



GUÍA TERAPÉUTICA PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Edición 2023



F E D E M A

Federación de Asociaciones de
Esclerosis Múltiple de Andalucía

Entidad Declarada de Utilidad Pública



DIRECCIÓN

Reyes Valdés Pacheco

EQUIPO DE REDACCIÓN

Águeda Alonso Sánchez
Dr. Guillermo Izquierdo Ayuso
Dra. Sara Eichau Madueño
Dra. Miriam Ben-Yelun Insenser
Dra. María Ruiz de Arcos
Dra. Rocío López Ruíz
Dr. Julio Dotor García-Soto
Dr. Juan Luis Ruiz Peña
Dr. Guillermo Navarro Mascarell

EDITA

Federación de Asociaciones de
Esclerosis Múltiple de Andalucía
(FEDEMA)
Avda. de Altamira, 29, Bloque 11 – Acc. A
41020 Sevilla
www.fedema.es
fedemaem@hotmail.com
Teléfono: 954 523 811

DIBUJOS

Cristina Sánchez Palacios

FEDEMA ISNI

0000 0004 8398 995X

DEPÓSITO LEGAL

SE 1578-2023

ISBN

978-84-09-53542-2

ÍNDICE

4

**¿QUÉ ES LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE?**

14

**NUEVAS PERSPECTIVAS
TERAPÉUTICAS EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

24

ENLACES DE INTERÉS

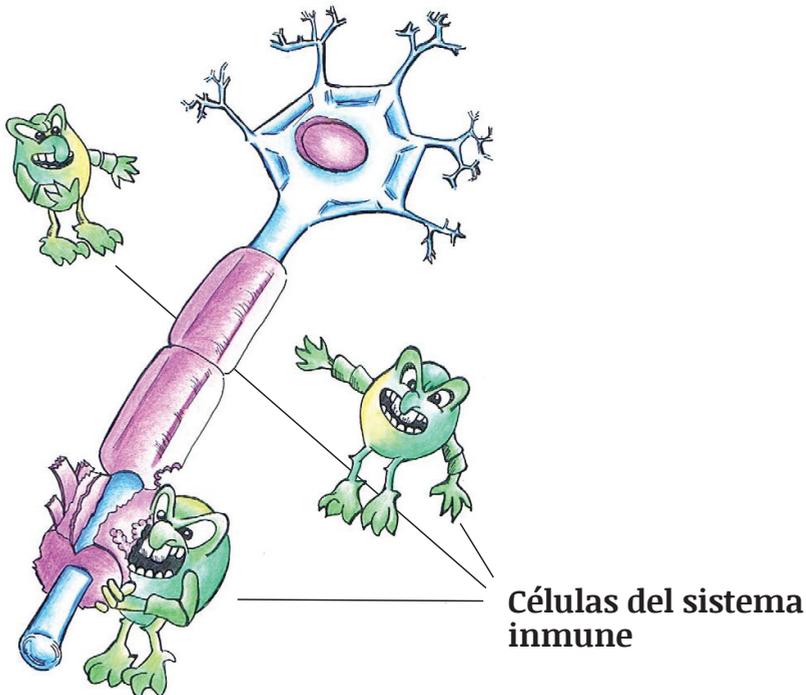
26

**ENTIDADES ADHERIDAS A
FEDEMA**

¿QUÉ ES LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC), cursa con la desmielinización (pérdida de mielina) de las fibras nerviosas. La mielina es una sustancia que recubre dichas fibras, permitiendo la transmisión del impulso nervioso; al destruirse se interrumpe o se retarda la conducción nerviosa dando lugar a los diferentes signos y síntomas de la enfermedad.

Todos los síntomas que se producen son consecuencia de la alteración de algunas de las funciones del SNC. La gran variedad de los mismos, la convierten para algunos en el paradigma de las enfermedades en el campo de la Neurología.



