derechos Humanos, Council of Europe, 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.echr.coe.int/documents/convention_spa.pdf
5. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007. Barcelona: Prous Science, 2007 [Internet]. Disponible en: <http://almacen-gpc.dynalias.org/webdav/publico/Guia%20Esclerosis%20Multiple%20SEN%202007.pdf>
6. Rodríguez de Antigüedad A, Moral Torres E, Mendibe Bilbao M, et al. (eds.). Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014. Madrid: Luzán 5, 2014 [Internet]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf
7. FEMCET. Los derechos laborales de las personas con discapacidad en España y Cataluña [Internet]. Disponible en: <https://femcet.com/es/los-derechos-laborales-de-las-personas-con-discapacidad-en-espana-y-cataluna/>
8. Fundación Esclerosis Múltiple. Las personas con EM y el empleo [Internet]. Disponible en: https://www.fem.es/wp-content/uploads/2019/02/GUIA_PROF_SANITARIOS-compressed.pdf
9. Gobierno de España. Ley 13/2014, de 30 de octubre, de accesibilidad. BOE n.º 281, de 20 de noviembre de 2014, páginas 94762 a 94805 [Internet]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-11992
10. Naciones Unidas. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad. 13 diciembre 2006 [Internet]. Disponible en: <https://www.ohchr.org/es/instruments-mechanisms/instruments/convention-rights-persons-disabilities>
11. Gobierno de España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE n.º 294, 6/12/2018 [Internet]. Disponible en : <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con>

Difusión patrocinada por:

