

Terapias farmacológicas en el estudio de la Esclerosis Múltiple

Pharmacotherapy in the study of Multiple Sclerosis

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

Curso académico 2019/2020

Autora: Marta Ramos Martín

Tutor: Ignacio de la Cruz Muros

Co-tutor: Ibrahim González Marrero

Área de conocimiento: Anatomía Humana

Facultad de Farmacia

Convocatoria: Septiembre 2020

ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract.....	2
2. Objetivos y metodología.....	4
3. Introducción.....	4
3.1 Contexto histórico de la Esclerosis Múltiple (EM).....	4
3.2 Definición y etiología.....	5
3.3 Prevalencia.....	7
3.4 Clínica de la EM.....	8
3.5 Clasificación de los tipos de EM.....	8
3.6 Diagnóstico y pronóstico.....	9
4. Tratamiento farmacológico.....	11
4.1 Tratamiento del brote.....	11
4.2 Tratamiento de los síntomas.....	11
4.2.1 Espasticidad.....	12
4.2.2 Fatiga.....	12
4.2.3 Ataxia y temblor.....	13
4.2.4 Trastorno de la marcha.....	13
4.2.5 Dolor y trastornos paroxísticos.....	13
4.2.6 Cognición.....	14
4.3 Tratamiento modificador de la enfermedad.....	14
4.4 Nuevas terapias.....	16
5. Conclusión.....	18
6. Anexo I.....	19
7. Anexo II.....	20
8. Anexo III.....	24
9. Bibliografía.....	28

1. Resumen

Este trabajo es una revisión bibliográfica de la esclerosis múltiple (EM), enfermedad neurológica crónica, inflamatoria, autoinmune, progresiva, desmielinizante y de causa desconocida que afecta al cerebro y médula espinal. La primera referencia histórica data de finales del siglo XIV y la primera descripción en literatura médica se dio en 1824 por el patólogo francés Charles Prosper Ollivier d'Angres.

Es una de las principales causas de discapacidad de origen no traumático y se da en mayor proporción en mujeres que en hombres. El desarrollo de la enfermedad se relaciona con factores genéticos, ambientales o infecciosos. La clínica es muy variada ya que se considera una enfermedad heterogénea y los tipos de EM son cuatro: EM recurrente-remitente (EMRR), la más común; EM progresiva primaria (EMPP); EM progresiva secundaria (EMPS) y EM progresiva recurrente (EMPR), la menos común.

El diagnóstico es clínico, contando con pruebas complementarias de apoyo como la RMN, análisis de sangre y LCR; y el tratamiento, que requiere un abordaje multidisciplinar e individualizado, consta de tres tipos: tratamiento de los brotes, tratamiento de los síntomas y tratamiento modificador del curso de la enfermedad. Actualmente se trabaja en nuevos tratamientos que permitan mayor tolerancia y eficacia o incluso la cura.

Abstract

This paper is a bibliographic review of multiple sclerosis (MS), a chronic, inflammatory, autoimmune, progressive, demyelinating, and of unknown cause neurological disease that affects the brain and spinal cord. The first historical reference dates from the end of the 14th century and the first description in medical literature was in 1824 by the French pathologist Charles Prosper Ollivier d'Angres.

It is one of the main causes of disability of non-traumatic origin and affects more women than men. The development of the disease is related to genetic, environmental or infectious factors. The clinic is very varied since it is considered a heterogeneous

disease and there are four types: relapsing-remitting MS (RRMS), the most common; Primary progressive MS (PPMS); Secondary progressive MS (EMPS) and recurrent progressive MS (EMPR), the least common.

The diagnosis is clinical, with supporting tests such as MRI, blood tests and CSF; and treatment, which requires a multidisciplinary and individualized approach, consists of three types: outbreaks treatment, symptoms treatment, and disease course modifying treatment. Nowadays, work is currently underway to obtain better tolerance and efficacy or even the cure.

2. Objetivos y metodología

El objetivo de este trabajo es elaborar una guía sobre la Esclerosis Múltiple que sirva de consulta rápida para conocer tanto aspectos generales de la enfermedad como sus distintos tratamientos según la clínica que se presente o para la modificación del curso de la enfermedad.

Para la elaboración de esta guía se ha realizado una revisión bibliográfica en distintos artículos, en páginas web como PubMed, EMA o CIMA, revistas de Esclerosis Múltiple, la página web de Esclerosis Múltiple España, la página web de neurowikia, la Guía de actuación en pacientes con esclerosis múltiple del Gobierno de Canarias y la Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso, entre otras. Esta revisión se ha estructurado en tablas resúmenes.

Las palabras claves más destacadas a la hora de la búsqueda de información han sido: esclerosis múltiple, tipos de esclerosis múltiple, diagnóstico, síntomas, epidemiología, tratamiento.

3. Introducción

3.1 Contexto histórico de la Esclerosis Múltiple (EM)

La primera referencia histórica sobre la esclerosis múltiple (EM) data de finales del siglo XIV, cuando una religiosa holandesa, Santa Lidwina de Schiedam (1380-1433) se refirió a ella como: “la encarnación viva de la humanidad doliente y resignada”. Schiedam sufrió desde los 15 años trastorno de la marcha, dolores agudos, debilidad de las extremidades superiores, disfagia y ceguera. Durante casi 40 años de evolución sufrió síntomas neurológicos recurrentes e incapacitantes asociados a lo que hoy en día conocemos como EM. Finalmente, fallece a la edad de 53 años (1).

En 1824, en su monografía titulada “Enfermedades de la médula espinal” (Maladies de la moelle Épinière), el patólogo francés Charles Prosper Ollivier d’Angres (1796-1845) recoge la que, con toda probabilidad, es la primera descripción de un caso

de EM en la literatura médica. Describe a un paciente que comenzó a presentar fatiga a los 17 años y, tres años más tarde, sufre debilidad de la extremidad derecha trasladándose a un cuadro bilateral 9 años después. El curso de su enfermedad es fluctuante y describe como los síntomas empeoran con el agua caliente, presentando, además, retención urinaria, disartria y disestesias en las extremidades inferiores (2).

No es hasta entrados en el siglo XIX cuando se realizan las primeras descripciones anatomopatológicas de la EM (3). El neurólogo francés Jean-Martin Charcot (1825-1893) describió la clínica y evolución de la EM relacionándola con los hallazgos anatomopatológicos descritos previamente (4). Antes de su estudio se pensaba que la EM era una variante de la enfermedad de Parkinson (EP), descrita por el médico londinense James Parkinson en 1817 (5).

A partir de los trabajos de Charcot son innumerables las descripciones clínicas de los casos de la EM aunque son destacables las aportaciones del médico alemán Leopold Ordenstein (1835-1902), en cuya tesis doctoral, dirigida por el propio Charcot, describe la EM como una enfermedad distinta a la EP (6). También son relevantes los trabajos de Joseph Jules Francois-Félix Balbinsji (1857-1932), en cuya tesis doctoral propone a la inflamación e infiltración de linfocitos como causa fundamental de la enfermedad (3). Finalmente, cabe destacar a Pierre Marie (1853-1940), que caracteriza las alteraciones de la marcha, distinguiendo alteraciones espásticas y cerebelosas, además de describir la clínica diferenciando una forma benigna y otra progresiva (7).

3.2 Definición y etiología

La Esclerosis Múltiple (E.M.) es una enfermedad neurológica crónica, inflamatoria, autoinmune, progresiva y desmielinizante de causa desconocida que afecta al cerebro y médula espinal. En la actualidad, es una de las principales causas de discapacidad neurológica de origen no traumático en adultos jóvenes, siendo mujeres en su mayoría (8).

Se produce una disfunción del sistema inmunológico que dará lugar a una autolesión contra la sustancia blanca. Esta acción autolesiva va a originar cicatrices en

diversas zonas del SNC que aparecen en forma de placas; de ahí el nombre de esclerosis múltiple o esclerosis en placas. Todo esto producirá una pérdida de mielina (8)

La fisiopatogenia de la EM es muy compleja, siendo numerosas las hipótesis sobre su origen. La más aceptada en la actualidad dice que factores ambientales desconocidos actúan sobre una predisposición genética existente en el paciente desarrollando la enfermedad (9).

De manera sencilla podemos resumir que el primer evento que ocurre es la activación de una compleja respuesta inmune anormal (10). La activación de linfocitos B y T estimula la síntesis y liberación de sustancias proinflamatorias (11). El estímulo inflamatorio sostenido produce los dos eventos claves en la enfermedad: la lesión en la mielina que rodea al axón y, el daño al oligodendrocito responsable de la formación de nueva mielina (12).

Cabe recordar que la mielina, compuesta de proteína y sustancias grasas, toma una función importante en el Sistema Nervioso (SN). Forman una capa aislante permitiendo la transmisión rápida y eficiente de los impulsos eléctricos a lo largo de las neuronas.

Sobre la genética, se ha demostrado que el antígeno leucocitario humano (HLA), contiene genes que se asocian a un mayor riesgo padecer EM. Destacan los genes HLA de clase I y II que codifican productos que presentan antígenos a linfocitos CD8+ y CD4+ respectivamente. También se relaciona el alelo HLA DRB1*15:01 ya que se ha demostrado que está implicado en el desarrollo de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina (PBM) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (GOM) (13)(14).

Como factor ambiental se debe considerar, por ejemplo, el tabaquismo, puesto que afecta a mediadores biológicos de la inflamación dando lugar a una inmunosupresión e interacciona con los alelos de HLA relacionados con la EM. Además, el hecho de fumar favorece de por sí la degeneración neuronal (14).

Finalmente, cabe destacar la teoría sobre el origen infeccioso de la enfermedad. Esta teoría están basadas en estudios epigenéticos que indican que un virus o bacteria

están implicados en el desarrollo de la EM mediante un proceso denominado mimetismo molecular ya que existe una relación cruzada entre la PBM y proteínas de los microorganismos produciendo la desmielinización (14).

3.3 Prevalencia

Como ya se ha señalado, existe un componente genético en la predisposición a sufrir la EM. Este componente es indeterminado ya que hay mucha variabilidad entre los distintos estudios (desde un 15 a un 50%) (13).

Otros factores implicados en la prevalencia son: sexo, donde la prevalencia es 2:1 (aproximadamente) en mujeres respecto a los hombres, o la zona geográfica, teniendo mayor frecuencia en zonas más alejadas del ecuador. Esto, según varios estudios, puede deberse a que en estas zonas la luz solar no es suficiente para que el cuerpo humano produzca una cantidad adecuada de vitamina D ya que un gran porcentaje de pacientes con EM tienen, además, deficiencia de vitamina D. Hay que destacar el papel de la vitamina D como neuroprotector y la vitamina B12 en la generación de los componentes de la capa externa de la mielina; por lo que la deficiencia de ambas podría estar relacionada con la causa de enfermedades neurodegenerativas (14).

Teniendo en cuenta esta variabilidad geográfica, los datos muestran una incidencia de unos 2-3 casos por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de entre 20-30 casos por cada 100.000 habitantes. Lo más significativo es que, las cifras de ambos indicadores (incidencia y prevalencia), se han duplicado en la última década (15).

La prevalencia en España hoy en día se considera alta (100 casos por cada 100.000 habitantes), a pesar de estar en zona de riesgo medio, y va en aumento según confirman estudios recientes.

3.4 Clínica de la EM

La expresión clínica de la EM es muy variable en base al estadio en el que se encuentre. Habitualmente, la enfermedad se manifiesta en brotes de al menos 48 horas, donde el paciente puede llegar a manifestar los siguientes síntomas (16):

Problemas motores: movilidad, equilibrio, temblores, ataxia, vértigos y mareos, torpeza y debilidad que afecta al caminar.
Trastornos del habla: lenta o cambios en el ritmo y palabras arrastradas o disartria.
Fatiga: general y debilitante, imprevisible y/o excesiva.
Espasticidad involuntaria.
Trastornos visuales: visión borrosa, doble, neuritis o movimientos oculares involuntarios.
Alteraciones de sensibilidad: cosquilleo, parestesia o sensación de quemazón; dolor muscular.
Problemas de vejiga e intestinales: micciones con mucha frecuencia y/o urgencia, vaciamiento incompleto, estreñimiento y, con menos frecuencia, poco control de esfínteres.
Problemas de sexualidad: impotencia, disminución de la excitación y pérdida de sensación.
Trastornos emocionales y cognitivos: problemas de memoria, concentración, discernimiento y/o razonamiento y cambios de estados de ánimo.

3.5 Clasificación de los tipos de EM (17)

Se definen varias formas de EM dependiendo de cómo se presente la enfermedad y cual sea la evolución de la misma:

- **EM recurrente-remitente (EMRR):** es la forma más común (afecta al 85%) y se desarrolla con la alternancia de recaídas-ataques (exacerbaciones) y estabilidad. Las exacerbaciones son impredecibles y, durante su desarrollo, pueden aparecer nuevos síntomas o agravarse los ya existentes. El periodo de las mismas puede durar días o meses y posteriormente hay una recuperación parcial o total conocida como remisión. Los periodos de estabilidad pueden alargarse meses o años.
- **EM progresiva primaria (EMPP):** de inicio lento y empeoramiento constante en el tiempo dando lugar a una acumulación de la discapacidad. Hay ausencia de brotes definidos y la padecen alrededor de un 10% de los pacientes. Tiene menos inflamación y lesiones cerebrales pero más discapacidad.

- **EM progresiva secundaria (EMPS):** su comienzo es como la EMRR, con recaídas y reemisiones, pero su empeoramiento progresa con el tiempo dando lugar a recaídas sin reemisión.
- **EM progresiva recurrente (EMPR):** es la forma menos común (afecta al 5%). Se manifiesta como la EMPP pero con una superposición de brotes tras los cuales se puede producir o no una pequeña recuperación a pesar del continuo avance de la enfermedad.

3.6 Diagnóstico y pronóstico

Actualmente, al igual que ocurre con muchas enfermedades neurodegenerativas, no existe una prueba diagnóstica clara para determinar la patogenia de la EM. De esta forma, el diagnóstico se lleva a cabo en base a una serie de manifestaciones clínicas continuadas por parte del paciente (18). Los criterios clínicos más usados son los criterios diagnósticos de McDonalds (tabla 1). Estos criterios definen las alteraciones neurológicas de un brote que dure más de 24 horas. Las lesiones son reconocibles durante la exploración neurológica (19).

Tabla 1 Enfermedades que pueden mostrar síntomas semejantes a los de la esclerosis múltiple	
Tipo de enfermedades	
Genéticas	Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebrovascular hereditaria, paraparesia espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedad mitocondrial, deficiencia nutricional, academia orgánica, enfermedad de los peroxisomas, enfermedad de Wilson
Infecciosas	Infecciones por virus, incluyendo polio, rubéola, VIH y herpes. Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por <i>Brucella</i> y espiroquetas
Inflamatorias	Enfermedad de Behçet, enfermedad colágeno-vascular, <i>miastenia gravis</i> , sarcoidosis del sistema nervioso
Metabólicas	Deficiencia de vitamina B ₁₂ , deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E
Neoplásicas	Linfoma intravascular, cáncer metastásico, síndrome paraneoplásico, tumor cerebral primario
Estructurales	Quiste aracnoideo, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia
Vasculares	Síndrome antifosfolípido, CADASIL, enfermedad de Eales, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retrococlear de Susa, migraña, vasculitis
Intoxicaciones	Óxido nitroso, mielinólisis pontina central, leucoencefalopatía posquimioterapia, neuropatía por radiación, toxicidad por cloroquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica, tricloroetileno
Miscelánea	Síndrome de fatiga crónica, leucoencefalopatía con desvanecimiento de materia blanca, neuritis sensitiva migratoria, neuroretinitis, neuropatía periférica, desorden de los plexos braquial o lumbosacro, histiocitosis sistémica

Fuente: Criterios diagnósticos de McDonald et al (19).

Existen pruebas complementarias de apoyo como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que nos permitirá, además, comprobar la evolución. También existe la

posibilidad de tomar muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar otras enfermedades que cursan con síntomas parecidos a los de la EM.

Hoy en día, uno de los focos de la investigación de la EM se centra en este aspecto, en el diagnóstico y la posibilidad de encontrar biomarcadores que sirvan para clasificar la enfermedad en fase temprana, monitorizar su tratamiento y conocer la evolución individual de cada paciente.

En cuanto al pronóstico, a pesar de haber gran variabilidad, hay patrones comunes. La mayoría de los pacientes acabarán sufriendo una discapacidad neurológica progresiva y más de un 80% requerirán ayuda para la realización de tareas motoras como la deambulación (20). A partir de lo cual se establece:

- **Pronóstico positivo:** debut en edad temprana, género femenino, brotes sensitivos, amplia distancia entre los dos primeros brotes, pocos brotes en los dos primeros años.
- **Pronóstico negativo:** debut en edad adulta, género masculino, afectación esfinteriana y motora, muchos brotes en los dos primeros años y poco tiempo entre ellos.

La expectativa de vida de los pacientes con EM es de unos 25-30 años. Las causas de la muerte, a menudo, son indirectas, la mayoría infecciosas. Sobresale la alta tasa de suicidios como consecuencia de los trastornos emocionales derivados de la enfermedad (21).

Finalmente, cabe destacar que existe un porcentaje pequeño de pacientes que sufren una variable benigna de la enfermedad. Estos pacientes no llegan a desarrollar la discapacidad neurológica, quedando libres de afectación neuronal incluso décadas después del diagnóstico.

4. Tratamiento farmacológico

Tratamiento de los brotes
Aunque no está definido qué brotes tratar y cuales no, en general se deben tratar los que produzcan discapacidad al paciente (lo más precozmente posible) y los que afecten la calidad de vida del paciente
Tratamiento de los síntomas
Esencial para mejorar la calidad de vida del paciente. Engloba diversas disciplinas (psiquiátrica, farmacológica, rehabilitadora).
Tratamiento modificador del curso de la enfermedad
Para prevenir nuevos brotes, retrasando la discapacidad neurológica. Este tratamiento no cura la enfermedad y debe mantenerse indefinidamente salvo que existan condiciones que lo impidan como la gestación o aparición de efectos indeseables.

Debemos destacar que la EM es una enfermedad que requiere un abordaje multidisciplinar con psiquiatría, rehabilitación o fisioterapia entre otras disciplinas de tratamiento (26).

4.1 Tratamiento del brote (22)(23)

Se define brote como la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. Para considerar distintos brotes, deben afectar a distintas partes del SNC y darse separados en un periodo mínimo de un mes. Ver tabla **Tratamiento del brote** en anexo I.

- Corticoides
- Plasmaféresis
- Inmunoglobulinas (Ig)

4.2 Tratamiento de los síntomas (22)(23)

El manejo de los síntomas que sufren los pacientes de EM y que pueden ser independientes de la evolución de la enfermedad, influye en la calidad de vida y normalmente se trata de tratamientos multidisciplinarios (22).

Dada la gran variedad de síntomas, trataremos los que se dan con mayor frecuencia y los más incapacitantes.

4.2.1 Espasticidad

Es uno de los síntomas más frecuentes y cuyo tratamiento precoz es de importancia para el paciente en cuanto a los beneficios que le aporta. Entre los factores que pueden aumentar la espasticidad se encuentran el calor, infecciones, fiebre, dolor articular o posturas incorrectas. (24). Ver tabla **Tratamiento de los síntomas.**

Espasticidad en anexo II.

- Baclofeno
- Tizanidina
- Diazepam
- THC, CBD
- Baclofeno intratecal
- Gabapentina
- Toxina botulínica
- Tratamiento rehabilitador y cirugía

4.2.2 Fatiga

Síntoma muy frecuente reconocido como criterio de incapacidad y mala calidad de vida. El empeoramiento puede ser provocado por calor, fiebre, estrés, depresión, etc, además de por diversos fármacos como INF beta o MTX entre otros. Ver tabla **Tratamiento de los síntomas. Fatiga** en anexo II.

- Amantadina
- Modafinilo
- ISRS (Fluoxetina, paroxetina, sertralina)
- Metilfenifato
- L-Carnitina
- Tratamiento rehabilitador y normas higiénicas

4.2.3 Ataxia y temblor

En este caso es necesario valorar el efecto de los tratamientos disponibles de forma individualizada ya que no existe un protocolo de tratamiento con eficacia demostrada. Ver tabla **Tratamiento de los síntomas. Ataxia y temblor** en anexo II.

- Isoniazida
- Propanolol
- BDZ
- Ondasetrón
- Gabapentina
- Lamotrigina
- Tratamiento rehabilitador y quirúrgico

4.2.4 Trastorno de la marcha

Es la principal causa de discapacidad. Ver tabla **Tratamiento de los síntomas. Trastorno de la marcha** en anexo II.

- Fampridina
- Baclofeno
- Tizanidina
- THC, CBD
- Rehabilitación

4.2.5 Dolor y trastornos paroxísticos

El dolor está presente en más del 80% de los pacientes y éste puede ser: directamente relacionado con la EM, como secuela indirecta de la enfermedad o por el tratamiento farmacológico, entre otras causas (22). Por ello, es muy importante su evaluación y clasificación. Todos los efectos secundarios de la terapia farmacológica deben ser considerados y establecer un balance beneficio-riesgo favorable para el

paciente. Ver tabla **Tratamiento de los síntomas. Dolor y trastornos paroxísticos** en anexo II.

- Amitriptilina
- Acetazolamida
- Carbamazepina
- Pregabalina
- Oxcarbamazepina
- Topiramato
- Ácido valproico
- Fenitoína
- Baclofeno
- Gabapentina
- Lamotrigina
- THC y CBD
- Toxina botulínica

4.2.6 Cognición

El deterioro cognitivo está presente en más del 50% de los casos, además de ser un factor incapacitante pudiendo llegar a condicionar la calidad de vida de los pacientes. Las principales áreas afectadas son: la atención, concentración, procesamiento, memoria y funciones visoespaciales y ejecutivas. Actualmente no se dispone de un tratamiento farmacológico efectivo para el deterioro cognitivo, pero la implicación familiar y la rehabilitación son fundamentales para facilitar las tareas cotidianas del paciente (22).

4.3 Tratamiento modificador de la enfermedad (22)(23)(25)

Estos fármacos no son equivalentes; tienen distinta composición, vía de administración, absorción, dosis, etc; y por tanto, se debe individualizar (23). Se ha demostrado que el uso en fases tempranas de la enfermedad reduce la tasa de brotes anuales y la aparición de nuevas lesiones (25).

Algoritmo terapéutico EM según la forma clínica

Forma clínica	Tratamiento recomendado
Síndrome desmielinizante aislado (SDA)	Interferón (IFN) β 1b SC, 1a IM, 1a SC y Acetato de glatirámico SC.
EMRR	- Tratamiento inicial: INF β 1b SC, 1a IM, 1a SC; Acetato de glatirámico SC, Dimetilfumarato (DMF) VO y Teriflunomida VO. - Casos de inicio agresivo: Fingolimod (FTY), Natalizumab (NTZ), Alemtuzumab (ALM), Azatioprina, Cladribina. - Ineficacia de tto inicial: FTY, NTZ, Mitoxantrona (MTX), ALM.
EMSP con brotes	INF β 1b SC, 1a SC; MTX.
EMSP sin brotes	No hay evidencia de tto eficaz.
EMPP	Ocrelizumab.

•SDA

Se denomina SDA al primer episodio de disfunción neurológica e identificarlo es de gran importancia ya que un gran porcentaje de estos pacientes desarrollará EM. La finalidad del tratamiento del SDA es prevenir la EM y evitar la discapacidad aunque la existencia de un SDA no implica siempre la instauración de fármacos modificadores de la enfermedad (FME), sólo en aquellos casos con elevado riesgo de derivar en EM (25). Ver tabla **Tratamiento de la enfermedad. SDA** en anexo III.

•EMRR

La mayoría de los pacientes comienzan con este tipo de EM y por ello, fue la primera forma para la que se demostró la eficacia de los FME y se autorizó su uso. Los pacientes presentan la enfermedad activa y cuenta con, al menos, 2 brotes en los últimos 3 años. Estos fármacos pretenden la reducción de estos brotes y de las lesiones cerebrales detectadas en RM. Se recomienda el tratamiento temprano (25). Ver tabla **Tratamiento de la enfermedad. EMRR** en anexo III.

•EMSP

Los pacientes admitidos para acceder a este tratamiento deben haber empeorado progresivamente en los últimos 2 años y haber presentado, al menos, 1 brote en este periodo.

•EMPP

Este tipo de EM es característico ya que el empeoramiento no se relaciona con los brotes; los pacientes tienen menos inflamación y lesiones cerebrales pero más discapacidad. Por ello, los tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores no hacen efecto. A principios de 2018 se aprobó un nuevo fármaco, Ocrevus®. Es fundamental para estos pacientes la rehabilitación multidisciplinar (26). Ver tabla **Tratamiento de la enfermedad. EMPP** en anexo III.

4.4 Nuevas terapias

A pesar de que en los últimos años se han aprobado gran cantidad de fármacos, el problema aún no está resuelto y es por ello que se siguen estudiando posibles nuevos tratamientos que cuenten con mayor la eficacia y tolerabilidad o incluso la cura.

