



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Autor: Sandra Talavante García

Fecha: Junio/Julio 2020

Tutor: Fernando Escrivá Pons

ÍNDICE

1. Resumen	Pág 3
2. Objetivos, material y métodos	Pág 3
3. Introducción	Pág 3
3.1 Definición	Pág 3
3.2 Epidemiología	Pág 3
3.3 Tipos de esclerosis múltiple	Pág 4
3.3.1 Esclerosis múltiple remitente recurrente	Pág 4
3.3.2 Esclerosis múltiple secundaria progresiva	Pág 4
3.3.3 Esclerosis múltiple primaria progresiva	Pág 4
3.3.4 Esclerosis múltiple progresiva recidivante	Pág 4
3.4 Sintomatología	Pág 5
3.5 Diagnóstico	Pág 5
3.6 Etiología	Pag 6
3.6.1 Origen autoinmune	Pág 6
3.6.2 Factores genéticos	Pág 6
3.6.3 Factores ambientales	Pág 6
• Vitamina D	Pág 7
• Tabaco	Pág 7
• Virus Epstein Barr	Pág 7
4. Resultados	
4.1 Inmunopatología	Pág 8
4.2 Tratamiento	Pág 10
4.2.1 Tratamiento de los brotes	Pág 10
4.2.2 Tratamiento modificador de la enfermedad	Pág 11
4.2.3 Tratamiento sintomático de la enfermedad	Pág 17
4.2.4 Tratamiento rehabilitador	Pág 18
4.2.5 Otras terapias	Pág 18
5. Conclusiones	Pág 19
6. Bibliografía	Pág 19

1. RESUMEN.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central, frecuente en edades jóvenes-adultas y con un gran impacto negativo en la calidad de vida. Se caracteriza por la presencia de brotes y una progresión de la enfermedad que conlleva al deterioro físico y psicológico. Presenta etiología desconocida, que demanda una gran investigación tanto a nivel inmunopatológico como a nivel terapéutico donde es necesario el desarrollo de tratamientos más eficaces y con un enfoque curativo de la enfermedad. Actualmente ya existen varios tratamientos comercializados que ayudan a modificar el curso de la enfermedad y otros que todavía se encuentran en periodo de investigación, basados en la terapia celular y en conseguir una remielinización que invierta el daño axonal que se produce en este tipo de patología y que todavía no tiene solución. Es una enfermedad que requiere ser tratada desde una perspectiva multidisciplinar, por ello es imprescindible la presencia de un tratamiento sintomático y rehabilitador.

2. OBJETIVOS, MATERIAL Y METODOS.

El objetivo de este trabajo es abordar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple que existe actualmente. Es importante conocer los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad para poder comprender mejor los tratamientos y favorecer la investigación sobre nuevas terapias encaminadas a controlar la actividad y los brotes de la misma. Ciertamente es que la etiología de la enfermedad es desconocida, pero es importante conocer las posibles hipótesis relacionadas.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo a partir de libros y artículos científicos recogidos en bases de datos como "PubMed" y "Google Académico".

3. INTRODUCCIÓN

3.1 DEFINICIÓN.

La **esclerosis múltiple (EM)** es una enfermedad **crónica, autoinmune y desmielinizante** del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la presencia de **inflamación** y pérdida neuronal, afectando principalmente a cerebro, médula espinal y nervios ópticos (1).

Como consecuencia de la destrucción de la **mielina**, se produce un bloqueo en la conducción de los impulsos nerviosos en los axones de las neuronas, provocando daño axonal y, con el tiempo, neurodegeneración. A medida que avanza la enfermedad, las lesiones crónicas conducen a la pérdida de mielina y axones junto con una proliferación fibrogliar, dando lugar a las denominadas placas (cicatrices) (1).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2,5 millones de personas sufren EM (2). En la mayoría de los casos, la edad de inicio se encuentra entre los 20 y 40 años, siendo más tardía en el hombre. Es extraño que se presente en personas que no se encuentren entre este rango de **edades jóvenes-adultas** (3).

La EM presenta una distribución geográfica característica. Algunos estudios indican que la prevalencia de la enfermedad es menor en zonas cercanas al Ecuador y mayor en zonas lejanas al mismo. En España, la EM es una enfermedad con una alta prevalencia donde se registran unos 40-60 casos por cada 100.000 habitantes (3). Esto se debe principalmente a una mejor asistencia, una mayor supervivencia de los pacientes y un extraordinario avance en el

desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas que permiten el diagnóstico precoz de la enfermedad, detectando así un mayor número de casos.

Se ha visto que la raza blanca tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad con respecto a otras razas (1). En cuanto a su incidencia, la EM es más frecuente en la mujer que en el hombre, estableciéndose una relación 2:1. Pero, por otro lado, el sexo masculino suele presentar una evolución de la enfermedad más rápida (4).

Es importante tener en cuenta que la EM se considera una **enfermedad multifactorial**, en la que están implicados tanto factores genéticos como factores ambientales, los cuales hay que tenerlos en cuenta a la hora de determinar la epidemiología. El *tabaquismo*, la *deficiencia de vitamina D* y la exposición al *virus Epstein Barr* son factores que aumentan el riesgo de desarrollar EM. Incluso estudios recientes, indican que el *consumo* elevado de *sodio*, y por tanto dietas ricas en sal podría estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EM (4).

3.3 TIPOS DE EM SEGÚN SU EVOLUCIÓN

Según la evolución clínica de la enfermedad, la EM puede presentarse de 4 formas diferentes (Figura 1):

- 3.3.1 **Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR o RRMS)**: es la más común, afecta al 85% de los pacientes. En el inicio de la enfermedad la persona sufre ataques o brotes con una recuperación completa. Pero a medida que avanza el proceso, estos ataques continúan y la recuperación es menor (4).
- 3.3.2 **Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP o SPMS)**: afecta al 40% de los pacientes. Presenta el mismo inicio que la EMRR, pero llega un punto en el que se produce un deterioro continuo sin ningún tipo de relación con los ataques agudos (4).
- 3.3.3 **Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP o PPMS)**: afecta al 15% de los pacientes. En este caso, no hay presencia de brotes durante el curso de la enfermedad, sino que existe un deterioro continuo desde etapas iniciales (4).
- 3.3.4 **Esclerosis múltiple progresiva-recidivante (EMPR o PRMS)**: afecta al 5% de los pacientes. Se caracteriza por un deterioro progresivo desde el inicio de la enfermedad que cursa con ataques agudos durante la misma (4).

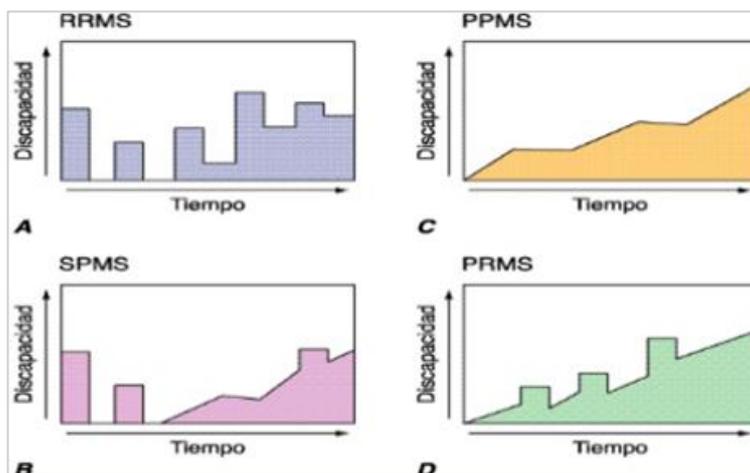


Figura 1: Tipos de EM según su evolución (4).

3.4 SINTOMATOLOGÍA

Es importante tener en cuenta que la EM se caracteriza por la presencia de ataques agudos o **brotes**, en los cuales se aprecia una exacerbación de los síntomas con una duración de más de 24 horas (5).

Las **manifestaciones clínicas** en los pacientes son muy variadas, dependen de la localización de las lesiones en el SNC. Estas manifestaciones pueden variar en la forma de presentación, la gravedad y duración de las mismas (6). Dentro de la sintomatología más frecuente, podemos encontrarla recogida en la siguiente tabla (Tabla 1) (4):

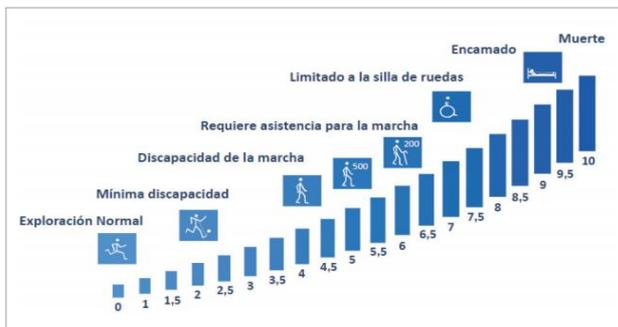
CUADRO 458-2 Síntomas iniciales de la esclerosis múltiple			
Síntoma	Porcentaje de casos	Síntoma	Porcentaje de casos
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Miocimia	1
Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: Tomado de WB Matthews et al.: *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

Tabla 1: Sintomatología asociada a EM (4).

Por lo general, la mayoría de los pacientes suele presentar *debilidad, rigidez, espasmos musculares y fatiga*, que empeoran en presencia de fiebre o exposición al calor. Es habitual la sensación de *cosquilleo, ardor*, pero también la *pérdida de la sensación, entumecimiento*. Otros tienen dificultad para mantener el *equilibrio y coordinar* a la hora de caminar. Son típicos los *problemas de visión* (visión borrosa o doble), los *problemas de vejiga* (pérdida del control o ataques de urgencia), los *problemas cognitivos* (dificultad para tomar decisiones), *problemas sexuales* y *cambios de humor* (euforia, depresión) (7).

Conforme avanza la enfermedad, el deterioro va siendo cada vez mayor, ocasionando una discapacidad que provoca un gran impacto sobre la calidad de vida de la persona relacionado con su salud física, psíquica y social. Para ello, existen métodos de evaluación que permiten aplicar **escalas** (Figura 2) y darle un valor al grado de *discapacidad, déficit y minusvalía* que presente el paciente. Dichas escalas deben ser eficaces, reproducibles, válidas y fáciles de aplicar (8).



Modificada de Kurtzke, 1983⁽¹⁾. EM: esclerosis múltiple; SF: sistemas funcionales

La escala más utilizada se denomina **EDSS** (*Expanded Disability Status Scale*) que valora la gravedad y la evolución de la enfermedad y, en base a los resultados obtenidos, permite adaptar el tratamiento a la situación del paciente (8).

Figura 2: Escala EDSS (9)

3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM es muy complicado porque no existe un método concluyente que permita demostrar que se trata de dicha patología. Por ello, es importante abordar diferentes estudios diagnósticos para confirmar la presencia de EM y estudios diagnósticos diferenciales que descarten otras posibles patologías que tengan un cuadro semejante al de la EM como, por ejemplo: neuromielitis óptica, sarcoidosis y trastornos vasculares (4).

En la siguiente tabla (Tabla 2) se recogen aquellos estudios diagnósticos utilizados para determinar la presencia de EM:

Estudios que permiten el diagnóstico	Características
Resonancia magnética (RM)	<ul style="list-style-type: none"> • A partir del número y localización de las lesiones permite determinar el pronóstico de la patología. • La actividad de la enfermedad se mide por el número y el volumen de las lesiones que captan gadolinio (Gd+) • La captación de Gd+ se produce como consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica. • El contraste por Gd+ es un marcador de inflamación. Persiste durante un mes. • Posibles lesiones hipotensas (agujeros negros) marcadoras de desmielinización irreversible. • La espectroscopia por RM cuantifica la cantidad de N-acetilspartato, relacionado con la actividad neuronal y axonal.
Potenciales evocados (PE)	<ul style="list-style-type: none"> • Permite determinar la función tanto de las vías aferentes (auditiva, visual, sensitiva) como las eferentes (motora) • No es una técnica específica que permita detectar la presencia de anomalías típicas de la EM. • Consiste en medir potenciales eléctricos del SNC consecuencia de la estimulación de los nervios periféricos.
Líquido cefalorraquídeo (LCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo: poder diferenciar la IgG sintetizada de forma intratecal de aquella que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. • Se puede determinar mediante un estudio citoquímico del LCR a través del cálculo del "Índice de IgG del LCR". • Se puede determinar a partir de la cuantificación de bandas oligoclonales (proteínas relacionadas con la inflamación) en el LCR a partir de un gel de agarosa mediante electroforesis. • El número de estas bandas aumenta conforme avanza la enfermedad.

Tabla 2: Estudios que permiten el diagnóstico en la EM (4). Elaboración propia.

3.6 ETIOLOGÍA

La **etiología** de la EM es desconocida, pero podemos decir que se trata de una enfermedad **autoinmune** y multifactorial en la que intervienen tanto **factores genéticos** como **factores ambientales** (10).

3.6.1 Origen autoinmune:

La evidencia de la participación del sistema inmunitario (SI) en la fisiopatología de la enfermedad es algo indiscutible, pero el objetivo de dicho sistema todavía no está muy claro. Se han planteado diferentes razones por las que el SI podría intervenir en la EM. (I) Posible actuación del SI tras la identificación de neuronas propias como extrañas. (II) Destrucción de neuronas enfermas por acción del SI. (III) Participación del SI como consecuencia del mimetismo molecular que se produce tras la presencia de agentes infecciosos (virus) que presentan componentes que son similares a los cerebrales (7).

3.6.2 Factores genéticos:

Existe predisposición genética en el desarrollo de la esclerosis múltiple, pero, cierto es, que todavía no están claros los genes implicados. Algunos estudios han observado en el ser humano un grupo de genes localizados en el cromosoma 6 correspondientes al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), implicado en el control de la respuesta inmunitaria. Estos genes en el ser humano se denominan antígenos del linfocito humano "HLA". Principalmente, el haplotipo HLA-DR2 (de clase II) está relacionado con un mayor riesgo de contraer EM. Este haplotipo se podría detectar en un análisis de sangre, pero no se suele llevar a cabo esta prueba como método de diagnóstico. Por otro lado, nuevos hallazgos han descubierto la posible asociación entre las variantes del gen interferón gamma, localizados en el cromosoma 12 con la susceptibilidad de desarrollar EM (11).

3.6.3 Factores ambientales:

A pesar de la implicación de los factores genéticos, investigaciones realizadas en gemelos demostraron que no existe una concordancia del 100% por lo que no podemos decir que la EM esté controlada únicamente por los genes (7). Se han determinado 3 posibles factores involucrados en la EM: la vitamina D, el tabaco, y el virus Epstein Barr.

- **Vitamina D:**

La vitamina D tiene una gran importancia por sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Se ha demostrado que existe una asociación inversa entre la vitamina D y el riesgo de desarrollar EM. Algunos estudios han identificado un elemento de respuesta a la vitamina D (ERVD) en una zona cercana a HLA-DR2. Ello abre la posibilidad de estudiar si existe una interacción entre la vitamina D y el HLA-DR2 en la regulación de la naturaleza autoinmune de la EM. Las investigaciones indican que una falta de vitamina D en el timo en etapas tempranas de la enfermedad conlleva a una mayor supervivencia de las células T y, por tanto, una mayor respuesta autoinmune frente a la mielina (12).

