



---

TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
BIOLOGICAL THERAPIES FOR THE  
TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

---

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**AINHOA NEGRÍN RIVERO**

Tutorizado por Ricardo Reyes Rodríguez  
Grado en Biología. Julio 2023

## ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract .....	1
1. Introducción .....	2
Mielina y enfermedades desmielinizantes.....	2
Esclerosis Múltiple.....	3
Epidemiología de la EM.....	3
Patogenia.....	6
Fisiopatología .....	7
2. Objetivos .....	8
3. Metodología .....	8
4. Diagnóstico.....	9
5. Fenotipos clínicos en la EM .....	11
6. Tratamientos para la EM .....	12
Fármacos para el tratamiento del brote agudo .....	13
Fármacos modificadores del curso de la enfermedad.....	16
Fármacos para el tratamiento de la sintomatología asociada .....	22
7. Perspectivas futuras de los tratamientos para EM .....	26
Terapias dirigidas a Neuroprotección. ....	26
Terapias dirigidas a Remielinización y Regeneración.....	27
8. Conclusiones.....	28
Conclusions .....	28
9. Referencias.....	29

## RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune que afecta al sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la lesión del revestimiento de mielina de los nervios, causando inflamación y daño a las fibras nerviosas. Esta afección supone la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes siendo la enfermedad desmielinizante más frecuente y afectando a 2,5 millones de personas aproximadamente. El diagnóstico es un proceso complejo basado en la combinación de signos y síntomas clínicos, hallazgos de imagen y pruebas de laboratorio que ayudan a establecer el fenotipo clínico de la enfermedad pudiendo ser síndrome clínicamente aislado (CIS), EM remitente-recurrente (RRMS), EM progresiva-primaria (PPMS) o EM progresiva-secundaria (SPMS). Actualmente no existe cura, pero sí diferentes tratamientos para manejar los episodios agudos, modificar el curso de la enfermedad y tratar la sintomatología asociada. Entre los más utilizados se encuentran los corticoides, así como nuevos medicamentos biológicos con acción inmunomoduladora. Asimismo, se están desarrollando nuevas terapias dirigidas a la neuroprotección y remielinización.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, enfermedad desmielinizante, inmunomodulación, anticuerpos monoclonales, neuroprotección, regeneración

## ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system (CNS), characterized by the damage to the myelin coating of the nerves, causing inflammation and damage to the nerve fibers. This condition is the leading cause of non-traumatic disability in young adults, being the most common demyelinating disease, affecting more than 2.5 million people in the world. Diagnosis is a complex process based on a combination of clinical signs and symptoms, imaging findings, and laboratory tests that help establish the clinical phenotype of the disease, which can be clinically isolated syndrome (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), primary-progressive MS (PPMS), or secondary-progressive MS (SPMS). Currently, there is no solution, but there are different treatments available to manage acute episodes, modify the course of the disease, and treat associated symptoms. Among the most used are corticosteroids, as well as new biological drugs with immunomodulatory action. Additionally, new therapies are being developed to promote neuroprotection, regeneration and remyelination.

**Key words:** Multiple sclerosis, demyelinating disease, immunomodulation, monoclonal antibody, neuroprotection, regeneration

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **MIELINA Y ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

La mielina es una estructura membranosa compuesta por el apilamiento de membranas celulares que rodean de manera concéntrica a los axones y se repiten radialmente con una periodicidad de aproximadamente 12 nanómetros. Dependiendo de la localización, los diferentes tipos de células gliales producen mielina de una manera distinta. Las células de Schwann constituyen la mielina en el sistema nervioso periférico (SNP) mientras que los oligodendrocitos lo hacen en el sistema nervioso central (SNC) (Aggarwal et al., 2011).

El componente principal de la mielina son los lípidos que aproximadamente llegan a constituir un 70% del peso seco en el SNC mientras que en el SNP representan casi un 90%. Los principales componentes de la mielina son el colesterol, los glicerofosfolípidos y los esfingolípidos, y sus proporciones varían entre la mielina del SNC y la del SNP, por ejemplo, en el SNP es menor la cantidad de cerebrósido, un tipo de glucoesfingolípido, y colesterol, y mayor la cantidad de esfingomielina que en el SNC.

Otra diferencia importante entre los oligodendrocitos y las células de Schwann se observa en la composición proteica de la vaina de mielina donde ambos tipos de células presentan distintos tipos de proteínas. En el caso de mamíferos, las proteínas de la mielina más importantes en el SNC son la proteína proteolípídica (PLP) y la proteína básica de la mielina (MBP), mientras que en el SNP es la proteína cero (PO) (Martínez-Gómez, 2014).

La principal función de la mielina es incrementar la velocidad de propagación del potencial de acción y esto lo consigue gracias a su baja capacitancia, pero alta resistencia eléctrica. Por lo tanto, las vainas de mielina aíslan a los axones para incrementar la velocidad de conducción de las señales eléctricas.

Los segmentos mielinizados de los axones tienen una longitud aproximada de 150  $\mu\text{m}$  y son interrumpidos por los nodos de Ranvier los cuales contienen canales iónicos de sodio y potasio sensibles a voltaje. Esta organización es lo que permite una propagación rápida y eficiente de los potenciales de acción de manera saltatoria (Aggarwal et al., 2011).

Las diferencias en la composición bioquímica de la mielina entre el SNC y el SNP hacen que, si bien hay procesos inflamatorios que afectan a ambas, hay otros que afectan de

manera selectiva a una u otra (Torrades, 2004). Las enfermedades desmielinizantes constituyen un amplio grupo de patologías de etiología autoinmune caracterizadas por la destrucción de la mielina con una preservación axonal relativa (Savransky, 2018) y exhiben manifestaciones clínicas muy diversas en función de la localización de las lesiones y la rapidez con la que estas progresan (García & Guzmán de Villoria, 2010). Entre las enfermedades desmielinizantes más frecuentes que comprometen al SNC encontramos la esclerosis múltiple (EM), la neuromielitis óptica y la encefalomiелitis diseminada aguda (Savransky, 2018). En este trabajo de revisión nos centraremos en la EM y en los diferentes abordajes terapéuticos para su manejo y control.

## **ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La EM es una enfermedad crónica autoinmune que afecta al SNC, el cual incluye al encéfalo y a la médula espinal. Se caracteriza por la lesión del revestimiento de mielina de los nervios, causando inflamación y daño a las fibras nerviosas. Como resultado, la transmisión de los impulsos nerviosos se ve alterada, lo que provoca una serie de síntomas que pueden variar en gran medida entre individuos, y que incluyen alteraciones de la visión, debilidad muscular, alteraciones de la coordinación y el equilibrio, sensación de entumecimiento y hormigueo, y problemas cognitivos (Compston & Coles, 2008). La causa de la EM continúa siendo desconocida, pero se cree que es el resultado de la combinación de factores genéticos y ambientales (Dobson & Giovannoni, 2018). Actualmente, no existe cura para la EM, pero sí existen tratamientos disponibles que ayudan a controlar los síntomas y a ralentizar el avance de la enfermedad puesto que se trata de una afección progresiva, es decir, que empeora con el tiempo, aunque el ritmo al que lo hace presenta una considerable variación interindividual.

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA EM**

### **La EM a nivel mundial**

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente, suponiendo la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (Pérez et al., 2019). A nivel mundial, se estima que la EM afecta a 2,5 millones de personas, aunque la prevalencia varía significativamente según la región geográfica, desde niveles altos en Norteamérica y

Europa (> 100 casos/100000 habitantes) a niveles más bajos en Asia y en África subsahariana (2 casos/ 100000 habitantes) (Leray et al., 2015).

Los estudios de prevalencia más recientes indican que la frecuencia de la enfermedad ha aumentado en el mundo durante las últimas décadas y que dicho incremento ocurre fundamentalmente a expensas de un mayor número de casos en mujeres con formas remitentes (Pérez et al., 2019). La prevalencia media global ha aumentado desde 30 casos/100000 habitantes en 2008 a 33 casos/100000 habitantes en 2013 (Leray et al., 2015).

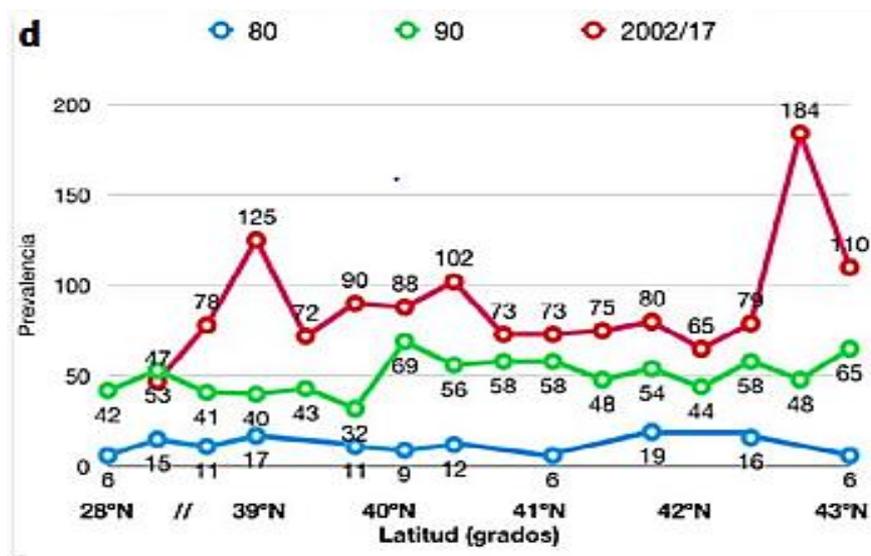
En el caso de Europa, la prevalencia también varía según la región geográfica, desde valores de 170,5 casos/100000 habitantes en el condado sueco de Värmland hasta 70,6 casos/100000 habitantes en Las Palmas de Gran Canaria. En el caso de la incidencia, se estima que la media ha estado en torno a 6,8 casos/100000 habitantes entre 2001 y 2007 aunque esta también varía según la región geográfica lo cual sugiere la existencia de un gradiente norte sur. Sin embargo, estudios recientes han revelado un incremento tanto en los índices de prevalencia como de incidencia en los países del sur de Europa, lo cual ha atenuado dicho gradiente (Leray et al., 2015).

Por otra parte, la EM es más común en mujeres que en hombres, con una proporción actual de aproximadamente 3:1. La enfermedad suele diagnosticarse entre los 20 y los 40 años, aunque esta puede debutar en cualquier momento de la vida (Pérez et al., 2019).

En cuanto a la mortalidad, entre el 70 y el 88% de los pacientes sigue vivo 25 años después del diagnóstico de la enfermedad.

### **La EM en España**

En España, se han publicado trabajos sobre la EM desde 1968 y todos muestran un aumento progresivo de las cifras de incidencia y prevalencia en todas las zonas estudiadas del país (Fernández et al., 2021).



**FIGURA 1.** Imagen tomada de (Pérez et al., 2019). Prevalencias según latitud y década de los estudios (cifras en número de casos por 100000 habitantes)

Durante la década de los ochenta, la prevalencia media de la EM en España fue de 14 casos/100000 habitantes mientras que entre los años 1990 y 2001, la media ascendió hasta 51 casos/100000 habitantes y a partir de 2002, la prevalencia ha presentado una media de 92 casos/100000 habitantes (Fig\_1). De igual forma, la incidencia también ha ido aumentando en las últimas décadas. Además, la distribución geográfica en el país es heterogénea, con una mayor prevalencia en el norte y este de la península. Por ejemplo, Ourense tiene una de las tasas más altas de prevalencia de EM en todo el país con aproximadamente 184 casos por cada 100.000 habitantes (Pérez et al., 2019).

Todos los estudios han encontrado una mayor prevalencia e incidencia en la población femenina. La media de la ratio mujer/hombre en los estudios de la década de los noventa fue de 2/1 y actualmente se encuentra en 3,5/1 (Pérez et al., 2019).

Además, los últimos estudios realizados muestran una tasa de mortalidad de 0,35 muertes por cada 100.000 habitantes (Fernández et al., 2021).

### La EM en Canarias

Según los estudios epidemiológicos realizados en Canarias, la prevalencia de la EM en la región está en torno a 45 casos por cada 100.000 habitantes, lo que la sitúa dentro del rango medio a nivel nacional. En términos generales, se cree que la prevalencia de la EM en Canarias es menor que en otras regiones de España, aunque la distribución de la

enfermedad dentro de la región puede variar significativamente. Por ejemplo, en Gran Canaria está en 77 casos por cada 100000 habitantes mientras que en La Palma se sitúa en 42 casos por cada 100000 habitantes (Fernández et al., 2021)

En cuanto a la incidencia, esta se encuentra entorno al 4,2 por cada 100 000 habitantes por año (Fernández et al., 2021).

## **PATOGENIA**

La aparición de la EM se ve condicionada tanto por la exposición a determinados factores ambientales como por la susceptibilidad genética del individuo. Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de padecer la enfermedad es mayor en individuos con historia familiar de EM, lo que sugiere cierto grado de predisposición genética (Rodríguez et al., 2022). Los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen un riesgo de entre el 2% y el 4% más de padecer la enfermedad respecto a la población general que presenta un riesgo del 0,1%. Además, cuando los dos progenitores la padecen el riesgo aumenta hasta un 20% (Ascherio, 2013). Aproximadamente el 15% de los pacientes con EM tienen al menos un familiar que también está afectado por la enfermedad.

La relación que existe entre la EM y determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) fue identificada a principios de los años 70 (Compston et al., 1976; Compston & Coles, 2008), siendo el HLA-DRB1 el alelo que confiere mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad (Rodríguez et al., 2022).

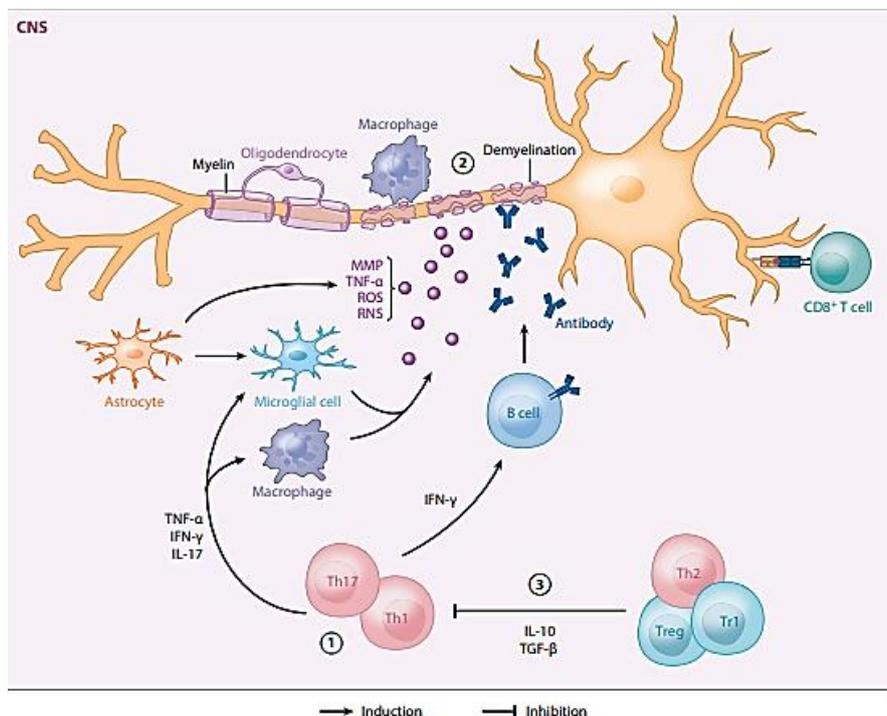
En cuanto a los factores ambientales, el más destacable es la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) (Ascherio, 2013) ya que aquellas personas que han padecido mononucleosis infecciosa tienen un riesgo de hasta tres veces mayor de padecer EM que las que no han sido infectadas aunque también se ha relacionado la aparición de la enfermedad con otros factores como el tabaquismo, la dieta o la deficiencia de vitamina D (Ascherio, 2013).

A pesar de que aún no se conoce el factor o factores desencadenantes de la enfermedad, se sabe que una respuesta inmune desregulada es la que promueve el daño al SNC en la EM (Rodríguez et al., 2022).

El sello de identidad de esta enfermedad desmielinizante es la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca las cuales reciben el nombre de placas escleróticas.

(Dobson & Giovannoni, 2018). Los linfocitos T helper CD4+ tipo 1 (Th1), Th17, linfocitos CD8+ y los macrófagos, juegan un papel crucial en la mediación de la respuesta inflamatoria que lleva al ataque autoinmune contra las proteínas que constituyen la vaina de mielina (Katsara & Apostopoulos, 2018).

Se cree que la enfermedad se desencadena por la migración de linfocitos T autorreactivos los cuales se infiltran en el SNC a través de la barrera hematoencefálica con ayuda de moléculas de adhesión. A continuación, los linfocitos T infiltrados se activan por medio de células presentadoras de antígeno como las células dendríticas o la microglía y se diferencian subpoblaciones o subtipos de linfocitos T helper, Th1 y Th17. Tanto Th1 como Th17 secretan citoquinas proinflamatorias como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17 que inducen una respuesta inflamatoria en los macrófagos y la microglía (Fig\_2)



**FIGURA 2.** Imagen tomada de (Martínez et al., 2014) en la cual se reflejan de forma esquemática las interacciones celulares que producen daño en la vaina de mielina.

## FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EM se caracteriza por la incapacidad de determinadas vías nerviosas de importancia para la conducción de los impulsos nerviosos (Compston & Coles, 2008). A causa de las lesiones desmielinizantes los axones afectados no pueden conducir los impulsos de forma rápida pudiendo incluso

bloquearse la conducción a través de la vía lo que conduce a la aparición de la sintomatología característica (Fernández & Fernández, 2007).

De forma experimental, los axones que se han vuelto a mielinizar pueden volver a conducir el impulso nervioso y restaurar sus funciones de manera que podemos asumir que la remielinización contribuye a la recuperación en la EM (Smith, 1994; Compston & Coles, 2008). No obstante, la remielinización no da lugar a vainas de mielina iguales a las originales puesto que se ha observado que los internodos son más cortos (Fernández & Fernández, 2007).

De lo expuesto hasta aquí se deduce que, dada la naturaleza multifactorial de esta enfermedad, las diferencias geográficas y las diferencias observadas entre sexos, la EM puede presentar una variabilidad clínica más o menos amplia que en la mayoría de los casos puede dificultar su diagnóstico preciso, así como su manejo terapéutico. Por ello es de enorme importancia la correcta caracterización de las formas clínicas mediante el diagnóstico diferencial para poder establecer un tratamiento eficaz teniendo en cuenta las características de la enfermedad.

## **2. OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, en este trabajo de fin de grado nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Describir las principales técnicas y métodos utilizados para el diagnóstico de la EM.
- Describir los fenotipos o formas clínicas en las que se presenta la EM.
- Describir los diferentes tratamientos aprobados con indicación terapéutica para EM, con especial interés en las terapias biológicas, así como aquellos que se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico.

## **3. METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo se han utilizado 5 de los principales buscadores académicos; PubMed, Google Scholar, Dialnet, Scielo y ScienceDirect. Normalmente, se utilizaron términos generales tanto en español como en inglés para la búsqueda de información por medio de palabras clave como “Esclerosis múltiple” o su abreviatura “EM”, “tratamiento” y “epidemiología”, además de la conjunción de estas junto a otras relacionadas por medio de operadores booleanos como son AND y OR, por ejemplo:

“tratamiento” OR “terapia” AND “Multiple sclerosis”. En cuanto a la descripción de los diferentes fenotipos de la enfermedad, se implementó el uso de palabras específicas como “Multiple sclerosis” AND “phenotypes” y para la epidemiología se usaron palabras como “incidencia” o “prevalencia” acompañadas del lugar sobre el que se querían registrar datos: “EM” AND “epidemiology” AND “global”.

Durante la elaboración de este trabajo, se han empleado criterios de inclusión para la selección de artículos de referencia. Se ha dado prioridad a la relevancia temática, asegurando la vinculación directa de cada fuente bibliográfica con el tema específico de estudio. Además, se ha buscado mantener la innovación en la investigación, seleccionando artículos recientes que reflejan los avances más recientes en el campo de estudio.

#### **4. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la EM es un proceso complejo que se basa en una combinación de signos y síntomas clínicos, hallazgos de imagen y pruebas de laboratorio. Hoy en día, el diagnóstico de la EM sigue siendo fundamentalmente clínico, es decir, se basa en la evaluación por parte del médico de los signos y síntomas que presenta el paciente y en la exploración neurológica (Martínez-Gómez et al., 2014). Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado diversas herramientas complementarias para mejorar la precisión del diagnóstico. A continuación, se detalla el proceso global con los diferentes elementos necesarios para realizar el diagnóstico diferencial de la EM:

1. Anamnesis y exploración neurológica: El médico debe obtener una historia clínica detallada del paciente y realizar una exploración neurológica completa para identificar cualquier síntoma o signo que sugiera o indique una enfermedad del SNC. Algunos de los síntomas y signos más comunes de la EM incluyen debilidad, espasticidad, fatiga, problemas de visión y dificultades cognitivas (Fernández & Fernández, 2007).
2. Pruebas de imagen: La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen más utilizada para el diagnóstico de la EM. La RM puede mostrar lesiones encefálicas y medulares características de la enfermedad, como placas desmielinizantes y edema. También puede ayudar a descartar otras enfermedades que pueden cursar con síntomas similares como la neuromielitis óptica, entre otras (Oh et al., 2018).

3. Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR): La punción lumbar para obtener una muestra de LCR puede ayudar a detectar ciertas proteínas y células inmunitarias cuya presencia puede ser compatible con una EM. Sin embargo, el análisis del LCR no es una prueba específica de la EM. En la mayoría de los pacientes con hallazgos clínicos y de RM típicos de EM, no suele ser necesario realizar un examen del LCR (Fernández & Fernández, 2007; Brownlee et al., 2017)

4. Potenciales evocados: los potenciales evocados miden la velocidad y la calidad de la transmisión de los impulsos nerviosos en el SNC por lo que pueden ayudar a confirmar la presencia de lesiones desmielinizantes en el encéfalo o la médula espinal (Fernández & Fernández, 2007).

5. Criterios diagnósticos: Existen diferentes criterios que se utilizan para ayudar a establecer el diagnóstico de EM. Los criterios de McDonald son los más utilizados en la actualidad y se basan en la combinación de los resultados de las pruebas de imagen, el análisis del LCR y los síntomas clínicos. Estos criterios se han actualizado en varias ocasiones desde su introducción en 2001 para reflejar los avances en las técnicas de imagen y en el conocimiento de la EM (Polman et al., 2011).

Estos criterios en su actualización de 2017 establecen que para el diagnóstico de la EM se requiere la presencia de dos o más lesiones en la RM que cumplan con las siguientes características (Thompson et al., 2018):

1. Al menos una lesión debe estar ubicada en la sustancia blanca del cerebro.
2. Las lesiones deben ser diferentes en cuanto a su localización y apariencia en la RM, lo que sugiere que se han desarrollado en diferentes momentos.

Además, los criterios de 2017 establecen que se puede diagnosticar la EM en pacientes con una sola lesión en la RM si se cumple lo siguiente:

1. La lesión debe ser característica de la EM, es decir, debe estar bien delimitada y tener un tamaño mínimo.
2. La presencia de la lesión debe estar respaldada por otros hallazgos clínicos o de laboratorio, como la presencia de bandas oligoclonales en el LCR, que reflejan la presencia de inmunoglobulinas específicas relacionadas con el proceso inflamatorio asociado a la enfermedad, o un segundo episodio clínico que sugiera EM.

## 5. FENOTIPOS CLÍNICOS EN LA EM

Es importante contar con descripciones precisas de los diferentes fenotipos de la EM para poder diseñar nuevos ensayos clínicos y para la toma de decisiones a la hora de tratar la enfermedad. En 1996, fueron propuestas las primeras descripciones por parte del US National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis (NMSS) y se establecieron los siguientes fenotipos clínicos de EM: EM remitente-recurrente (RRMS), EM progresiva-primaria (PPMS), EM progresiva-secundaria (SPMS), y EM progresiva reincidente (PRMS) (Lublin et al., 2014). Sin embargo, en 2011, el Comité, formado por la NMSS el European Committee for Treatment and Research in MS y el MS Phenotype Group revisó esta clasificación con el objetivo de mejorarla teniendo en cuenta los nuevos avances en las técnicas de imagen y el uso de biomarcadores de la enfermedad (Lublin et al., 2014). De esta forma, en 2014 Lublin y colaboradores, establecieron una nueva clasificación que distingue dentro de los distintos fenotipos clínicos formas activas y progresivas de la enfermedad (Klineova & Lublin, 2018) que se detallan a continuación:

1. **Síndrome clínicamente aislado (CIS):** constituye el primer episodio de inflamación y desmielinización en el SNC que puede convertirse en EM si continúa la actividad inflamatoria.
2. **EM remitente-recurrente (RRMS):** se establece cuando se producen episodios agudos con deterioro de las funciones neurológicas, con una recuperación parcial o total y sin aparente progresión de la enfermedad. Se distinguen formas activas y sin actividad.
  - Activa: hay evidencia de nuevas recaídas y aparecen lesiones nuevas en la RM en un periodo de tiempo determinado.
  - Sin actividad: no hay evidencia de que la enfermedad se encuentre activa.
3. **EM progresiva-primaria (PPMS):** se establece cuando las funciones neurológicas empeoran de forma continuada desde el inicio del diagnóstico sin signos de remisión. Se distinguen en este caso las formas siguientes:
  - Activa: hay evidencia de nuevas recaídas y, aparecen lesiones nuevas en la RM en un periodo de tiempo determinado.
  - Sin actividad: no hay evidencia de que la enfermedad se encuentre activa.

- Con progresión: hay evidencia del empeoramiento de la enfermedad con cambios que se pueden medir de forma objetiva y que se dan durante un periodo de tiempo específico.
  - Sin progresión: no hay evidencia de cambios que se puedan medir de forma objetiva y que demuestren que la enfermedad haya empeorado en un periodo de tiempo determinado.
4. **EM progresiva-secundaria (SPMS)**: se establece cuando, tras un periodo inicial de RRMS, la enfermedad se vuelve más progresiva de manera estable con o sin recaídas. Se distinguen en este caso las siguientes formas:
- Activa: hay evidencia de nuevas recaídas y, aparecen lesiones nuevas en la RM en un periodo de tiempo determinado.
  - Sin actividad: no hay evidencia de que la enfermedad se encuentre activa
  - Con progresión: hay evidencia del empeoramiento de la enfermedad con cambios que se pueden medir de forma objetiva y que se dan durante un periodo de tiempo concreto.
  - Sin progresión: no hay evidencia de cambios que se puedan medir de forma objetiva y que demuestren que la enfermedad halla empeorado en un periodo de tiempo determinado.

La mayoría de los pacientes con EM desarrollan la forma RRMS, la cual se caracteriza por periodos alternos de empeoramiento y remisión. Según va evolucionando la enfermedad, la recuperación es incompleta y alrededor del 50% de los pacientes termina por desarrollar SPMS que se caracteriza por la acumulación progresiva e irreversible de discapacidad neurológica. Un número más pequeño de pacientes con EM, en torno al 10-15%, manifiesta un curso clínico progresivo desde el inicio de la enfermedad que es lo que se conoce como PPMS (Rodríguez et al., 2022).

## 6. TRATAMIENTOS PARA LA EM

Actualmente, no existe una cura para la EM. Sin embargo, se han desarrollado a lo largo de los años diferentes tratamientos con el objetivo de controlar los síntomas, prevenir las recaídas y ralentizar la progresión de la enfermedad, por lo que es posible dividir las terapias actuales en tres grandes grupos: 1) Fármacos destinados a tratar el brote agudo, 2) Fármacos modificadores del curso de la enfermedad y 3) Terapias y fármacos destinados al tratamiento de la sintomatología asociada (Arcos et al., 2011). En este

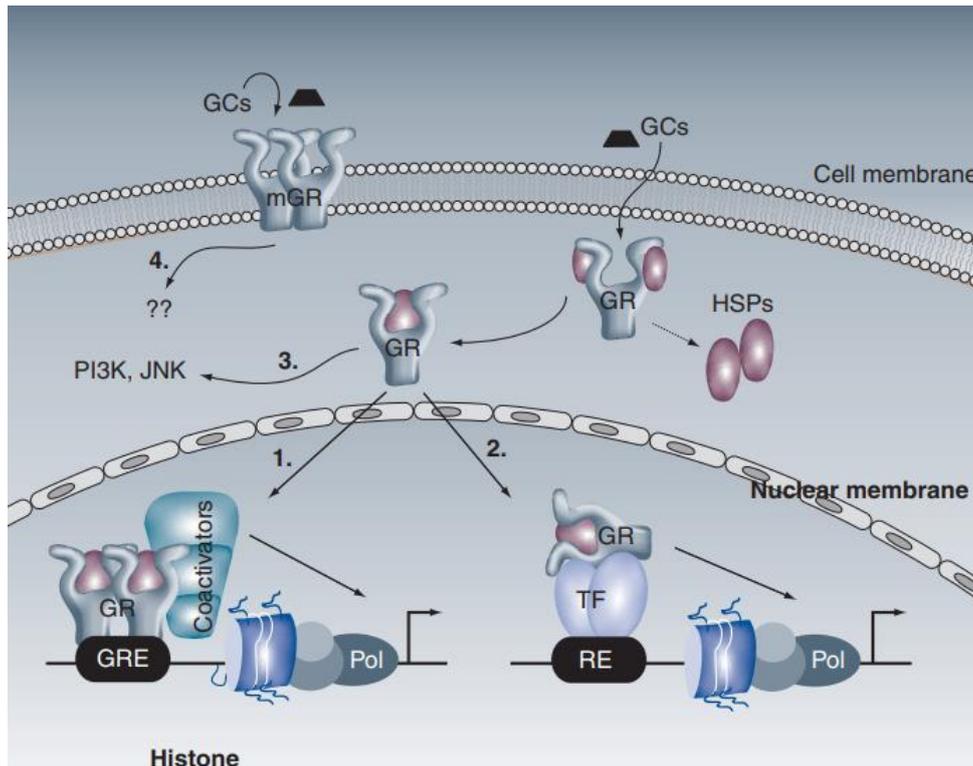
apartado revisaremos las diversas opciones terapéuticas disponibles en este momento para estos tres grupos terapéuticos.

### **FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL BROTE AGUDO**

Cuando se habla en EM de un “brote agudo”, se hace referencia a la aparición repentina o exacerbación de los síntomas de la enfermedad. El brote agudo se denomina también “ataque” o “recaída” (Hauser & Cree, 2020). El brote es un concepto clínico definido por la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica con una duración mínima de 24 horas, o bien un empeoramiento significativo de síntomas neurológicos preexistentes, después de un periodo de estabilidad superior a 30 días en ausencia de fiebre o infección. Los síntomas que aparecen o se exacerban en los 30 días siguientes a la aparición de un brote, se consideran parte del mismo episodio (Sociedad Española de Neurología, 2007).

El tratamiento del brote agudo se basa principalmente en el uso de glucocorticoides (GC) ya que, por su acción antiinflamatoria, reducen la gravedad y acortan la duración de este proporcionando un beneficio clínico a corto plazo (Hauser & Cree, 2020).

El mecanismo de acción de los GC se basa en la interacción de éstos con receptores intracelulares específicos (RG) (Reichardt et al., 2021). En ausencia de hormona, el RG se encuentra en el citoplasma. Sin embargo, los GC atraviesan la membrana celular y se unen a los receptores en el citoplasma formando un complejo receptor-glucocorticoide que puede tener dos destinos (Fig\_3). Por un lado, puede translocarse al núcleo donde interactúa con secuencias específicas de ADN que estimulan o reprimen la transcripción de determinados genes (Reichardt et al., 2006) y, por otro lado, pueden permanecer en el citoplasma donde regulan diferentes procesos al interactuar con moléculas implicadas en diferentes rutas de señalización (Reichardt et al., 2006).



**Figura 3.** Imagen tomada de (Reichardt, et al., 2006) en la cual se refleja el mecanismo de acción de los GC.

Un modelo animal ampliamente utilizado para estudiar los mecanismos patológicos y los regímenes de tratamiento en la EM, es la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE, por sus siglas en inglés). Utilizando este modelo se han revelado la barrera hematoencefálica, la microglía y los linfocitos T como las principales dianas de los GC (Reichardt et al., 2006).

Por un lado, los GC están implicados en la inducción de la apoptosis de los linfocitos. En concreto, los timocitos doble positivos inmaduros, es decir, aquellos que expresan tanto CD4 como CD8, son muy sensibles a los GC, aunque los linfocitos T periféricos también pueden sufrir apoptosis en presencia de grandes concentraciones de GC (Reichardt et al., 2006).

Por otro lado, los GC redirigen la migración de los linfocitos T lejos del SNC inflamado hacia tejidos periféricos mejorando así la neuroinflamación. Además, se han descrito otros mecanismos que también contribuyen a la actividad terapéutica de los GC en la EAE, incluyendo la regulación a la baja de moléculas de adhesión celular como LFA-1 y VLA-4, necesarias para que los linfocitos T atraviesen la barrera hematoencefálica, y la reducción de citosinas proinflamatorias como el INF $\gamma$  (Reichardt et al., 2021).

Los GC son sintetizados en la corteza adrenal bajo el control de la secreción hipotalámica e hipofisiaria. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) son liberadas en respuesta al estrés y a elevados niveles de citocinas proinflamatorias lo que induce la secreción de GC en la zona fasciculada de la corteza adrenal (Reichardt et al., 2006).

Niveles elevados de GC endógenos influyen en el tipo de respuesta inmune, ya que suprimen la inmunidad celular y potencian la inmunidad humoral, lo cual sugiere una relación entre la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), los niveles de GC endógenos y la susceptibilidad y progresión de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, se ha visto que mujeres en el tercer trimestre de embarazo con niveles altos de cortisol, experimentan frecuentemente la remisión de enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1 como es el caso de la EM (Reichardt et al., 2006).

Entre los glucocorticoides más utilizados para el tratamiento del brote agudo en la EM, destacan:

- Metilprednisolona

Es un fármaco eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la EM por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora (Wang et al., 2020). Se trata de un glucocorticoide sintético que produce una disminución de la respuesta inmunológica del organismo al interferir en las señales interleucocitarias mediadas por las linfoquinas. Inhibe la interacción macrófago-linfocito y la posterior liberación de IL-2; como resultado, suprime la activación de los linfocitos T producida por antígenos y la síntesis de citoquinas por los linfocitos T activados (Metilprednisolona Normon, 2020; Wang et al., 2020). Además, puede inducir la proliferación de los linfocitos T reguladores (Treg) y reducir la secreción de citocinas proinflamatorias (Wang et al., 2020).

- Dexametasona

La dexametasona es un corticoide sintético fluorado, de acción prolongada, con elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide (Dexametasona, 2022; Madamsetty et al., 2022). Funciona suprimiendo la migración de los neutrófilos y disminuyendo la proliferación de los linfocitos. Además, reduce la permeabilidad del endotelio capilar. También inhibe la producción de algunas prostaglandinas y citocinas como la IL-1, la IL-12, el TNF, el INF $\gamma$  y el factor estimulante de colonias granulocito-macrófagos (GM-CSF) (Johnson et al., 2022).

Como alternativa terapéutica en pacientes que presentan resistencia al tratamiento con GC tenemos la plasmaféresis (Sociedad Española de Neurología, 2007) y el tratamiento con ACTH (Hauser & Cree, 2020).

#### - Plasmaféresis

La plasmaféresis es una técnica de purificación de sangre extracorpórea que separa el plasma sanguíneo del resto de componentes, eliminándolo y reemplazándolo posteriormente por otro fluido (Rolfes et al., 2019). El fluido, generalmente un coloide, es típicamente una combinación de una disolución de albúmina sérica humana y/o plasma fresco congelado (Cleveland Clinic, 2023).

El principio de esta terapia se basa en la eliminación de factores humorales patógenos circulantes como anticuerpos, complejos inmunes y citoquinas inflamatorias, así como de mediadores proinflamatorios y señales coestimuladoras vinculadas a la autoinmunidad mediada por linfocitos T y B, presentes en el plasma sanguíneo del paciente (Khatri, 2009).

#### - ACTH

El tratamiento con ACTH rara vez se utiliza debido a su alto coste y a sus ventajas inciertas en comparación con los glucocorticoides sintéticos. Sin embargo, en personas con acceso intravenoso deficiente o que no toleran los corticosteroides orales, se administra ACTH por vía intramuscular para el tratamiento del brote agudo (Hauser & Cree, 2020).

### **FÁRMACOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD**

El objetivo principal de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad es reducir lo antes posible el número y la gravedad de los brotes, así como prevenir o retrasar la progresión de la discapacidad neurológica (Arcos et al., 2011; Amin & Hersh, 2023).

A continuación, se describen los fármacos y terapias modificadores del curso de la enfermedad más utilizados:

#### - Interferones

Los interferones (INF) son un grupo de glucoproteínas producidas por diversas células del organismo en respuesta a infecciones virales o a la interacción con superantígenos o mitógenos (Arcos et al., 2011). Se distinguen tres clases de interferones según sus

características estructurales y biológicas: INF $\alpha$  o leucocitario, INF $\beta$  o tipo fibroblástico e INF $\gamma$  o tipo inmune producido por linfocitos y células NK (Avendaño, 2006).

Estas proteínas tienen una amplia gama de efectos, que incluyen propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. Aunque los mecanismos de acción exactos no se comprenden completamente, se ha observado que los INF presentan entre otros efectos, reducción de la síntesis de citoquinas y de sus receptores, y disminución de la entrada de células inflamatorias al SNC. Este último efecto parece estar mediado por la inhibición de metaloproteinasas de la matriz (MMP) que degradan entre otras, las proteínas que constituyen la lámina basal como lamininas y colágeno tipo IV, reduciendo así la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Fernández et al., 2007). Asimismo, reducen la proliferación de células T y por ende también la liberación de INF $\gamma$ , la migración de células T, la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC-II) inducida por INF $\gamma$ , la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y del factor de crecimiento neural (NGF) (Arcos et al., 2011).

Debido a que una infección vírica en el SNC podría ser la desencadenante de la EM, se ensayó el uso de los tres tipos de interferones. El INF $\alpha$  resultó incapaz de influir sobre los síntomas o la progresión de la EM, el INF $\gamma$  provocó exacerbación de la sintomatología y el INF $\beta$  fue el único que demostró un efecto beneficioso (Sotoca, 1999).

Existen tres medicamentos principales basados en INF $\beta$  disponibles como tratamientos inmunomoduladores de primera línea para la EM, aunque su uso se ha reducido debido al desarrollo de nuevas terapias más eficaces y seguras (Amin & Hersh, 2023).

1. INF $\beta$  1b: esta proteína recombinante producida en *E. Coli*, reproduce la secuencia del INF $\beta$  natural con la excepción de una sustitución en un aminoácido; es una proteína no glicosilada.

2. INF $\beta$  1a: se trata de una proteína recombinante, glicosilada, con una secuencia idéntica al INF $\beta$  natural (Sociedad Española de Neurología, 2007).

En ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, el INF $\beta$  mostró una reducción en la severidad de las recaídas y efectos beneficiosos en las medidas de actividad de la enfermedad en RM es decir, el INF $\beta$  mostró en la RM una reducción en las lesiones realizadas con gadolino y en las lesiones en T2, aunque solo el INF $\beta$  1a mostró además un efecto frente a la progresión de la discapacidad (Amin & Hersh, 2023).

- Acetato de glatirámero (AG)

Se trata de una sustancia compuesta por la mezcla aleatoria de cuatro aminoácidos, conocida previamente con el nombre de copolímero 1 (Sociedad Española de Neurología, 2007) y es el otro fármaco inmunomodulador de primera línea aprobado para el tratamiento de la EM (Arcos et al., 2011).

Es un análogo sintético de la MBP. No atraviesa la barrera hematoencefálica, se une a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MHC-I) situadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) que reconocen antígenos de la MBP, previniendo la expansión linfocitaria y estimulando además la producción de citocinas antiinflamatorias (Arcos et al., 2011). Se trata un fármaco con eficacia clara en cuanto a reducción del número de brotes, dentro del rango observado con el IFN $\beta$ , aunque su eficacia tarda más tiempo en materializarse (Sociedad Española de Neurología, 2007; Amin & Hersh, 2023).

- Fingolimod.

El fingolimod es un derivado químico de la miriocina, un metabolito del hongo *Isaria sinclairii* (Arcos et al., 2011) que se convierte *in vivo*, mediante fosforilación, en un análogo de esfingosina-1-fosfato y por tanto está incluido en el grupo de fármacos moduladores del receptor esfingosina-1-fosfato (Axisa & Hafler, 2016). La esfingosina-1-fosfato regula la proliferación, diferenciación y migración celular. Existen 5 tipos de receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P). En concreto, el receptor S1P1 participa en el egreso de los linfocitos de los ganglios linfáticos de manera que cuando los linfocitos se encuentran en los ganglios, la expresión del receptor S1P1 en la membrana plasmática es alta, permitiendo que los linfocitos respondan y migren siguiendo el gradiente de esfingosina-1-fosfato que existe en su entorno, de manera que pasan a la linfa y de allí a la circulación general (Bazúa & García, 2012).

Fingolimod reduce el número de linfocitos T y B naive así como el número de linfocitos T y B de memoria circulantes al unirse al receptor S1P y bloquear la salida de estos desde los ganglios linfáticos ya que provoca la internalización del receptor y su posterior degradación por lo que los linfocitos presentan menos receptores y no responden adecuadamente al gradiente de esfingosina-1-fosfato. La retención de linfocitos autorreactivos en el ganglio previene su recirculación y entrada al SNC, inhibiendo así, uno de los pasos principales en la patogénesis de la EM (Amin & Hersh, 2023).

#### - Spinimod

Se trata de un fármaco de segunda generación modulador del receptor S1P que se une de forma selectiva a S1P1 y a S1P5 (Gholamzad et al., 2019) y que, al contrario que fingolimod, no requiere activación vía fosforilación. Además, se ha observado en modelos animales que este fármaco tiene efectos neuroprotectores lo cual sugiere que podría usarse para tratar los aspectos neurodegenerativos de la EM ofreciendo beneficios en los fenotipos progresivos de la enfermedad (Amin & Hersh, 2023).

#### - Terifluonmida

La terifluonmida es el metabolito activo de la leflunomida, con actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora (Sociedad Española de Neurología, 2007). Bloquea la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa la cual participa en la síntesis de *nov*o de pirimidinas, interfiriendo en el proceso de síntesis de DNA, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos (Gholamzad et al., 2019).

#### - Fumaratos

El dimetil fumarato (DMF), es un éster de ácido fumárico que ejerce sus efectos en la EM al activar NRF2, un factor de transcripción importante que está involucrado en el mantenimiento de la homeostasis redox dentro de las células ya que controla la expresión de genes que participan en la detoxificación (Konigsberg, 2007).

Además, los fumaratos reducen la excitotoxicidad neuronal, modulan la migración transendotelial a través de la barrera hematoencefálica y tienen un impacto negativo en el sistema inmunitario al disminuir el número de linfocitos (Amin & Hersh, 2023).

#### - Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son considerados fármacos muy eficaces en el tratamiento de la EM (Amin & Hersh, 2023). Entre los aprobados con indicación terapéutica para la EM, están:

1. Natalizumab: fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado con indicación terapéutica para EM. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina- $\alpha$ -4 leucocitaria e impide la migración de los linfocitos activados a través de la barrera hematoencefálica ya que impide que se unan a las moléculas de adhesión celular presentes en las células endoteliales a través de la integrina-  $\alpha$ 4. Esta interferencia resulta beneficiosa sobre la inflamación del SNC al bloquear la unión y posterior

diapédesis de los linfocitos a través de la barrera hematoencefálica (Sociedad Española de Neurología, 2007; Gholamzad et al., 2019).

Por otra parte, pese a que tradicionalmente se ha considerado la EM como un trastorno mediado por linfocitos T, existe evidencia sustancial del papel de los linfocitos B en la fisiopatología de la EM, lo que ha llevado al desarrollo y uso de terapias dirigidas a la eliminación de esta población de linfocitos (Amin & Hersh, 2023).

2. Ocrelizumab: el ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante y humanizado dirigido contra la proteína CD20 presente mayoritariamente en la superficie de los linfocitos B (Amin & Hersh, 2023). Ocrelizumab al unirse a CD20, provoca la muerte de los linfocitos B mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpos, además de inducir apoptosis (Wootla et al., 2016).

#### - Cladribina

La cladribina es un análogo de la desoxiadenosina resistente a la adenosina desaminasa que interfiere con el metabolismo del ADN y causa apoptosis, produce además una depleción linfocitaria selectiva, precoz y prolongada preferentemente sobre los linfocitos B y T por lo que consigue disminuir la actividad inflamatoria asociada a la enfermedad (Arcos et al., 2011; Amin & Hersh, 2023).

#### - Transplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Se trata de un procedimiento que permite la destrucción del sistema inmune y su posterior regeneración a partir de células madre hematopoyéticas (CMH). Este proceso se puede dividir en cuatro pasos fundamentales: movilización de las CMH, recolección de las CMH, régimen de acondicionamiento y trasplante de las CMH.

Inicialmente, las CMH se obtenían por aspiración de médula ósea mediante punción en la cresta iliaca, pero cada vez es más común su recolección a partir de sangre periférica tras un proceso de movilización. La movilización de las CMH implica la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Una vez han sido movilizadas, las CMH se recolectan mediante leucoaféresis o. A continuación, las células recolectadas se criopreservan y se almacenan congeladas hasta que el paciente esté listo para el trasplante. Antes del trasplante, se realiza la ablación del sistema linfohematopoyético mediante quimioterapia, procedimiento que se conoce como régimen de acondicionamiento. Inmediatamente después, se lleva a cabo el trasplante de las CMH

para permitir la recuperación de la linfohematopoyesis y el restablecimiento de la función inmunológica (Muraro et al., 2017; Amin & Hersh, 2023).

Los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad desempeñan un papel fundamental en el manejo de la EM. La elección del tratamiento adecuado depende del tipo de EM que presente el paciente (Tabla\_1). Además, la recomendación de un tratamiento suele seguir un sistema de clasificación de la evidencia y las recomendaciones médicas. En el caso de la EM los tratamientos suelen clasificarse siguiendo una escala dependiente de los datos disponibles (Tabla\_2), teniendo como resultado tres niveles de recomendación (Enríquez & Jiménez, 2010):

Nivel A: se refiere a una recomendación respaldada por evidencia sólida proveniente de múltiples estudios clínicos bien diseñados.

Nivel B: indica una recomendación respaldada por evidencia limitada o controvertida, como estudios de menor calidad o con resultados inconsistentes.

Nivel C: se refiere a una recomendación basada principalmente en la experiencia clínica, opiniones de expertos o estudios no controlados.

También, es esencial considerar factores como la tasa anualizada de brotes (ARR) y los posibles efectos secundarios (Tabla\_2). La ARR es una medida utilizada para evaluar la frecuencia y la gravedad de los brotes o recaídas en un paciente a lo largo de un año y es importante en el manejo de la EM porque ayuda a determinar la eficacia de los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad ya que un objetivo común de este tipo de tratamientos es reducir el número de brotes.

**Tabla 1. Tratamiento indicado según el fenotipo clínico.**

Fenotipo clínico	Tratamiento indicado
<b>Síndrome clínicamente aislado (CIS)</b>	INF, AG, Fingolimod, Spinelmod, Terifluonomida, DMF, Natalizumab, Cladribina
<b>EM remitente-recurrente (RRMS)</b>	INF, AG, Fingolimod, Spinelmod, Terifluonomida, DMF, Natalizumab, Cladribina. Casos de inicio agresivo: TCMH
<b>EM progresiva-primaria (PPMS)</b>	Ocrelizumab
<b>EM progresiva-secundaria (SPMS) activa</b>	Fingolimod, Spinelmod, Terifluonomida, DMF, Natalizumab, Cladribina
<b>EM progresiva-secundaria (SPMS) sin actividad</b>	No existe evidencia de tratamiento eficaz

**Tabla 2. Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (DMT) junto con su nivel de recomendación (A, B, C), tasa anualizada de brotes (ARR) y efectos adversos (Amin & Hersh, 2023).**

DMT y su nivel de recomendación	Tasa anualizada de brotes (ARR)	Efectos adversos
<b>INFβ 1b Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 34%	Leves: síntomas similares a la gripe, cefalea, hipertransaminasemia Graves: lesión hepática, insuficiencia cardiaca, convulsiones
<b>INFβ 1a Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 29%	Leves: síntomas similares a la gripe, cefalea, hipertransaminasemia Graves: lesión hepática, insuficiencia cardiaca, convulsiones
<b>Acetato de glatirámero Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 29%	Leves: reacción en el sitio de inyección Graves: lipoatrofia, necrosis de la piel, anafilaxis
<b>Fingolimod Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 54%	Leves: linfopenia, cefalea Graves: bradicardia, hipertensión
<b>Spinimod Nivel B</b>	Comparado con placebo: descenso del 55%	Leves: linfopenia, cefalea Graves: bradicardia, hipertensión
<b>Terifluonomida Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 31%	Leves: náuseas Graves: hipertransaminasemia, hipertensión
<b>Dimetil fumarato Nivel B</b>	Comparado con placebo: descenso del 44-53%	Leves: enrojecimiento, síntomas gastrointestinales Graves: hipertransaminasemia, linfopenia, miopatía proximal
<b>Natalizumab Nivel A</b>	Comparado con placebo: descenso del 68%	Leves: cefalea, artralgias, fatiga Graves: leucoencefalopatía multifocal progresiva, insuficiencia hepática
<b>Ocrelizumab Nivel A</b>	Comparado con INFβ 1a: descenso del 47%	Leves: infecciones leves Graves: reactivación del virus de la hepatitis B
<b>Cladribina Nivel B</b>	Comparado con placebo: descenso del 58%	Leves: fatiga, cefalea Graves: toxicidad hepática, linfopenia

## FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA

La localización y gravedad de las lesiones producidas por la EM en el cerebro y la médula espinal son impredecibles, por lo tanto, muchos de los sistemas corporales pueden verse afectados de manera variable. En consecuencia, existen una multitud de síntomas y comorbilidades asociadas con la EM (de Sa et al., 2011). El manejo de estos síntomas tiene un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con EM y menudo requiere un enfoque terapéutico multidisciplinar (Sociedad Española de Neurología, 2007; de Sa et al., 2011).

Entre los síntomas más comunes relacionados con la EM encontramos la espasticidad, la neuralgia del trigémino, la fatiga, la disfunción vesical, la ataxia y el temblor, la depresión y el trastorno de la marcha (Martínez-Gómez et al., 2014).

Actualmente, solo hay fármacos con recomendación de tipo A para el tratamiento de la espasticidad y de la neuralgia del trigémino (de Sa et al., 2011). Sin embargo, existen otros agentes farmacológicos que son utilizados pese a su limitada evidencia, para tratar los principales síntomas asociados a la EM, así como diversas terapias de apoyo que pueden resultar beneficiosas para estos pacientes.

### 1. Tratamiento de la espasticidad

La espasticidad es un síntoma común de la EM, caracterizado por rigidez muscular, espasmos y dificultad para controlar los movimientos. Por lo general, es un síntoma incapacitante causado por la degeneración o disfunción axonal, posiblemente en combinación con placas desmielinizantes dentro de tractos espinales específicos descendentes. Esto da como resultado una alteración de las vías de la red espinal interneuronal inhibitoria y se refleja principalmente en debilidad de los músculos flexores, generalmente con aumento del tono muscular y reducción de la destreza de los músculos involucrados (de Sa et al., 2011).

Existen diferentes abordajes terapéuticos para tratar la espasticidad en la EM. El tratamiento puede incluir medidas no farmacológicas, como terapia física y ocupacional, fisioterapia, ejercicios de estiramiento y técnicas de relajación. Estas intervenciones buscan mejorar la flexibilidad muscular, mantener la amplitud de movimiento y promover una postura adecuada.

Además de las medidas no farmacológicas, se pueden utilizar fármacos para controlar la espasticidad en la EM. Los más comúnmente prescritos incluyen relajantes musculares de acción central, como el baclofeno y la tizanidina (de Sa et al., 2011). El baclofeno, se une al receptor GABAB y provoca la hiperpolarización de la membrana restringiéndose la entrada de calcio a los terminales nerviosos presinápticos, lo que resulta en una reducción de la contracción muscular. Por otra parte, la tizanidina actúa como agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  reduciendo la espasticidad al incrementar la inhibición presináptica de las neuronas motoras (Moeini-Naghan et al., 2016).

En casos más graves o cuando la espasticidad no responde adecuadamente a las intervenciones anteriores, se pueden considerar tratamientos más invasivos, como la

administración de toxina botulínica en los músculos afectados (Sociedad Española de Neurología, 2007; Moeini-Naghan et al., 2016). La toxina botulínica bloquea temporalmente la liberación de acetilcolina a nivel de las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas al escindir SNAP-25, proteína necesaria para que se produzca adecuadamente la fusión y liberación de las vesículas conteniendo acetilcolina situadas en las terminaciones nerviosas.

## 2. Tratamiento de la fatiga

La fatiga es uno de los síntomas más comunes y se diferencia del cansancio en que aparece de forma repentina e inesperada y sin ninguna razón (Moeini-Naghan et al., 2016). Se han propuesto varias opciones no farmacológicas como la fisioterapia, el ejercicio aeróbico o el yoga para tratar la fatiga. No obstante, un estudio llevado a cabo por Dalgas et al., (2010), demostró que el entrenamiento de resistencia progresiva puede mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional en la EM, y esto se asocia con una disminución en la fatiga y una mejora del estado de ánimo y la calidad de vida del paciente (de Sa et al., 2011).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, existen varias opciones que pueden ser consideradas. Los estimulantes como el modafinilo o el metilfenidato, simpaticomiméticos de acción central, pueden ser útiles para ayudar a mejorar la somnolencia diurna y aumentar el nivel de energía. Los medicamentos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina también pueden ser útiles para tratar la fatiga y mejorar el estado de ánimo en los pacientes con EM (Sociedad Española de Neurología, 2007; de Sa et al., 2011).

## 3. Tratamiento de la ataxia y el temblor

La ataxia se caracteriza por la falta de coordinación muscular y el deterioro del equilibrio, mientras que el temblor es un movimiento involuntario y rítmico de una o varias partes del cuerpo.

Existen diferentes opciones terapéuticas para tratar la ataxia y el temblor en la EM. Uno de los principales pilares del tratamiento es la fisioterapia y la terapia ocupacional (Sociedad Española de Neurología, 2007). Estas terapias pueden incluir ejercicios específicos para mejorar la coordinación y el equilibrio, así como técnicas de manejo de la energía física y adaptación del entorno para facilitar las actividades diarias. Además, se ha comprobado que estas terapias tienen mayor impacto en pacientes con formas

más graves de la enfermedad. Además, del ejercicio y la rehabilitación, algunos estudios han descrito un efecto beneficioso en la refrigeración local del antebrazo ante situaciones de temblor de las extremidades superiores, donde la refrigeración sostenida del antebrazo redujo la amplitud y frecuencia del temblor en los pacientes (de Sa, et al., 2011). El enfriamiento del antebrazo se logra mediante el uso de un criomanguito que se envuelve alrededor del antebrazo excluyendo la articulación de la muñeca y la mano mientras un fluido circula continuamente por el criomanguito desde un dispositivo de enfriamiento que permite la regulación precisa de la temperatura del fluido (Feys et al., 2005).