Las necesidades terapéuticas se centran en la regeneración de las partes del cerebro dañadas, la neuroprotección o remielinización e inmunoterapias más eficaces para la EM progresiva y es en estos campos en los que se están centrando los estudios en la actualidad (27).

En el sistema nervioso central (SNC) la mielinización es función de los oligodendrocitos. Suele ser común y así se han descrito en la bibliografía, que después de una lesión en la mielina de un axón se genere una activación de células precursoras de oligodendrocitos (OPCs). Esta respuesta se lleva a cabo a través de la activación de la microglía y los astrocitos y suele estar asociada a la remisión de los brotes y la recuperación de la funcionalidad. Esto ha abierto la puerta al estudio de nuevas dianas terapéuticas con el fin de promover la remielinización. Entre estas dianas destacan:

- Anticuerpo Monoclonal IgM22 (rHIgM22): Estudios recientes demuestran que este anticuerpo es capaz de producir la proliferación de los oligodendrocitos aumentando significativamente la remielinización (28).

- Miconazol y Clobetazol: Según un estudio publicado en Nature en 2015, ambos fármacos fueron capaces de promover la remielinización y la formación de oligodendrocitos en modelos animales (29).
- Anti-Lingo-1: Este anticuerpo monoclonal, desarrollado por Biogen, es capaz de unirse y bloquear la proteína Lingo-1. Lingo-1 inhibe la producción de mielina por los oligodendrocitos por lo que se ha descrito su bloqueo aumenta la mielinización en modelos animales y células humanas en cultivo (30).

Por otro lado, se están comenzando a implantar terapias físicas como la estimulación eléctrica medular que ya ha demostrado su eficacia en pacientes parapléjicos que han vuelto a caminar; la estimulación magnética repetitiva (utilizada con asiduidad para el tratamiento del dolor o depresión), terapia con láser que cuenta con cierta eficacia inmunomoduladora y estimulación por ultrasonidos que ya se utiliza en el Parkinson (27).

Los últimos fármacos en ser aprobados por la FDA han sido (31):

- Fumarato de diroximel (Vumerity[®]): medicamento oral con una posología de 2 veces/día. Es similar al dimetilfumarato pero se ha demostrado que este se tolera mejor. Se ha aprobado para el tratamiento de las formas recurrentes, EMSP y SDA.
- Siponimod (Mayzent[®]): medicamento oral aprobado por la FDA para EMRR, EMSP y SDA con una posología de 1 vez/día. Se cree que actúa secuestrando glóbulos blancos e incluso tiene cierto efecto antiinflamatorio.
- Ozanimod (Zeposia[®]): medicamento oral aprobado para formas EMRR, EMSP y SDA. Similar a fingolimod y siponimod.

5. Conclusión

La EM es una enfermedad autoinmune crónica que afecta al cerebro y médula espinal y cursa con inflamación y desmielinización axonal. Las manifestaciones clínicas son variadas debido a que la afectación puede tener lugar en distintas áreas del SNC. Se desarrolla en adultos jóvenes, predominantemente mujeres y la mayor parte de los pacientes sufre del tipo EMRR.

En la actualidad, el diagnóstico de la EM se realiza mediante los criterios de McDonald y la prueba complementaria de mayor importancia es la RMN, que, además, nos permitirá evaluar el avance de la enfermedad.

No se dispone de tratamiento que cure la enfermedad y el número de personas diagnosticadas en España crece cada año, por ello, es imprescindible el diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento lo antes posible. Los tratamientos disponibles se dividen en: tratamientos para el brote, tratamientos de los síntomas para mejorar la calidad de vida del paciente y tratamiento modificador de la enfermedad con el fin de evitar la aparición de brotes y retrasar la discapacidad.

Es de gran importancia el tratamiento multidisciplinar para obtener resultados positivos de manera sinérgica. Además, se debe individualizar el tratamiento puesto que los fármacos son muy variados en cuanto a dosis, administración o composición entre otros aspectos. Destacar el seguimiento al que debe estar sometido el paciente puesto que la mayoría de los fármacos presentan importantes reacciones adversas y hablamos de una enfermedad de larga duración, invalidante y con gran impacto en la vida familiar y social del paciente.

Por último, destacar el estudio constante de nuevos fármacos que da lugar a la aprobación de algunos de ellos con el fin de mejorar la eficacia y tolerabilidad de los ya existentes e incluso poder conseguir una cura que permita frenar el continuo avance de la enfermedad. Además, se están introduciendo terapias físicas que ya han dado resultados prometedores en otras patologías con el fin de estimular el cerebro y recuperar zonas dañadas.

6. Anexo I

Tratamiento del brote

Tratamiento	Posología	Observaciones
Corticoides: reducir la duración e intensidad de los brotes en su inicio.	Metilprednisolona IV 1g/día ó 1.250g/día (3-5 días).	Si al retirar reaparecen los síntomas, repetir dosis. En caso de no recuperación, repetir tras 2 semanas y valorar rehabilitación. Ef. adversos: cefalea, trast. del ánimo, insomnio, sabor metálico, G.I., edema, palpitaciones y rash cutáneo.
Plasmaféresis		En brotes graves que no respondan a metilprednisolona IV. Se recomiendan 5-7 sesiones c/48h.
Inmunoglobulinas (Ig)	IgA 0.4g/Kg/día (5 días)	En pacientes que no responden a corticoides, como alternativa a plasmaféresis y en 1º trimestre de embarazo. Descartar déficit de IgA previa a la administración. Administrar tras el parto 0.4g/kg/día (3 días).