Por otro lado, se ha visto que la vitamina D provoca cambios epigenéticos significativos en el desarrollo de la EM. Un estudio, ha demostrado que la vitamina D inhibe el locus de *IL-17* responsable de la transcripción de citoquinas proinflamatorias mediante la modificación de histonas. Teniendo en cuenta esto, un déficit de vitamina D supondría una mayor transcripción de citoquinas proinflamatorias dando lugar a una mayor inflamación ocasionando un peor pronóstico de la enfermedad (10).

- **Tabaco:**

El hábito tabáquico está relacionado con un aumento de las lesiones cerebrales activas y un aumento en la frecuencia de recaídas (10). El hecho de fumar, supone la entrada al organismo de partículas y gases que activan mecanismos inflamatorios mediados por macrófagos y células epiteliales, los cuales liberan citoquinas. Como consecuencia de la exposición crónica al tabaco se produce un agotamiento de las células T reguladoras provocando un aumento de la inflamación, leucocitosis y un incremento de las células T CD4 y CD8. Recientemente, algunos estudios han sugerido una posible asociación entre el gen HLA-DR2 y un mayor riesgo de desarrollar EM en fumadores, así como también la asociación entre el hecho de dejar de fumar y una disminución del riesgo de alcanzar un valor de 4 ó de 6 en la escala EDSS del grado de discapacidad (13).

- **Virus Epstein Barr (EBV):**

Se ha observado que en los países en desarrollo donde predomina la mala higiene desde edades muy tempranas es típica la infección por EBV en la mayor parte de la población infantil, lo que conlleva a un menor riesgo de desarrollar EM en edades jóvenes adultas. Por el contrario, un menor número de infecciones en los primeros años de vida supone una mayor respuesta inflamatoria por parte del SI y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes (14).

Se han llevado a cabo diversos estudios sobre los mecanismos subyacentes que podrían explicar la asociación entre la infección por EBV y el riesgo de EM, aunque todavía no están claros. En dichas investigaciones se seleccionó una cohorte de adultos jóvenes que eran EBV negativos y no tenían EM. Tras varios años de seguimiento, se determinó que la infección por el EBV era un factor de riesgo en la EM, y suponía un aumento repentino de la incidencia de la enfermedad. Los resultados de dicho estudio sugieren un aumento del complejo anti-EBNA (*antígeno nuclear de Epstein Barr*) y los anticuerpos anti-EBNA-1 y presencia del virus en plasma (14).

Se han descrito tres posibles hipótesis que respaldan la evidencia epidemiológica que relaciona la infección por EBV y el riesgo de desarrollar EM (14).

- I. Posible infección de las células B por el EBV, las cuales se infiltran en el cerebro desencadenando una respuesta de linfocitos T citotóxicos y daño en el tejido.
- II. Mimetismo molecular entre el EBV y los antígenos de la mielina desencadenando la activación de linfocitos T y B junto con la producción de anticuerpos (Ac).
- III. Actuación del EBV mediante la transactivación de un retrovirus endógeno que codifica un superantígeno, que infecta a las células B autorreactivas.

La única actuación terapéutica que podría disminuir el riesgo de desarrollar EM en edades jóvenes adultas, sería el desarrollo de una vacuna capaz de conferir inmunidad frente al virus Epstein Barr. Pero dicha vacuna aún no se ha conseguido. Es importante tener en cuenta que la vacuna debe prevenir la enfermedad y no retrasarla, de lo contrario estaríamos favoreciendo la infección por EBV en edades jóvenes adultas aumentando el riesgo de desarrollar EM (14).

4. RESULTADOS.

4.1 INMUNOPATOLOGÍA

La EM se caracteriza principalmente por el daño ocasionado en la vaina de mielina y la presencia de procesos inflamatorios a nivel del tejido neuronal. La destrucción de la vaina de mielina implica la desmielinización, causando lesiones en el SNC, mayoritariamente en la sustancia blanca (15). Las células involucradas en la inmunopatología de la EM son las siguientes:

- Células dendríticas
- Células T CD4+
- Células T CD8+
- Células T reguladoras
- Células B
- Células NK
- Macrófagos y microglia

1. Las **células dendríticas** son las responsables de iniciar la respuesta inmunitaria (tanto innata como adaptativa). Se trata de células presentadoras de antígenos (APC), capaces de procesar y presentar péptidos antigénicos en su superficie en complejo con MHC de clase II estimulando a las células T CD4+ y CD8+. Es importante tener en cuenta que para que se lleve a cabo la activación de las células T se requiere de un antígeno que inicie el proceso. Las hipótesis hablan de una posible infección viral, pero los datos no son concluyentes (15).
2. Como consecuencia de la activación de las **células T específicas** de antígenos de mielina, se produce la secreción de una serie de citocinas proinflamatorias que favorecen la entrada de las células T a través de la barrera hematoencefálica (BHE) al sistema nervioso central (16). El papel de las células T cooperadoras es imprescindible en la inmunopatología de la enfermedad. Estas **células T CD4+** tras el reconocimiento del antígeno, se diferencian según el perfil de citocinas que secreten (15).

Dentro de las células T más importantes involucradas en la EM destacan las **células Th1** que secretan citocinas proinflamatorias como *IL-2*, *TNF- α* e *IFN- γ* . Dichas células se han observado con niveles muy elevados en el axón desmielinizado y en zonas lesionadas del SNC. Es importante también la presencia de **células Th17**, que secretan citocinas proinflamatorias como *IL-17A*, *IL-17F* e *IL-22*. En el caso de *IL-17A*, se han constatado altos

niveles en lesiones del SNC, en LCR y suero de pacientes. Y por último mencionar la diferenciación de las células T a **células Th2**, las cuales tienen un papel antiinflamatorio y secretan citocinas como *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-10* y *TGF-β* (15).

3. Una vez que las células T activadas atraviesan la BHE llegando al SNC, se van a encontrar de nuevo con una célula presentadora de antígeno residente en el propio SNC (microglía o macrófago) que expresa en su superficie un autoantígeno en complejo con una molécula MHC de clase II. La interacción entre el antígeno, la molécula de MHC de clase II y el receptor TCR del linfocito T implica de nuevo la activación de las células T (16).

Es importante tener en cuenta que el **autoantígeno** aún no está claro, sigue siendo un factor desconocido. Incluso, algunos estudios han postulado que puede existir más de un autoantígeno que desencadene la respuesta autoinmune, llegando a dudar de si el antígeno que inicia la autoinmunidad es el mismo que la continúa dentro del SNC. Aquí, los posibles autoantígenos implicados a nivel del SNC son: proteína básica de la mielina (MBP), glucoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG) o proteína proteolípida (PLP) (17).

4. Las células T autorreactivadas en el SNC se diferencian en células efectoras Th1 y Th17, productoras de citocinas proinflamatorias que actuarán sobre células residentes del SNC desencadenando neuroinflamación. Estas células son los macrófagos y la microglía, que favorecen la infiltración al SNC de células CD4+, CD8+ y células B (15).

Los **macrófagos** son muy importantes en la patogénesis de la esclerosis múltiple, ya que se encuentran presentes en lesiones tempranas. Se dividen en dos subtipos, M1 y M2. Los macrófagos M1 son inducidos por la presencia de *IFN-γ* (producidos por las células Th1) y secretan citocinas inflamatorias e *iNOS* (óxido nítrico sintetasa inducible). Los macrófagos M2 son inducidos por la presencia de *IL-10* (producida por las células Th2) y secretan citocinas antiinflamatorias (15).

En cuanto a la **microglía**, presenta dos subtipos M1 y M2, y se ha observado en lesiones cerebrales la existencia de un fenotipo intermedio M1/M2. La microglía M1 tiene un efecto proinflamatorio, mientras que la microglía M2 tiene un efecto antiinflamatorio (15).

5. En este proceso autoinmune, también es importante la participación de las **células B** ya que se ha podido observar la presencia de las mismas en pacientes con esclerosis múltiple tras la observación de bandas oligoclonales en el LCR. Los linfocitos B pueden actuar como células presentadoras de antígenos activando a las células T, pero, además, también son células productoras de citocinas y anticuerpos. Estos últimos facilitan la desmielinización a partir de mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediados por las **células natural killer (NK)**, las cuales son capaces de reconocer el complejo Ag-Ac, promoviendo la lisis. Tras la activación de las células NK, se produce la secreción de citocinas mayoritariamente antiinflamatorias con el propósito de estimular a las células T cooperadoras en su diferenciación a células efectoras Th2 e inhibiendo las respuestas Th1, Th17 y CD8+ en el SNC (15).

6. En la EM se han detectado unos niveles muy elevados de **células T CD8+** (o células T citotóxicas) en tejido nervioso y LCR. La función de estas células se basa en la muerte

neuronal y citotoxicidad directa contra oligodendrocitos. Además, son capaces de producir citocinas como IL-17 con carácter proinflamatorio (18).

Cierto es que las células CD8+ tienen un papel protector en la respuesta inmunitaria ya que modulan la producción de citocinas proinflamatorias a través de la secreción de *IL-10* con efectos antiinflamatorios. Por otro lado, inhibe células presentadoras de antígenos y tiene una citotoxicidad directa sobre células T CD4+ autorreactivas. En enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, el número de células y la funcionalidad de las mismas se encuentra disminuido a nivel periférico y potenciado en zonas lesionadas del SNC (18).

7. Y, para terminar con esta lista de posibles células involucradas en la patología de la esclerosis múltiple, es imprescindible el papel que desempeñan las **células T reguladoras**. Se trata de un subtipo de células T CD4+ cuya función principal es prevenir la autoinmunidad. Se ha visto que en pacientes con EM su función se encuentra deteriorada y que, hipotéticamente, podría ser una causa directa de la esclerosis múltiple, aunque para ello sería necesario descartar que ocurra en otras posibles enfermedades autoinmunes, por lo que todavía sigue habiendo muchos interrogantes por resolver (15).

4.2 TRATAMIENTO

Es importante tener en cuenta que, en enfermedades autoinmunes como la EM donde las causas todavía no se conocen en su totalidad, la terapia implique el desarrollo de tratamientos poco eficaces a nivel curativo. Se han estudiado diversos con el fin de al menos poder modificar el curso de la enfermedad y disminuir el número de brotes. Por otro lado, es necesario tener presente que además de un tratamiento modificador se requieren otros que se centren en los síntomas y los brotes agudos, de modo que permitan sobrellevar mejor la enfermedad, así como también una rehabilitación que disminuya la discapacidad y aumente la calidad de vida.

4.2.1 Tratamiento de los brotes o episodios desmielinizantes iniciales.

Por norma general, los pacientes que presentan brotes son tratados con **metilprednisolona**, un glucocorticoide sintético caracterizado por su capacidad para acortar la duración de los brotes y su intensidad. La dosis habitual administrada es de 1 gramo/día por vía intravenosa (i.v.) durante 3-5 días, mediante perfusión o inyección, seguida o no de un ciclo de prednisolona por vía oral (v.o.). Se han obtenido beneficios a corto plazo pero se desconoce su eficacia a largo plazo (5).

Los corticoesteroides destacan por sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Tienen la capacidad de disminuir la expresión de moléculas de adhesión, inhibir la secreción de enzimas proteolíticas, la liberación de IgG, proteínas del complemento, citocinas proinflamatorias (Th1) y óxido nítrico (NO). Además, son capaces de inhibir la presentación de antígenos a los linfocitos T (presentes en la inmunopatología de la enfermedad) evitando la activación de los mismos (5).

Ante la posibilidad de problemas tras la administración i.v., el tratamiento puede ser reemplazado por metilprednisolona v.o. a una dosis equivalente o sustituido por la administración de la **hormona adrenocorticotropa** (ACTH) por vía intramuscular (i.m) (4).

En ciertas situaciones en las cuales los pacientes presenten formas progresivas de la enfermedad y no respondan a glucocorticoides, se les puede ofrecer como tratamiento la **plasmaféresis** o recambio plasmático. A pesar de que no existen evidencias de su eficacia, las mejoras observadas apoyan la existencia de autoanticuerpos en la esclerosis múltiple que justifican su uso (19).

4.2.2 Tratamiento modificador de la enfermedad (TME).

La finalidad de estos tratamientos es modificar el curso de la enfermedad. Estudios realizados en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) han demostrado que este tipo de tratamientos reducen las lesiones detectadas por resonancia magnética, disminuyen la tasa de recaídas y ayudan a estabilizar o incluso retrasar la discapacidad asociada a la enfermedad (15).

El TME está constituido por distintos tipos de principios activos, caracterizados por un mecanismo de acción diferente pero con un objetivo común: alterar el sistema inmunitario presente en la inmunopatología de la EM. Antiguamente, estos TME estaban constituidos por medicamentos de administración exclusivamente subcutánea o intramuscular, pero con el tiempo se han ido desarrollando terapias orales o intravenosas (15). A continuación, se muestran los tratamientos más utilizados indicados para la EMRR y que forman parte del TME (Tabla 3):

TME (vía de administración)	Principio activo	Nombre comercial
TME inyectable intramuscular	Interferón beta 1-a (IFN-β 1-a)	Avonex®
TME inyectable subcutáneo	Interferón beta 1-a (IFN-β 1-a)	Rebif®
	Peginterferón beta 1-a	Plegridy®
	Interferón beta 1-b (IFN-β 1-b)	Extavia®
	Interferón beta 1-b (IFN-β 1-b)	Betaferon®
	Acetato de glatirámico	Copaxone®
TME oral	Dimetilfumarato	Tecfidera®
	Fingolimod	Gilenya®
	Teriflunomida	Aubagio®
	Cladribina	Mavenclad®
TME intravenoso	Natalizumab	Tysabri®
	Alemtuzumab	Lemtrada®
	Ocrelizumab	Ocrevus®

Tabla 3: Tratamientos indicados para la EMRR. Elaboración propia.

Familia de los interferones (IFN):

Los interferones son proteínas naturales producidas ante la presencia de una infección vírica o inductores biológicos, por células B, células T, células NK, macrófagos y fibroblastos. Destacan por su actividad antivírica, antiproliferativa e inmunomoduladora (20).

Se han desarrollado tratamientos a partir del IFN-β tipo 1, el cual presenta un mecanismo de acción todavía desconocido en la EM pero con el que se han observado resultados positivos en cuanto al número de recaídas y la gravedad de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que la EM es una enfermedad de etiología autoinmune, es importante destacar el efecto inmunomodulador del IFN-β tipo 1, el cual es capaz de regular la expresión de citocinas tanto inflamatorias como antiinflamatorias a nivel del cerebro y reducir la inflamación tras provocar un descenso del paso de células a través de la BHE (15). Actualmente hay 5 productos autorizados con IFN-β 1 como principio activo: Avonex®, Rebif®, Plegridy®, Extavia® y Betaferon®.