Hasta ahora, no se ha demostrado que algún fármaco sea eficaz para tratar estos síntomas. Sin embargo, en algunos casos, se pueden utilizar fármacos como la gabapentina, la pregabalina o los anticonvulsivantes para reducir el temblor y mejorar la estabilidad. Además, los medicamentos antiespásticos, como el baclofeno o la tizanidina, pueden ser útiles para tratar la espasticidad asociada a la ataxia (de Sa et al., 2011).

En situaciones más complejas o cuando los síntomas no responden adecuadamente a las intervenciones anteriores, se puede considerar el uso de dispositivos de asistencia, como ortesis o aparatos de apoyo, para mejorar la movilidad y la funcionalidad (Sociedad Española de Neurología, 2007).

#### 4. Tratamiento del trastorno de la marcha

La fisioterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento del trastorno de la marcha en la EM. Programas específicos de ejercicio pueden ayudar a mejorar la fuerza muscular, el equilibrio, la coordinación y la técnica de la marcha (Khanfer et al., 2020).

La terapia ocupacional también puede desempeñar un papel importante en el tratamiento del trastorno de la marcha en la EM. Los terapeutas ocupacionales pueden evaluar y abordar las dificultades funcionales asociadas con la marcha, brindando estrategias y adaptaciones para mejorar la seguridad y la eficiencia al caminar (Paltamaa et al., 2012).

En algunos casos, se puede considerar la farmacoterapia para tratar el trastorno de la marcha. La fampridina actúa bloqueando los canales de potasio en los nervios dañados lo cual ayuda a restaurar la función de conducción permitiendo que los impulsos

eléctricos se transmitan de manera más efectiva a lo largo de las fibras nerviosas (Arroyo, et al., 2017).

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LOS TRATAMIENTOS PARA EM**

Pese a que actualmente hay disponibles más de 15 medicamentos aprobados con indicación terapéutica para tratar la EM aún estamos lejos de curar la enfermedad. Muchas de las terapias actuales producen un descenso significativo del número de recaídas, pero son incapaces de detener la progresión de la enfermedad (Villoslada & Steinman, 2020). Debido a los resultados negativos en numerosos ensayos clínicos para tratar las formas progresivas de EM los esfuerzos se han centrado en desarrollar nuevas terapias que protejan al SNC de ser dañado y que promuevan su reparación (Villoslada & Steinman, 2020).

A continuación, se exponen los principales tratamientos que se encuentran en fase de ensayo clínico enfocados a la neuroprotección y a la remielinización y regeneración.

### **TERAPIAS DIRIGIDAS A NEUROPROTECCIÓN.**

El objetivo de la neuroprotección es preservar la estructura del SNC, así como sus funciones en situaciones potencialmente dañinas.

Durante décadas, los factores neurotróficos han sido objeto de interés para alcanzar la neuroprotección, incluyendo las neurotrofinas, el factor de crecimiento insulínico, las neurocitocinas o la eritropoyetina. Sin embargo, el uso de factores neurotróficos recombinantes no ha dado buenos resultados ni en ensayos clínicos de fase 2 ni de fase 3. Esta falta de eficacia se ha atribuido a la incapacidad de estas proteínas de alcanzar el SNC y por tanto las neuronas diana (Villoslada & Steinman, 2020).

Sin embargo, la estrategia neuroprotectora más explorada ha sido la de prevenir el estrés oxidativo. El estrés oxidativo causa daños en proteínas y lípidos, lo cual tiene efectos significativos a largo plazo en la supervivencia celular y en la función mitocondrial, disminuyendo su actividad y en consecuencia la producción de energía (Ríos de Molina, 2003). Se están investigando diferentes moléculas que participan en vías metabólicas implicadas en la neuroprotección. Entre estas moléculas se encuentra la biotina, una vitamina del complejo B que actúa como cofactor de cinco carboxilasas que participan en la síntesis de ácidos grasos y en la producción de energía, y que podría ayudar a mejorar tanto la remielinización como el metabolismo energético axonal. En

ensayos de fase 2 y fase 3 (NCT02220933) se concluyó que altas dosis de biotina evitaban la progresión de la discapacidad en pacientes con SPMS. Sin embargo, en un segundo ensayo de fase 3 (NCT02936037) no se pudo confirmar la eficacia de este tratamiento (Villoslada & Steinman, 2020).

### **TERAPIAS DIRIGIDAS A REMIELINIZACIÓN Y REGENERACIÓN**

Actualmente, se están haciendo numerosos esfuerzos para conseguir la remielinización de lesiones existentes, restaurar la función neuronal y prevenir la degeneración axonal (Amin & Hersh, 2023). La EM está asociada a la pérdida significativa de oligodendrocitos y de células precursoras de oligodendrocitos (OPC) (Villoslada & Steinman, 2020). Las OPC median la mielinización y remielinización después de ser reclutadas a zonas donde se ha producido una lesión de la mielina y una vez ahí, se diferencian en oligodendrocitos mielínicos. Sin embargo, la remielinización resulta insuficiente, sobre todo, en etapas tardías de EM progresiva (Amin & Hersh, 2023).

En este aspecto, la investigación se ha centrado en posibles agentes remielinizantes que tienen el potencial de estimular la diferenciación de OPC, como pueden ser antihistamínicos como la clemastina fumarato (Amin & Hersh, 2023).

Además, opicinumab, un anticuerpo monoclonal humano, también ha despertado interés como posible agente remielinizante debido a su antagonismo con LINGO1, un regulador negativo de la diferenciación de oligodendrocitos (Villoslada & Steinman, 2020). Sin embargo, en un ensayo de fase 2, opicinumab no logró mejorar el grado de discapacidad.

Por otra parte, también se están investigando nuevos fármacos modificadores del curso de la enfermedad con mecanismos de acción novedosos (Bourque & Hawiger, 2021).

La simvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa comúnmente utilizado para tratar la hiperlipidemia, pero las estatinas también ejercen efectos antiinflamatorios, como inhibición de la presentación de antígenos junto a moléculas del MHC de tipo II, alteración de la maduración de las células dendríticas y reducción de la respuesta de los linfocitos T efectores. Además, inhiben la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica. En un ensayo de fase 2 se demostró que el tratamiento con simvastatina a dosis altas redujo la progresión en la SPMS (Bourque & Hawiger, 2021).

En otro ensayo de fase 3, actualmente en desarrollo, se está investigado el uso de la minociclina, un antibiótico del grupo de las tetraciclinas con amplios efectos

inmunomoduladores que reduce el paso de CIS a EM. La minociclina destacó por inhibir la activación de la microglía, reducir la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica e inhibir las metaloproteinasas de la matriz extracelular (Bourque & Hawiger, 2021).

## **8. CONCLUSIONES**

Del presente trabajo de revisión podemos concluir que:

- 1.- La EM es la enfermedad autoinmune desmielinizante más frecuente a nivel mundial con índices de prevalencia que varían según la región geográfica.
- 2.- La exposición a factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles se propone como el origen de la mayoría de los casos de EM.
- 3.- El diagnóstico diferencial de la EM es un proceso complejo basado en la anamnesis, la exploración neurológica, las pruebas de imagen, el análisis del LCR y la medida de potenciales evocados que, combinados permiten establecer criterios diagnósticos precisos.
- 4.- Según la clasificación actual, se establecen cinco fenotipos clínicos de EM: CIS, RRMS, PPMS y SPMS; cada uno de ellos puede estar en forma activa o sin actividad y puede presentar o no progresión.
- 5.- La forma más común de EM en la mayoría de los pacientes es la RRMS la cual evoluciona en un porcentaje significativo hacia la forma SPMS.
- 6.- La farmacoterapia de la EM es amplia y actúa en tres direcciones: el tratamiento del brote agudo, la modificación del curso de la enfermedad y el tratamiento de la sintomatología asociada.
- 7.- Los glucocorticoides son los fármacos de elección para tratar el brote agudo mientras que las terapias biológicas como los interferones, los anticuerpos monoclonales y el trasplante de CMH son utilizados como modificadores del curso de la enfermedad.
- 8.- La neuroprotección, así como la remielinización y regeneración se postulan como dianas terapéuticas potenciales para el manejo de pacientes con EM en el futuro.

## **CONCLUSIONS**

From the present review work, we can conclude that:

- 1.-MS is the most common autoimmune demyelinating disease worldwide, with variable prevalence rates depending on the geographical region.

2.-Exposure to environmental factors in genetically susceptible individuals is considered the main cause of most MS cases.

3.-The differential diagnosis of MS is a complex process that relies on medical history, neurological examination, imaging tests, cerebrospinal fluid analysis, and evoked potential measurements, which, when combined, allow for accurate diagnostic criteria.

4.-According to the current classification, there are five clinical phenotypes of MS: CIS, RRMS, PPMS, and SPMS, each of which can be active or inactive and may or may not involve progression.