7. Anexo II

Tratamiento de los síntomas. Espasticidad

Principio activo	Posología	Observaciones
Baclofeno	Comenzar con 15mg/día hasta dosis máx. de 75-125mg/día repartidas en 3-4 tomas diarias.	Efectos adversos muy frecuentes: sedación y somnolencia, alteración de la visión, náuseas.
Tizanidina	Iniciar con 2mg/día. Respuesta óptima con 12-24mg/día. Dosis máx: 36mg/día. 3-4 tomas diarias.	Efectos adversos muy frecuentes: somnolencia, mareos, alteraciones G.I., sequedad de boca, debilidad muscular y fatiga.
Diazepam	10-20mg/día	La duración del tto debe ser lo más corta posible. Efectos adversos más frecuentes: fatiga, somnolencia y debilidad muscular. No administrar en pacientes con insuficiencia respiratoria o alteración hepática grave
THC, CBD	Contiene 2.7 mg/2.5 mg (THC/CBD). De 4-12 pulverizaciones/día durante 3 meses. Evaluar respuesta a las 4 semanas de tto.	Efectos adversos muy frecuentes: mareos y fatiga. Suspender el tto si no se demuestra efectividad.
Baclofeno intratecal	Dosis individualizada	Sólo en casos graves con fracaso de otros ttos. Efectos adversos muy frecuentes: somnolencia e hipotonía.
Gabapentina	900-3600mg/día en 3 tomas	Mejora el dolor por espasticidad. Efectos adversos más frecuentes: infección viral, somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y fiebre.
Toxina botulínica	100-200 U por músculo. Dosis máx. día: 400U.	Efectos adversos muy frecuentes: infección vírica, ptosis del párpado, disfagia, debilidad muscular, dolor en lugar de administración.
Tratamiento rehabilitador		
Estiramientos sostenido, ejecución de movimientos pasivos, estimulación por vibración, férula entre otros. Se recomienda la natación.		
Cirugía		
Es la última opción de tratamiento, tras el fracaso de todas las terapias anteriores. Se realizan neurocirugías y cirugías ortopédicas.		

Tratamiento de los síntomas. Fatiga

Principio activo	Posología	Observaciones
Amantadina	100-200 mg/día	Efectos adversos muy frecuentes: edema en piernas, somnolencia, depresión, agitación, vértigo, cefalea, alucinaciones, confusión, mareo, dificultad en el habla, hipotensión, diaforesis.
Modafinilo	200-400mg/día	Fatiga asociada a somnolencia diurna. Efectos adversos muy frecuentes: cefalea.
ISRS	Fluoxetina 20mg/día Paroxetina 20mg/día Sertralina 50mg/día	Antidepresivos
Metilfenidato	10-30mg/día	Tto típico de TDAH
L-Carnitina	1g/10mL a 2g/día	Contraindicado en hipersensibilidad.
Tratamiento rehabilitador y normas higiénicas		
Ortopedia, ejercicio físico moderado a primera hora de la mañana, disminución de la temperatura corporal o reorganizar el tiempo asegurando descansos regulares.		

Tratamiento de los síntomas. Ataxia y temblor

Principio activo	Posología	Observaciones
Isoniazida	300-1.200mg/día.	Administrarse simultáneamente con piridoxina (100mg/día).
Propranolol	160-240mg/día repartidos en 2-3 tomas.	Efectos adversos frecuentes: fatiga transitoria, trastornos vasculares y del sueño. Limitar su uso. No administrar en pacientes con historia previa de asma bronquial o broncoespasmo.
Primidona	75-500mg/día	Efectos adversos más frecuentes al inicio del tto son: somnolencia, mareos y ataxia. Pueden desaparecer al continuar o al disminuir dosis.
BDZ	Diazepam 2-10mg/día Clonazepam 0.5-2mg/día	La duración del tto debe ser lo más corta posible. No administrar en pacientes con insuficiencia respiratoria o alteración hepática grave. Efectos adversos más frecuentes: fatiga, somnolencia y debilidad muscular.
Ondansetrón	4-8mg/día	Reacciones adversas muy frecuentes: cefalea.
Gabapentina	900-3600mg/día en 3 tomas	Efectos adversos más frecuentes: infección viral, somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y fiebre.
Lamotrigina	100-200mg/día en 1 o 2 tomas	Riesgo de erupción cutánea. Efectos adversos muy frecuentes: dolor de cabeza y erupción cutánea.
Tratamiento rehabilitador		
Uso de muñequeras lastradas, sillas de ruedas con soporte inmovilizador para la cabeza y utilización de instrumentos cotidianos adaptados al temblor.		
Tratamiento quirúrgico		
Talamotomía. Candidatos solo los pacientes estables y con buen estado neurológico.		

Tratamiento de los síntomas. Trastorno de la marcha

Principio activo	Posología	Observaciones
Fampridina	20mg/día en 2 tomas (1-0-1) sin alimentos.	Prescripción para 2-4 semanas. Valorar capacidad de marcha; si no hay mejoría en este periodo, retirar. No administrar en pacientes epilépticos e insuficiencia renal. Efecto adverso muy frecuente: infección de vías urinarias.
Tratamiento rehabilitador		
Dependerá del grado de parestesia del paciente; si es moderada, se recomendará férulas y si es más intensa, bastones, muletas o andadores.		

* Baclofeno, Tizanidina, THC, CBD. Ver en tabla “Tratamiento de los síntomas. Espasticidad”.

Tratamiento de los síntomas. Dolor y trastornos paroxísticos

Principio activo	Posología	Observaciones
Amitriptilina	10-50 mg/día	No administrar con IMAO o en caso de hepatopatía grave. Efectos adversos más frecuentes: comportamiento agresivo, somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, disartria, alteraciones oculares, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, sequedad de boca, congestión nasal, hiperhidrosis, aumento de peso.
Acetazolamida	8-20 mg/kg/día 250-750 mg/día	Contraindicado en insuficientes renales y hepáticos, primer trimestre de embarazo y pacientes con cirrosis. Efectos adversos más frecuentes: poliuria, parestesias, fatiga, mareo, náuseas e hiperventilación.
Carbamazepina	100-200 mg/día en 2-3 tomas.	Reacciones adversas más frecuentes: leucopenia, edema, retención de líquidos, aumento de peso, sedación, náuseas, mareos, ataxia, somnolencia, fatiga, vértigo, trastornos hepáticos, dermatitis.
Pregabalina	150-600 mg/día en 2-3 tomas.	Efectos adversos más frecuentes: mareos, somnolencia, cefalea. Cuidado a la hora de la retirada (hacerlo paulatinamente).
Oxcarbamazepina	600-900 mg/día.	Efectos adversos más frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, vómitos y náuseas, fatiga.
Topiramato	300 mg/día.	Efectos adversos más frecuentes: nasofaringitis, depresión, parestesias, somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, fatiga y pérdida de peso.
Ácido valproico		No administrar si hay hepatitis. Efectos

	500-1500 mg/día	adversos más frecuentes: temblor, náuseas, indigestión, hepatopatía, pancreatopatía, trombocitopenia.
Fenitoína	300 mg/día ó 5-6 mg/kg/día.	Efectos adversos más frecuentes: trastornos cardiacos, ataxia, lenguaje titubeante, poca coordinación, confusión mental, vértigo, insomnio, nerviosismo, cefalea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, anorexia, rash, hiperplasia gingival y linfoide.