- **Avonex® (IFN-β 1-a)** 

Avonex® está indicado para pacientes con EM remitente que hayan presentado varias recaídas en los últimos años o hayan tenido un solo acontecimiento desmielinizante acompañado de un proceso inflamatorio activo. Tiene como principio activo el **IFN-β 1-a**, que mediante su unión a receptores específicos de las células es capaz de desencadenar una serie de fenómenos intracelulares que favorecen la expresión de productos y marcadores genéticos que podrían estar implicados en su mecanismo de acción (20).

Antes de iniciar el tratamiento con Avonex®, es importante descartar aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo/excipientes o bien depresión severa activa/ideación suicida, ya que el principio activo se asocia con un mayor riesgo de los mismos. Previamente al tratamiento, es fundamental realizar un recuento leucocitario completo y diferencial, un recuento de plaquetas, química sanguínea y pruebas de función hepática. Durante la terapia, es imprescindible la monitorización del tratamiento mediante la vigilancia de síntomas de lesión hepática o renal, mielosupresión grave, signos de depresión, manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica o enfermedades cardíacas (ya que podrían empeorar tras la aparición de síntomas pseudogripales). También es vital la realización de pruebas de laboratorio de forma periódica. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: *síntomas pseudogripales, cefalea, escalofríos, fiebre y sudoración*. Estudios han demostrado que Avonex® puede utilizarse durante el embarazo y la lactancia (20).

- **Rebif® (IFN-β 1-a)** 

Rebif® está indicado para pacientes con EM remitente que hayan experimentado varias recaídas en los últimos años. En caso de que el paciente no tolere bien la dosis, se inicia el tratamiento con una dosis menor. Tiene como principio activo el **IFN-β 1-a**, por lo que presenta el mismo efecto biológico que Avonex® (21).

Antes de iniciar el tratamiento con Rebif®, es necesario descartar a pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo/excipientes o bien que tengan una depresión severa activa/ideación suicida. Es muy importante revisar los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) para detectar posible disfunción hepática y comprobar la función tiroidea. Durante el tratamiento, es fundamental la vigilancia de enfermedades cardíacas, síntomas de alteración hepática o renal, mielosupresión grave y manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, así como también la revisión del procedimiento de autoadministración del paciente. Por otro lado, serán necesarias las pruebas de laboratorio al inicio y a los 6 y 12 meses tanto de los niveles de ALT, como de la función tiroidea, además de recuentos celulares periódicos, fórmula leucocitaria y plaquetas. Con respecto a las reacciones adversas más frecuentes encontramos: *neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, elevación de las transaminasas, cefalea, inflamación y reacción en la zona de inyección y síntomas pseudogripales*. Estudios han demostrado que Rebif® puede utilizarse durante el embarazo y la lactancia (21).

- **Plegrydi® (PegIFN-β 1-a)** 

Plegrydi® está indicado para el tratamiento de la EMRR. Tiene como principio activo **IFN-β 1-a** conjugado con una molécula de **metoxipolietilenglicol** que le permite estar activo durante

más tiempo. Presenta las propiedades farmacodinámicas propias de IFN- β 1 desarrolladas anteriormente y el mismo efecto biológico que Avonex[®] y Rebif[®].

Antes de iniciar el tratamiento, es conveniente descartar a los pacientes con hipersensibilidad o depresión/ideación suicida, ya que están contraindicados. De forma previa también se requieren pruebas de función tiroidea y hepática, recuentos leucocitarios y plaquetarios y detección de parámetros bioquímicos en sangre. Durante el tratamiento, es necesario la vigilancia de signos de depresión/ideación suicida, signos de lesión hepática o renal, y comprobar la función cardíaca. Por otra parte, son vitales las pruebas de función tiroidea y renal, recuentos leucocitarios y plaquetarios, frotis sanguíneo y comprobación de los parámetros bioquímicos en sangre. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes destacan: *síntomas pseudogripales, reacciones en el lugar de inyección, pirexia, escalofríos, cefalea, mialgia, artralgia y astenia*. Estudios han demostrado que Plegydi[®] puede ser utilizado durante el embarazo y la lactancia (20).

- **Betaferon[®] (IFN- β 1-b) y Extavia (IFN- β 1-b)** 

Tanto Betaferon[®] como Extavia[®] están indicados para el tratamiento de pacientes que presentan un único episodio desmielinizante con proceso inflamatorio activo, pacientes con EMRR con varias recaídas en los últimos años o pacientes con EMSP con enfermedad activa (presencia de brotes) (20,22). Tiene como principio activo **IFN- β 1-b recombinante**, cuyo efecto biológico es el mismo que el de los medicamentos anteriores y se caracteriza por favorecer la degradación de IFN- γ .

Antes de iniciar el tratamiento, es importante descartar pacientes con hipersensibilidad, depresión/ideación suicida o hepatopatía descompensada. Se requieren pruebas de función tiroidea y hepática, recuentos hemáticos completos con fórmula leucocitaria, recuentos plaquetarios y detección de parámetros bioquímicos en sangre. Durante el tratamiento, es esencial la vigilancia de pacientes con gammapatía monoclonal, presencia de síntomas de depresión/ideación suicida, convulsiones o tratamiento concomitante anticonvulsivante, síntomas de daño renal, hepático, función cardíaca y posible reacción alérgica al látex. También se precisan pruebas de laboratorio de la función tiroidea y hepática, recuentos hemáticos completos, detección de parámetros bioquímicos y pruebas complementarias en caso de clínica compatible con microangiopatía trombótica. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se encuentra la *artralgia*. Estudios han demostrado que Betaferon[®] y Extavia[®] se pueden utilizar durante la lactancia y en el embarazo en aquellos casos clínicamente indicados (20,22).

- **Copaxone[®] (Acetato de glatirámico)** 

Copaxone[®] es apropiado para el tratamiento de formas recurrentes de la enfermedad, con una eficacia similar al IFN- β (23). Tiene como principio activo **acetato de glatirámico**, un péptido sintético constituido por 4 aminoácidos, con una estructura similar a la proteína básica de mielina "MBP" (posible autoantígeno partícipe en la inmunopatología) que compete por su unión a la molécula de MHC de clase II. Copaxone[®] es capaz de alterar el equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, desvía las células *Th1* a *Th2*, inhibe la actividad de las células T capaces de atravesar la BHE y activa las células T reguladoras. El resultado del efecto inmunomodulador se observa tras una reducción en la tasa de recaídas y en la gravedad de la enfermedad (15).

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario descartar aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo/excipientes. Durante el tratamiento, es esencial un control y seguimiento en los pacientes con alteraciones cardíacas y vigilar la función renal en pacientes que presenten insuficiencia renal. En cuanto a sus reacciones adversas más frecuentes encontramos: *infecciones, gripe, ansiedad, depresión, vasodilatación, disnea, náuseas, rash, artralgia, astenia, dolor de cabeza, de espalda* y posible *dolor y reacciones* en el lugar de *inyección*. Por otro lado, en relación con el embarazo y la lactancia, por precaución se suele evitar su uso durante estos periodos por posible riesgo para la madre y el lactante. Ciertamente es que en caso de que los beneficios superen los riesgos se procederá a su uso con prudencia y controlando posibles problemas que puedan aparecer (23).