5.-The most common form of MS in many patients is RRMS which evolves in a significant percent towards SPMS.

6.-The pharmacotherapy of MS is extensive and targets three main aspects: treatment of acute relapses, modification of the disease course, and management of associated symptoms.

7.-Glucocorticoids are the preferred drugs for treating acute relapses, while biological therapies such as interferons, monoclonal antibodies, and hematopoietic stem cell transplantation are used as disease-modifying treatments.

8.-Neuroprotection, remyelination, and regeneration are postulated as future potential therapeutic targets for managing MS patients.

## 9. REFERENCIAS

- Aggarwal, S., Yurlova, L., & Simons, M. (2011). Central nervous system myelin: structure, synthesis and assembly. *Trends in cell biology*, 21(10), 585–593.
- Amin, M., & Hersh, C. M. (2023). Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegenerative disease management*, 13(1), 47–70.
- Arcos, C., Salinas, F., & Olmedilla, M. (2011). Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. *Sanidad milita*, 67 (2), 108-114.
- Arroyo R, García-Sánchez MI, Vicente-Villardón JL, López-Madróna JC. Fampridine: mechanism of action, clinical efficacy, and safety in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(5):169-179.
- Ascherio A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 13(12 Suppl), 3–9.
- Avendaño, C. (2006). Interferones: tipos y acciones. *Gastroenterología y Hepatología*, 29(1 Suppl), 124-128.
- Axisa, P. P., & Hafler, D. A. (2016). Multiple sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Current opinion in neurology*, 29(3), 345–353.
- Bazúa, S., & García, A. (2012). La esfingosina 1-fosfato y su receptor S1P1 reguladores de la respuesta inmune. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55(6), 53-57.
- Bourque, J., & Hawiger, D. (2021). Current and Future Immunotherapies for Multiple Sclerosis. *Missouri medicine*, 118(4), 334–339.
- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)*, 389(10076), 1336–1346.

- Cleveland Clinic. (2022). Plasmapheresis and Plasma Exchange. [my.clevelandclinic.org/health/treatments/24197-plasmapheresis-plasma-exchange](https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24197-plasmapheresis-plasma-exchange)
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 372(9648), 1502–1517.
- Compston, D. A., Batchelor, J. R., & McDonald, W. I. (1976). B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 2(7998), 1261–1265.
- Cuevas-García, C. F., Segura-Méndez, N. H., & Herrera-Sánchez, D. A. (2018). *Gaceta medica de Mexico*, 154(5), 588–597.
- de Sa, J. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., O’Riordan, J., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Vass, K., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(3), 139–168.
- Dexametasona ABDrug 4 mg comprimidos. (2022). Mabo-Farma S.A. Recuperado de [FT 86124.html.pdf \(aemps.es\)](https://www.aemps.es/medicamentos/medicamentos-abdrug/4-mg-comprimidos)
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27–40.
- Enríquez, F., & Jiménez, A. (2010). Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones. *Cirugía Cardiovascular*, 17(2), 123-125.
- Fernández, D., Hernández, M. Á., & Tola, M. Á. (2021). Epidemiología de la esclerosis múltiple. En O. Fernandez, G. Izquierdo, J. Olascoaga, J. C. Alvarez, R. Arroyo, R. Fernández-Bolaño, & J. García, *50 años de historia de la esclerosis múltiple en España* (págs. 321-340). Ambos Marketing Services.
- Fernández, Ó., & Fernández, V. (2007). Esclerosis múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Investigaciones paraclínicas. Diagnóstico. Historia natural. *Medicine*, 9(76), 4867-4877.
- Fernández, R., Fernández, L., Lara, R., Cabrera, J., Suárez, I., León, M., González-Quevedo, A. (2007). Metaloproteinasas de matriz en pacientes con esclerosis múltiple. *Medisu*, 5(1), 73-78.
- Feys, P., Helsen, W., Liu, X., Mooren, D., Albrecht, H., Nuttin, et al. (2005). Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(3), 373–379.
- García, J., & Guzmán de Villoria, J. (2010). Catástrofes neurológicas por enfermedades desmielinizantes. *Neurología*, 25(1 Suppl), 30-36.
- Gholamzad, M., Ebtekar, M., Ardestani, M. S., Azimi, M., Mahmodi, Z., et al., (2019). A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 68(1), 25–38.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-738.
- Hauser, S. L., & Cree, B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*, 133(12), 1380–1390.e2.
- Johnson, D. B., Lopez, M. J., & Kelley, B. (2023). Dexamethasone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Katsara, M., & Apostolopoulos, V. (2018). Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. *Medicinal chemistry (Sharīqah (United Arab Emirates))*, 14(2), 104–105
- Khanfer R, et al. (2020). Effects of a Gait Rehabilitation Protocol with Specific Gait Strategies for Individuals with Multiple Sclerosis. *Disability and Rehabilitation*
- Khatri B. O. (2009). Therapeutic plasma exchange for worsening multiple sclerosis: does it work?. *Expert review of clinical immunology*, 5(5), 491–493.
- Klineova, S., & Lublin, F. D. (2018). Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(9), a028928.
- Konigsberg, M. (2007). Nrf2: LA HISTORIA DE UN NUEVO FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN QUE RESPONDE A ESTRÉS OXIDATIVO. *Revista de Educación bioquímica*, 26(1), 18-25.
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 172(1), 3–13.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., et al., (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286.
- Madamsetty, V. S., Mohammadinejad, R., Uzielienė, I., Nabavi, N., Dehshahri, A., García-Couce, J., Tavakol, S., Moghassemi, S., Dadashzadeh, A., Makvandi, P., Pardakhty, A., Aghaei Afshar, A., & Seyfoddin, A. (2022). Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems. *ACS biomaterials science & engineering*, 8(5), 1763–1790.
- Martínez-Gómez, A. (2014). Comunicación entre células gliales y neuronas II. Células gliales que forman mielina. *Revista de Medicina e Investigación*, 2(2), 85-93.

- Metilprednisolona Normon. (2020). LABORATORIOS NORMON S.A. Recuperado de FichaTecnica\_71864.html.pdf (aemps.es)
- Moeini-Naghani, I., Hashemi-Zonouz, T., & Jabbari, B. (2016). Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Seminars in neurology*, 36(1), 64–72.
- Muraro, P. A., Martin, R., Mancardi, G. L., Nicholas, R., Sormani, M. P., & Saccardi, R. (2017). Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 13(7), 391–405.
- Nielsen, D., Oviedo, M. E., & Martínez, G. (2009). Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje. *Revista cubana de farmacia*, 43(2).
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: clinical aspects. *Current opinion in neurology*, 31(6), 752–759.
- Paltamaa J, et al. (2012). Effects of Physiotherapy on Walking Mobility in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Rehabilitation Medicine*.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017;264(11):2351-2374.
- Pérez, N., Fernández, E., & Sempere, Á. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de Neurología*, 69(1), 32-38.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2), 292–302.
- Potas JR, Rupniak HT, Davis SM. The use of fampridine (4-aminopyridine) in neurological disorders. *CNS Drug Rev*. 2006;12(2):101-122.
- Pozuelo-Moyano, B., & Benito-León, J. (2014). Dieta y esclerosis múltiple [Diet and multiple sclerosis]. *Revista de neurología*, 58(10), 455–464.
- Reichardt, H., Gold, R., & Lühder, F. (2006). Glucocorticoids in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Future Drugs*, 6(11), 1657-1670.
- Reichardt, S. D., Amouret, A., Muzzi, C., Vettorazzi, S., Tuckermann, J. P., Lühder, F., & Reichardt, H. M. (2021). The Role of Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Cells*, 10(11), 2921.
- Ríos de Molina, M. (2003). El estrés oxidativo y el destino celular. *Química Viva*, 2(1), 17-28.
- Rodríguez Murúa, S., Farez, M. F., & Quintana, F. J. (2022). The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annual review of pathology*, 17, 121–139.
- Rolfes, L., Pfeuffer, S., Ruck, T., Melzer, N., Pawlitzki, M., Heming, M., Brand, M., Wiendl, H., & Meuth, S. G. (2019). Therapeutic Apheresis in Acute Relapsing Multiple Sclerosis: Current Evidence and Unmet Needs-A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1623.
- Savransky, A. (2018). ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES. *Medicina*, 78(2 Suppl), 75-81.
- Smith, K. (1994). Conduction properties of central demyelinated and remyelinated axons, and their relation to symptom production in demyelinating disorders. *Eye*, 8, 224–237.
- Sociedad Española de Neurología. (2007). *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple*. Barcelona: Prous Science.
- Sotoca, J. M. (1999). Cuarenta años de interferones. *Farmacia Hospitalaria*, 23(4), 205-2013.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., et al., (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173.
- Torrades, S. (2004). Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. *OFFARM*, 23(11), 86-90.
- Villoslada, P., & Steinman, L. (2020). New targets and therapeutics for neuroprotection, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Expert opinion on investigational drugs*, 29(5), 443–459.
- Wang, Z., Zheng, G., Li, G., Wang, M., Ma, Z., et al., (2020). Methylprednisolone alleviates multiple sclerosis by expanding myeloid-derived suppressor cells via glucocorticoid receptor  $\beta$  and S100A8/9 up-regulation. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(23), 13703–13714.
- Wootla, B., Watzlawik, J. O., Stavropoulos, N., Wittenberg, N. J., Dasari, H., et al. (2016). Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*, 16(6), 827–839.