*Baclofeno 25-75 mg/día; Gabapentina 1600 mg/día; Lamotrigina 400 mg/día; THC y CBD; Toxina botulínica a dosis dependiente del músculo infiltrado.

8. Anexo III

Tratamiento modificador de la enfermedad. SDA

INF β 1a: proteína recombinante (glucosilada) con secuencia idéntica al INF β natural.			
Vía	Dosis	Reacc. adversas	Observaciones
I.M.	30 microgramos, 1 vez/semana.	Síntomas pseudogripales al principio del tto; cefalea; reacciones en zona de inyección; insomnio y depresión; anorexia; trastornos musculares y de la piel; espasticidad.	Contraindicado en pacientes con depresión severa. Precaución en pacientes con antecedentes epilépticos, I.R. o hepática y con enfermedades cardíacas. Pueden desarrollar Ac anti-INF. Alteraciones analíticas y función tiroidea que requieren control.
S.C.	22 microgramos ó 44 microgramos, 3 veces/semana.	Trastornos de la sangre y sistema linfático; elevación de transaminasas; cefalea; depresión e insomnio; trastornos G.I.; mialgia y artralgia; reacciones en zona de inyección.	Contraindicado en pacientes con depresión grave. Precaución en pacientes epilépticos, con cardiopatías y con la producción de Ac anti-INF. El tto se asocia con alteraciones analíticas y función tiroidea; realizar seguimiento.
INF β 1b: proteína recombinante (no glucosilada) producida en E. Coli que reproduce la secuencia del INF β natural a excepción de un aminoácido.			
	Dosis	Reacc. adversas	Observaciones
Betaferon®	250 microgramos/48h.	Trastornos de al sangre y sistema linfático; depresión; cefalea; parestesia.	No se recomienda en pacientes con EMRR con < de 2 recaídas ni en EMSP activa < de 2 años. Precaución con la producción de Ac anti-INF.
Extavia®		Trastornos hepatobiliares; erupción cutánea; proteinuria; reacción en lugar de inyección; síntomas gripales; astenia.	Contraindicado en pacientes con depresión grave o hepatopatía. Se recomienda realizar pruebas de laboratorio de la función tiroidea y recuentos hemáticos.
Acetato de glatirámico: preparado sintético con los aminoácidos L-Glu, L-Ala, L-Tyr y L-Lis. Su eficacia tarda más tiempo en observarse en comparación con los IFN β.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones

S.C.	20 mg/24h 40 mg 3 veces/semana	Síntomas gripales; ansiedad y depresión; cefalea; vasodilatación; disnea; rash; artralgia y dolor de espalda; astenia; reacciones en zona de inyección; alteraciones de transaminasas hepáticas; infecciones; trastornos oculares y G.I.	Precaución en pacientes con alteraciones cardíacas y monitorizar función hepática, hemograma y función renal en en pacientes con I.R.
------	-----------------------------------	--	---

Tratamiento modificador de la enfermedad. EMRR

Tratamiento inicial			
INF β 1b (ver en SDA)			
INF β 1a (ver en SDA)			
Acetato de glatirámero (ver en SDA)			
Dimetilfumarato: derivado del ácido fumárico cuyo mecanismo de acción es regular el estrés oxidativo e inhibir las citocinas proinflamatorias.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
Oral	-Inicial: 120 mg/12h. -Mantenimiento: 240 mg/12h.	Rubefacción; trastornos G.I.; cetonas en orina; trastornos de la sangre y sistema linfático; sensación de quemazón; trastornos hepatobiliares.	Se debe tomar con alimentos. Seguimiento de función renal y hepática y hemograma completo 1 vez/año.
Teriflunomida: metabolito inactivo de leflunomida con actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
Oral	14 mg/24h	Cefalea; trastornos G.I. y hepatobiliares; alopecia; infecciones e infestaciones; neutropenia y anemia; ansiedad; palpitaciones; HTA; dolor musculoesquelético, mialgia y artralgia.	Contraindicado en pacientes con I.H. grave, mujeres embarazadas, en edad fértil o lactantes; pacientes con SIDA, con deterioro de la médula, con infecciones activas, en tto con diálisis y con hipoproteinemia. Antes de comenzar y durante el tto hay que evaluar: presión arterial, nivel de ALT/SGPT y recuento sanguíneo completo.

Tratamiento de inicio agresivo			
Fingolimod: modulador del receptor de esfingosina-1-P. Al unirse a este, impide la salida de linfocitos activados a al torrente sanguíneo.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
Oral	0.5 mg/24h 0.25 mg en pacientes con peso < 40 kg	Gripe; tos; diarrea; dolor de espalda; aumento de enzimas hepáticas; pérdida de peso; mialgia y artralgia; prurito y alopecia; HTA; visión borrosa, dolor de cabeza.	Contraindicado en pacientes con I.H. grave, síndrome de inmunodeficiencia, con arritmias, embarazo y mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.
Natalizumab: anticuerpo monoclonal humanizado cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de la integrina-alfa-4 leucocitaria evitando la migración de linfocitos a través de			

la BHE.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
I.V.	300 mg/4 semanas	Infección del tracto urinario; nasofaringitis; cefalea; mareas; náuseas; artralgia y fatiga.	Administración por perfusión durante al menos 1h bajo observación hasta 1h después. Contraindicado en pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva, con neoplasias malignas y en combinación con otros TME.
Alemtuzumab: anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de linfocitos T y B.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
I.V.	12mg/día en 2 ciclos separados 12 meses. -1º ciclo: 5 días consecutivos. -2º ciclo: 3 días consecutivos.	Infecciones; trastornos de la sangre, endocrinos y GI; cefalea; fiebre; taquicardia; tiroiditis; pirexia, fatiga y escalofríos.	Realizar recuento sanguíneo, creatinina y función tiroidea previo al tto y 48 meses después. Contraindicado en pacientes con VIH, HTA no controlada, con antecedentes de ictus y problemas cardíacos o con otras enfermedades autoinmunes.
Azatioprina: inmunosupresor inespecífico análogo de purina. Sus efectos aparecen tras meses de tratamiento.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
V.O.	2.5mg/Kg/día en 1-3 tomas	Infecciones; trastornos de la sangre y G.I.	Realizar recuentos semanales sanguíneos en la 8 primeras semanas y luego cada 1-3 meses. Contraindicado en lactantes y embarazadas, pacientes con pancreatitis, infecciones graves, I.H. o recién vacunado.
Cladribina: inmunosupresor oral ya utilizado para algunos tipos de cáncer y recientemente aprobado para tratar los casos de EM muy activos.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
V.O.	2 semanas de tto, separadas 1 mes una de otra, al año (hasta 4 años). El paciente recibe durante 5 días de la semana 1 o 2 comprimidos (10mg) dependiendo del peso.	Infecciones por Herpes; trastornos de la sangre y sistema linfático; trastornos de la piel; neoplasias malignas.	Realizar hemograma, serología, prueba Mantoux y RM basal antes de iniciar tto y cada 3 meses. Contraindicado en pacientes con VIH, neoplasia maligna, I.R. y embarazadas o lactantes.