- **Tecfidera® (dimetilfumarato)** 

Tecfidera® está indicado para el tratamiento de la EMRR (24). Tiene como principio activo **dimetilfumarato**, cuyo mecanismo de acción no se conoce en su totalidad. Se trata de un éster metílico del ácido fumárico con acción inmunomoduladora que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) “Nrf2” induciendo la transcripción de proteínas antioxidantes protectoras del daño oxidativo e inflamación. También es capaz de disminuir la migración de células inflamatorias a través de la BHE. El resultado de dichas acciones supone una disminución en la tasa de recaídas y un retraso en la progresión de la discapacidad (15).

Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental descartar a los pacientes con hipersensibilidad al principio activo/excipiente. Además, se necesitan realizar de forma previa pruebas de función hepática y renal, un hemograma completo y tener una resonancia magnética basal como referencia. Durante el tratamiento, es vital la monitorización a partir de hemogramas y pruebas de función renal cada cierto periodo de tiempo, el control de los niveles de transaminasas y bilirrubina en caso de clínica relacionada con daño hepático y considerar una resonancia magnética para el control de pacientes con riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva. Con respecto a las reacciones adversas más frecuentes se recogen: *rubefacción*, trastornos gastrointestinales como *diarrea, náuseas, dolor abdominal* y detección de *cetonas* en *orina*. Por precaución no se suele utilizar durante el embarazo y la lactancia, salvo cuando el beneficio de su administración supera los riesgos (24).

- **Gilenya® (fingolimod)** 

Gilenya® está indicado para pacientes con EMRR muy activa, pacientes con una evolución rápida o que continúan con una actividad muy elevada tras haber completado un tratamiento con otro TME. Tiene como principio activo **fingolimod**, un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato que se encuentra en la superficie de linfocitos y células del SNC. Es capaz de bloquear la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos promoviendo una redistribución de los mismos y por consiguiente, una disminución de la infiltración (25). El resultado de estas acciones supone una reducción de la intensidad de la enfermedad y de la tasa de recaídas (4).

Antes de iniciar el tratamiento es importante excluir aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo/excipientes, síndrome de inmunodeficiencia, insuficiencia hepática grave, alteraciones cardíacas, procesos cancerígenos activos, riesgo elevado de infecciones, así como también evitar su administración a mujeres embarazadas por el posible riesgo en el feto. Es vital el recuento sanguíneo, la determinación de los niveles de

transaminasas y bilirrubina, un control de la presión arterial, electrocardiograma, descartar lesiones en la piel y recomendar la vacunación frente al virus varicela Zóster. Antes de administrar la primera dosis y en las siguientes 6 horas es fundamental vigilar tanto la presión arterial como la frecuencia cardíaca, realizar un electrocardiograma y observar posibles síntomas de bradicardia. Durante el tratamiento se requiere de un examen oftalmológico, recuento sanguíneo completo, comprobación de transaminasas, síntomas de infección y lesiones en la piel. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: *gripe, sinusitis, tos, diarrea, dolor de espalda* y elevación de *enzimas hepáticas*. Durante los periodos de lactancia y embarazo, el tratamiento con Gilenya® debe ser interrumpido (25).

- **Aubagio® (teriflunomida)** 

Aubagio® está indicado en el tratamiento de la EMRR (26). Tiene como principio activo **teriflunomida**, un inmunosupresor selectivo con propiedades antiinflamatorias que inhibe la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa, imprescindible en la síntesis de *ново* de la pirimidina. Como consecuencia de su acción, se ve afectada la proliferación de células T y B, donde tales efectos se han visto reflejados en una disminución en la tasa de recaídas, en el número de lesiones y en la progresión de la enfermedad (15).

Antes de iniciar el tratamiento, se deben excluir aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo/excipientes, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, inmunodeficiencia grave, infección grave, hipoproteinemia grave, o que presenten deterioro de la médula osea, anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas. Son fundamentales tanto al inicio como durante el tratamiento los controles de presión arterial, niveles de transaminasas, recuento sanguíneo completo y se recomienda tener una resonancia magnética como referencia. Con respecto a las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: *cefalea, diarrea, náuseas, ALT elevada y alopecia*. En cuanto a los periodos de gestación y lactancia, Aubagio® está totalmente contraindicado tras haberse observado en algunos estudios un impacto tóxico así como niveles elevados en la leche materna (26).

- **Mavenclad® (cladribina)** 

Mavenclad® está indicado para el tratamiento de la EM recurrente muy activa clínicamente definida. Tiene como principio activo **cladribina**, un profármaco análogo del nucleósido desoxiadenosina con una estructura modificada que evita su degradación por la enzima adenosina desaminasa, por lo que aumenta el tiempo de residencia intracelular. Este profármaco tras sufrir un proceso de fosforilación por acción de la desoxicitidina quinasa en el citoplasma y por la desoxiguanosina quinasa en la mitocondria, da lugar a la forma activa (trifosfato) que se encarga de inducir la apoptosis mediante su acción sobre la síntesis del DNA y la función mitocondrial. El mecanismo por el que ejerce sus efectos todavía no está claro, pero lo más probable es que actúe principalmente sobre células B y T, frenando la aparición de eventos inmunitarios característicos de la EM. Como resultado de todos sus efectos, los estudios han demostrado una disminución en la tasa anual de brotes, lesiones activas en RM y un menor riesgo de progresión de la enfermedad (20).

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario descartar a los pacientes con hipersensibilidad al principio activo/excipientes, VIH, tuberculosis y hepatitis activa o latente, inmunocomprometidos, pacientes con neoplasia maligna activa o con insuficiencia renal

moderada o grave, y mujeres gestantes o lactantes. Es importante realizar un recuento de linfocitos el cual debe ser normal antes de comenzar el tratamiento, descartar infecciones, realizar un screening de anticuerpos frente al virus herpes Zóster y tener una RM como referencia. Durante el tratamiento es imprescindible continuar con los recuentos de linfocitos y vigilar posibles signos y síntomas de infecciones. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se encuentra: *linfopenia*, *herpes oral*, *herpes Zóster* en dermatomas. En cuanto al embarazo y la lactancia, Mavenciad opina que está totalmente contraindicado por posibles malformaciones congénitas y reacciones adversas en los lactantes (20).

- **Tysabri® (natalizumab)** 

Tysabri® está indicado para pacientes con EMRR muy activa o que presenta una evolución rápida con aparición de brotes y lesiones en la RM craneal y para pacientes que continúan con una actividad de la enfermedad elevada tras completar el tratamiento con otro TME (20). Tiene como principio activo **natalizumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad inmunosupresora selectiva contra la integrina $\alpha 4\beta 1$ localizada en la superficie de linfocitos, macrófagos y células dendríticas (15). Es capaz de bloquear la interacción entre la integrina y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), impidiendo la migración de los linfocitos al SNC. Esto supone una reducción de la inflamación, del número de lesiones y de la tasa de recaídas (20).

Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental descartar aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo/excipientes, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), inmunodeprimidos, neoplasia maligna activa o que ya estén siendo tratados con otros TME. Se recomienda de forma previa realizar un hemograma completo para comprobar que se han resuelto los efectos inmunitarios del tratamiento anterior y la determinación de anticuerpos contra el virus de John Cunningham (VJC), ya que natalizumab está contraindicado en aquellos pacientes que desarrollen LMP causada por VJC. Durante el tratamiento, es esencial la monitorización de signos y síntomas de LMP, infecciones oportunistas y función hepática. Se requiere de pruebas de RM en caso de riesgo de LMP y pruebas de detección de anticuerpos anti-natalizumab desarrollados por el paciente. Con relación a las reacciones adversas más frecuentes, aparecen *náuseas*, *mareos*, *urticaria* y *temblores* asociados a la perfusión. En situación de embarazo y lactancia, el tratamiento con Tysabri® debe interrumpirse (20).