Ineficacia del tratamiento inicial
Fingolimod (ver en tratamiento de inicio agresivo)
Alemtuzumab (ver en tratamiento de inicio agresivo)
Mitoxandrona: fármaco citotóxico de uso restringido como tratamiento de segunda línea. Importante no superar la dosis limitante.

Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
I.V.	12mg/m ² de superficie corporal cada 1-3 meses	Infección; trastornos de la sangre y sistema linfático; cefalea, trastornos cardiacos, náuseas; trastornos hepatobiliares; alopecia; amenorrea.	Contraindicado en embarazadas y lactantes. Realizar hemograma completo, análisis de la función hepática y renal, eco y electrocardiograma.

Tratamiento modificador de la enfermedad. EMSP (ver tabla EMRR y SDA)

INF β 1b SC
INF β 1a SC
Mitoxandrona

Tratamiento modificador de la enfermedad. EMPP

Ocrelizumab: anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en los linfocitos B que expresan el CD20. Recientemente aprobado.			
Vía	Posología	Reacc. adversas	Observaciones
I.V.	-Dosis inicial: 600mg en 2 perfusiones de 300mg separadas 2 semanas. -Dosis posteriores: 600mg/6meses.	Infecciones; tos o catarro; disminución de IgM e IgG; neutropenia; reacciones por la perfusión.	Contraindicado si hay infección activa, en paciente inmunocomprometido y con neoplasia.

9. Bibliografía

1.- Frohman EM, Greenberg MG. Pearls: multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2010; 30:97-101. Pubmed PMiD: 20127590

2.- Murray TJ. Multiple sclerosis. The history of a disease. Demos, Medical Publishing. New York, 2005.

3.- Carswell R. Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman; 2003

4.- Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesion of multiple sclerosis. *J. Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 1988; 51:1249-1252.

5.- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2002 Spring; 14 (2): 223-36; discussion 222.

6.- Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC. Leopold Ordenstein: on paralysis agitans and multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2007; 13: 1195-1199.

7.- Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel DR, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev. Neurol (Barc)* 2002; 34: 378-383.

8.- J. L. Carretero Ares, W. Bowakim Dib, J. M. Acebes Rey. Neurología y medicina interna. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* vol.11 no.9 oct./nov. 2001

9.- Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, S.L.; 2011.

10.- Hartung HP, Aktas O, Menge T, Kieseier BC. Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 122:3-14.

11.- Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4:384-398.

12.- Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med*. 2006; 354:1166-1176.

13.- Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev*. 2012; 248:87-103.

14.- Clare Baecher-Allan, Belinda J. Kaskow, Howars L. Weiner. Multiple Sclerosis: mechanisms and Immunotherapy. *Neuron Rev*. Vol. 97, issue 4, P742-768, 2018.

15.- Sarajova T, Wikstöm J, Hakama M, Sumelahti M. Occurrence of multiple sclerosis in central Finland and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand*. 2004; 110:331-336.

16.- Lubin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*. 1996; 46: 907-911.

17.- In-pacien.es. Enfermedades. Esclerosis múltiple. Información general sobre la enfermedad. Tipos de Esclerosis Múltiple. 2014
(<https://www.in-pacient.es/enfermedades/esclerosis-multiple/informacion-general-sobre-la-enfermedad/tipos-de-esclerosis-multiple/>)

18.- Esclerosis Múltiple. Diagnóstico. Esclerosis Múltiple España
(<https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/diagnostico/>)

19.- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121-127.

- 20.- Pronóstico de la Esclerosis Múltiple. Neurowikia
(<http://www.neurowikia.es/content/pron%C3%B3stico-de-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>)
- 21.- Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G. Mortality in the multiple sclerosis. A review. *Eur J Neurol*, 2008; 15:1234-1237.
- 22.- Guía de actuación en pacientes con esclerosis múltiple. Gobierno de Canarias. 2017.
- 23.- Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple. Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso. Consulta de Neurología. 2019.
- 24.- Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, Casanova-Estruch B, Muñoz-García D, García I. Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Revista De Neurologia* 2013; 57(8): 359–373.
- 25.- García Merino A, Fernández Ó, Montalbán X, de Andrés C, Oreja Guevara C, Rodríguez Antigüedad A y Arbizu T. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013; 28(6): 375-378.
- 26.- Tratamiento de la Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP). Fundación Esclerosis Múltiple. Observatorio Esclerosis Múltiple. 2018
- 27.- Fundación GAEM. El futuro de la esclerosis múltiple: nuevas terapias. Pablo Villoslada. 2019.
- 28.- Warrington AE, Bieber AJ, Ciric B, Pease LR, Van Keulen V, Rodriguez M. A recombinant human IgM promotes myelin repair after a single, very low dose. *J Neurosci Res* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2007;85(5):967–76.

29.- Najm FJ, Madhavan M, Zaremba A, Shick E, Karl RT, Factor DC, et al. Drug-based modulation of endogenous stem cells promotes functional remyelination in vivo. *Nature*. 2015.

30.- Mi S, Hu B, Hahm K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q, et al. LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2007 Oct;13(10):1228–33

31.- National Multiple Sclerosis Society. Treatin MS. Medications

32.- Esclerosis múltiple y ejercicio físico. Carlos Luis Ayán Pérez. 2006.

33.- Neurowikia.es. Enfermedades neurológicas. Enfermedades desmielinizantes y esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple. Tratamiento de la esclerosis múltiple. (<http://www.neurowikia.es/content/tratamiento-de-la-esclerosis-m%C3%BAltiple>)

34.- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA.

35.- Ms In Focus. Edición 18-2011. Tratamiento farmacológicos de la esclerosis múltiple. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).