- **Lemtrada® (alemtuzumab)** 

Lemtrada® está indicado para el tratamiento de pacientes con EMRR muy activa, con un curso de la enfermedad muy acelerado que promueve la aparición de EMRR grave o para pacientes que ya han recibido un tratamiento completo con otro TME. Tiene como principio activo **alemtuzumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado con acción inmunosupresora selectiva frente a la glicoproteína de superficie celular CD52 localizada en células B, T, NK y macrófagos. La unión a CD52, promueve la muerte celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento, ocasionando una disminución en la cantidad de linfocitos T y B circulantes dando como resultado un menor número brotes y un retraso en la evolución de la enfermedad (27).

Antes de iniciar el tratamiento, es preciso descartar aquellos pacientes con hipersensibilidad al principio activo/excipientes o con infección por VIH. Se necesita realizar de forma previa un

recuento sanguíneo completo, determinación de creatinina en sangre, un análisis de orina, comprobación de la función tiroidea y una resonancia magnética como referencia. Durante el tratamiento, se deben realizar dichas pruebas de laboratorio hasta los 48 meses siguientes al último ciclo para controlar síntomas tempranos de enfermedad autoinmune y se realizarán pruebas adicionales en caso de signos clínicos de nefropatía o disfunción del tiroides. Con respecto a las reacciones adversas más frecuentes destacan: *linfopenia, leucopenia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, infecciones del tracto respiratorio superior y tracto urinario, herpes y reacciones asociadas a perfusión*. En cuanto al embarazo, tras los estudios realizados se ha indicado que el tratamiento con Lemtrada® solo continuará si los beneficios justifican los riesgos. En el caso de la lactancia, debe interrumpirse el tratamiento (27).

- **Ocrevus® (ocrelizumab)** 

Ocrevus® está indicado para aquellos pacientes con EM remitente activa con una clínica definida o pacientes con EMPP en estadios tempranos que presentan una gran actividad de la enfermedad. Tiene como principio activo **ocrelizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado con acción inmunosupresora selectiva contra el antígeno de superficie celular CD20 localizado en linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y de memoria. En la EM se desconoce todavía cuales son los mecanismos por los cuales ejerce sus efectos pero se cree que se deben a una citotoxicidad dependiente de anticuerpos o dependiente de complemento así como también de procesos apoptóticos que causan una disminución de la cantidad de células B. Como resultado de dichos efectos se aprecia una disminución en las recaídas, así como también de la actividad y progresión de la enfermedad (28).

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario excluir a los pacientes que presenten hipersensibilidad del principio activo/excipientes, pacientes inmunocomprometidos graves, con infecciones activas o que presentan neoplasia maligna activa. En cuanto a las pruebas de laboratorio es necesario descartar una posible infección por el virus de la hepatitis B, verificar el estado inmunológico del paciente y tener una resonancia magnética como referencia. Es importante premedicar antes de la infusión para evitar reacciones asociadas a la perfusión. Durante el tratamiento, es fundamental la monitorización de síntomas asociados a perfusión o a hipersensibilidad. Después del tratamiento, se recomienda vigilar también una posible aparición de síntomas asociados a perfusión o a LMP. En caso de este última se precisa de resonancia magnética y prueba LCR de DNA del virus John Cunningham. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: *gripe, infecciones respiratorias, nasofaringitis*, reacciones asociadas a perfusión (*erupción cutánea, urticaria, eritema, rubor, fatiga, cefalea...*). Durante el embarazo se recomienda evitar su uso a menos que el beneficio sea superior al riesgo. En el caso de la lactancia, los estudios en humanos no han determinado si Ocrevus® se excreta por la leche materna aunque en animales se ha demostrado que sí (28).

4.2.3 Tratamiento sintomático de la enfermedad.

Enfermedades tan complejas como la EM exigen además, un tratamiento sintomático que evite un posible empeoramiento de la enfermedad y, por lo tanto, un impacto negativo sobre la calidad de vida. Los pacientes que presentan *ataxia* o *temblor* se pueden tratar con **clonazepam, propranolol** e **isoniazida** (4). En caso de *fatiga*, a nivel farmacológico se utiliza **amantadina, modafilino** y **metilfenidato**, y por otro lado, se recomienda controlar la temperatura del ambiente e **hidroterapia** para evitar que la fatiga empeore como consecuencia del calor (8). Ante la presencia de *dolor*, se suele tratar con antidepresivos

tricíclicos como **amitriptilina**, **nortriptilina** y anticonvulsivos como **carbamazepina** y **gabapentina**. Si aparece *disfunción vesical*, se trata con fármacos de acción **anticolinérgica** que disminuyen la hiperreflexia del detrusor. Si el paciente presenta *síntomas depresivos* puede tratarse con inhibidores de la recaptación de serotonina como la **fluoxetina** y **sertralina**, antidepresivos tricíclicos como **amitriptilina** o no tricíclicos como la **venlafaxina**.

En caso de *espasticidad*, se trata con **baclofeno**, **diazepam** y **dantroleno** (4). Sin embargo, hoy en día se han desarrollado nuevas terapias para hacer frente a esta alteración con resultados positivos a partir del uso de cannabinoides (CB). Un ejemplo de ello es Sativex®, una combinación de tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), administrado por vía oral a partir de una solución para pulverización bucal. Está indicado para pacientes con una espasticidad moderada o grave que no mejoran tras haber sido tratado con antiespásticos (29). En el caso del **THC**, se define como agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, con una mayor afinidad a CB1, dando lugar a un efecto antiespástico y psicotrópico. Por otro lado, el **CBD** es antagonista de la actividad psicotrópica y presenta un sinergismo con THC en la actividad antiinflamatoria. El resultado de dichas acciones consiste en una disminución en la rigidez y una mejora de la función motora. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes se recogen *mareos* y *fatiga*. Los efectos a nivel del SNC se observan en muy baja frecuencia y no se ha observado tolerancia, ni síndrome de abstinencia ni tampoco conducta de abuso (30). Sativex® está contraindicado durante la lactancia, y en caso de embarazo solo puede utilizarse si los beneficios superan a los riesgos (29).

4.2.4 Tratamiento rehabilitador.

La rehabilitación está orientada como tratamiento complementario a la terapia farmacológica. Ciertamente, que al tratarse de una enfermedad progresiva, el número de lesiones a medida que avanza la enfermedad es mayor, y esto supone un aumento de la discapacidad, déficit y minusvalía.

El objetivo del tratamiento rehabilitador es ofrecer al paciente de manera individualizada una terapia acorde a sus necesidades, con el fin de prevenir déficits secundarios, entrenar nuevas habilidades, compensar con ayudas técnicas que no se puedan reeducar, instruir al cuidador para que ayude a mantener la autonomía del enfermo, modificar el entorno social y laboral, e incluso implantar técnicas psicológicas de educación. Es muy complicado demostrar la eficacia de una buena rehabilitación ya que la EM presenta una discapacidad multifactorial, pero se está intentando llevar a cabo mediante escalas de evaluación. Los estudios realizados han demostrado que el tratamiento rehabilitador aporta una mejora en la discapacidad y en la calidad de vida y, en definitiva, es de gran utilidad para el paciente que lo necesite (8).

4.2.5 Otras terapias.

Actualmente, se están desarrollando investigaciones basadas en la **terapia celular** con el propósito de frenar la progresión de la enfermedad y/o promover la reparación del daño sobre el SNC. Este tipo de terapia todavía es experimental y no se tiene claro la ventaja que aportaría en comparación con los TME ya disponibles en la EM, pero se cree que podría ser de gran utilidad para las formas más progresivas de la enfermedad en pacientes que no han mejorado con otros tratamientos. Algunos estudios basados en la terapia celular como la inmunoblación seguida del trasplante de células madre hematopoyéticas se han desarrollado con el propósito de propiciar un agotamiento de linfocitos autorreactivos, eliminando la autoinmunidad que participa en el daño y conseguir un incremento de la función inmune

reguladora. El problema de este tipo de terapia es que todavía queda por demostrar su eficacia y seguridad en la EM.

Otros estudios se basan en la terapia celular endógena que incluye células madre mesenquimales con mecanismos de acción paracrinos, los cuales se ha visto que mejoran los procesos patológicos causantes del daño tisular en la EM. Se desconoce cuanto tiempo permanecen en el cerebro las células mesenquimales tras el trasplante y tampoco se conoce la dosis óptima para obtener resultados favorables; incluso algunos estudios sugieren que este tipo de trasplante podría no ser apropiado.

Por otro lado, también se han desarrollado estrategias de remielinización basadas en células progenitoras de oligodendrocitos (OPC) y células madres pluripotentes inducidas (iPSC). Las principales preocupaciones ante este tipo de terapia es que la fuente de obtención de las células progenitoras de oligodendrocitos es el tejido fetal y, por tanto, el número de células es limitado. Además, existe la posibilidad de que estas células progenitoras no sean capaces de desplazarse al SNC en cuyo caso requeriría una inyección directa en la zona lesionada. Algunos estudios sugieren que la inadecuada remielinización no es consecuencia de una falta de OPC, sino de la falta de factores que la favorezcan, de factores inhibitorios de la lesión y de la incapacidad por parte de los axones de ayudar en ese proceso.

Con el objetivo de promover terapias farmacológicas promotoras de remielinización de una forma rápida sin tener que volver a pasar por estudios preclínicos y ensayos de seguridad/eficacia, se consideró la idea de utilizar medicamentos preexistentes con capacidad remielinizante (31).

5. CONCLUSIÓN.

Actualmente, existe un gran número de iniciativas basadas en la investigación de la esclerosis múltiple con el propósito de desarrollar nuevos tratamientos que reviertan los daños y detengan el curso de la enfermedad. Cierto es que hoy en día solo existen tratamientos modificadores de la enfermedad cuyos efectos terapéuticos no se conocen en su totalidad, debido a la falta de información sobre la fisiopatología de la enfermedad. El hecho de que sigan existiendo muchas lagunas sobre su etiología supone que se ignoren las razones reales por la que se desencadena la enfermedad y sin el conocimiento de las mismas es difícil la investigación y el progreso sobre nuevas terapias.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Juan Carlos Alcorcón R, Rivera-Navarro J, Benito-León J, Morales-González J, Gedma grupo. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes [Internet]. pdfs.semanticscholar.org. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/79b9/19a903542796ed34986caf5971cf1ad047fc.pdf>
2. Apostolopoulos V, Katsara M. Medicinal Chemistry Editorial Multiple Sclerosis: pathogenesis and therapeutics [Internet]. vuir.vu.edu.au. [cited 2020 Apr 9]. Available from: http://vuir.vu.edu.au/37078/1/Ep37078_Editorial_-_1.pdf
3. Avances en Esclerosis Múltiple | Merck con la EM [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.conlaem.es/>

4. Fauci A, Kasper D, Braunwald E. Harrison. Principios de medicina interna. Volumen II . 2009;
5. De Andrés C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. sid.usal.es [Internet]. [cited 2020 Apr 9]; Available from: https://sid.usal.es/idocs/F8/ART12575/interes_de_los_brotes.pdf
6. Lilia N-O, Sergio S-S. Esclerosis múltiple [Internet]. Vol. 8, Rev Mex Neuroci. 2007 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2014/06/Nm071-10.pdf>
7. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm#top
8. Terré-Boliart R, Neurol FO-L-R, 2007 undefined. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple [Internet]. sid.usal.es. 2007 [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://sid.usal.es/idocs/F8/ART9789/tratamiento_rehabilitador.pdf
9. escala edss - Búsqueda de Google [Internet]. [cited 2020 Apr 21]. Available from: https://www.google.es/search?q=escala+edss&sxsrf=ALeKk02B1WAooTI5Po7UQaylFE8g8dW05Q:1587494073365&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=BUZXDwDqnITN9M%253A%252CJ-gmYamxRcfs_M%252C_&vet=1&usg=AI4_-kSxrWpqESrIrmEn_aHBbBf772gY6Q&sa=X&ved=2ahUKEwjOq82ilProAhUN5uAKHYqHCJEQ9QEwBXoECAoQHA#imgsrc=cHT_ITMalTcozM
10. Iridoy Zulet M, Pulido Fontes L, Ayuso Blanco T, Lacruz Bescos F, Mendioroz Iriarte M. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. Vol. 32, Neurología. Spanish Society of Neurology; 2017. p. 463–8.
11. Ben-Zacharia A. A review View project [Internet]. researchgate.net. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/254107033>
12. méxico CP pública de, 2009 undefined. La vitamina D regula el gen de la esclerosis múltiple. SciELO Public Heal [Internet]. [cited 2020 Apr 9]; Available from: <https://www.scielo.org/article/spm/2009.v51n4/353-354/es/>
13. Correa-Díaz E, ... EJ-S-RE, 2018 undefined. Factores pronósticos de la Esclerosis Múltiple. scielo.senescyt.gob.ec [Internet]. [cited 2020 Apr 9]; Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100062
14. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: A review [Internet]. Vol. 5, Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2010 [cited 2020 Apr 9]. p. 271–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20369303>
15. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update [Internet]. Vol. 7, Brain Sciences. MDPI AG; 2017 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686222>
16. Hartung HP. Pathogenesis of inflammatory demyelination: Implications for therapy [Internet]. Vol. 8, Current Opinion in Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 1995 [cited 2020 Apr 9]. p. 191–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7551118>
17. Giovannoni G, Hartung HP. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome [Internet]. Vol. 9, Current Opinion in Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 1996 [cited 2020 Apr 9]. p. 165–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839607>

18. Fredy Cuevas-García C, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA, Cuevas-García CF. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple Gaceta Médica de México ARTÍCULO DE REVISIÓN. medigraphic.com [Internet]. [cited 2020 Apr 9]; Available from: www.gacetamedicademexico.com
19. De Castro P. Plasmaféresis en la esclerosis múltiple [Internet]. redalyc.org. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1631/163113823005.pdf>
20. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
21. FICHA TECNICA REBIF 44 microgramos/0,5 ml SOLUCION INYECTABLE EN CARTUCHO [Internet]. [cited 2020 Apr 12]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063009/FT_98063009.html
22. FICHA TECNICA EXTAVIA 250 microgramos/ml POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108454008/FT_108454008.html
23. FICHA TECNICA COPAXONE 40 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html
24. FICHA TECNICA TECFIDERA 120mg capsulas duras gastrorresistentes [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113837001/FT_113837001.html
25. FICHA TECNICA GILENYA 0,5 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html
26. FICHA TECNICA AUBAGIO 14mg comprimidos recubiertos con pelicula [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html
27. FICHA TECNICA LEMTRADA 12mg concentrado para solucion para perfusion [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html
28. FICHA TECNICA OCREVUS 300 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html
29. FICHA TECNICA SATIVEX 2,7 MG/2,5 MG SOLUCION PARA PULVERIZACION BUCAL [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72544/FT_72544.html
30. Neurol CO-G-R, 2012 undefined. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: New perspectives regarding the use of cannabinoids [Internet]. researchgate.net. 2012 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/231211591>
31. Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis, et al. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. Brain [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 9];140(11):2776–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053779>