La enfermedad supone un gran impacto emocional, una carga financiera y repercute en el proyecto vital de los/as afectados/as y de sus familiares. Suele diagnosticarse entre los 20 y los 40 años, la edad más productiva a todos los niveles, afectando a las mujeres en una proporción aproximada de tres de cada cuatro.

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

La EM es una enfermedad muy variable en su clínica, ya que no todas las personas afectadas experimentan los mismos síntomas ni la intensidad de estos es siempre igual, por lo tanto, cada caso es único.

El SNC se compone de distintas partes (cerebro, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal), que están coordinadas y conectadas entre sí. Las funciones más comúnmente afectadas en la EM son la motora, dando lugar a la paresia y espasticidad, si se afecta la vía piramidal, o al desequilibrio y falta de coordinación, si se afecta el cerebelo; la sensitiva, que provoca hipoestesia, parestesia o disestesia; y la visual. También pueden alterarse las funciones de los pares craneales, siendo la diplopía el síntoma más común, el control sobre los esfínteres y las funciones intelectuales.

En la mayoría de los casos la alteración de estas funciones no se produce de forma aislada, sino que cada paciente puede presentar distintos grados de disfunción en cada una de ellas. Por lo que no hay una EM típica, ni todas las personas van a cumplir el mismo patrón. Sin embargo hay unos síntomas que son más frecuentes:

- **Fatigabilidad**, que no se corresponde con el esfuerzo realizado.
- **Afectación de la vista**, visión doble o borrosa.
- **Ataxia**.
- **Debilidad muscular**.
- **Aumento de tono**: rigidez y espasticidad.
- **Dolor**.
- **Pérdida de fuerza**.
- **Alteraciones de la sensibilidad**.
- **Inestabilidad**, desequilibrio y falta de coordinación.
- **Vértigo**.
- **Problemas de control esfinteriano**.
- **Déficit cognitivos** (problemas de memoria, concentración, etc.).
- **Cambios emocionales** (euforia o depresión).



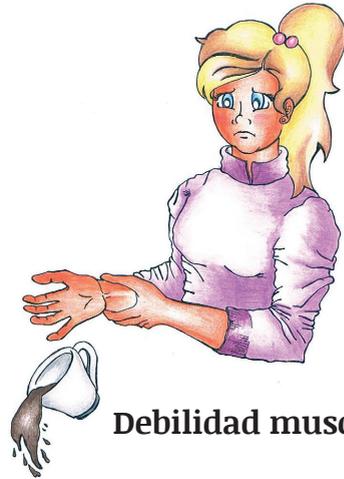
Fatigabilidad



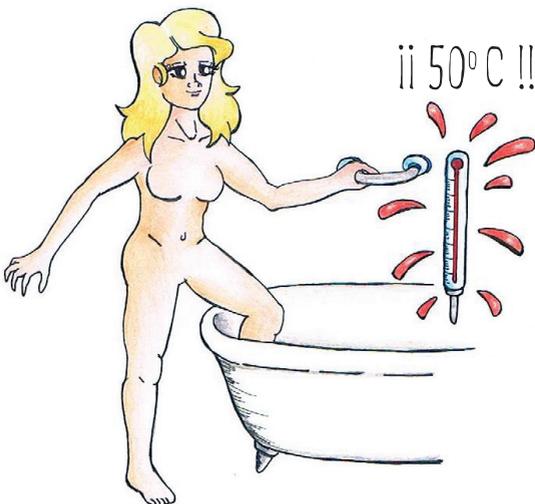
Afectación de la vista



Ataxia



Debilidad muscular



Alteraciones de la sensibilidad



Inestabilidad

¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

Algunos de estos síntomas son más evidentes, en cambio otros son menos visibles (por ejemplo, la fatigabilidad), y más difíciles de describir por la persona afectada y de comprender por quiénes le rodean.

Las funciones neurológicas que pueden verse afectadas son básicas para nuestra relación con el medio y de su deterioro se deriva la importancia de esta enfermedad.

TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se pueden distinguir distintas formas clínicas según la forma de presentación de la enfermedad: remitente-recurrente, primaria progresiva o secundaria progresiva.

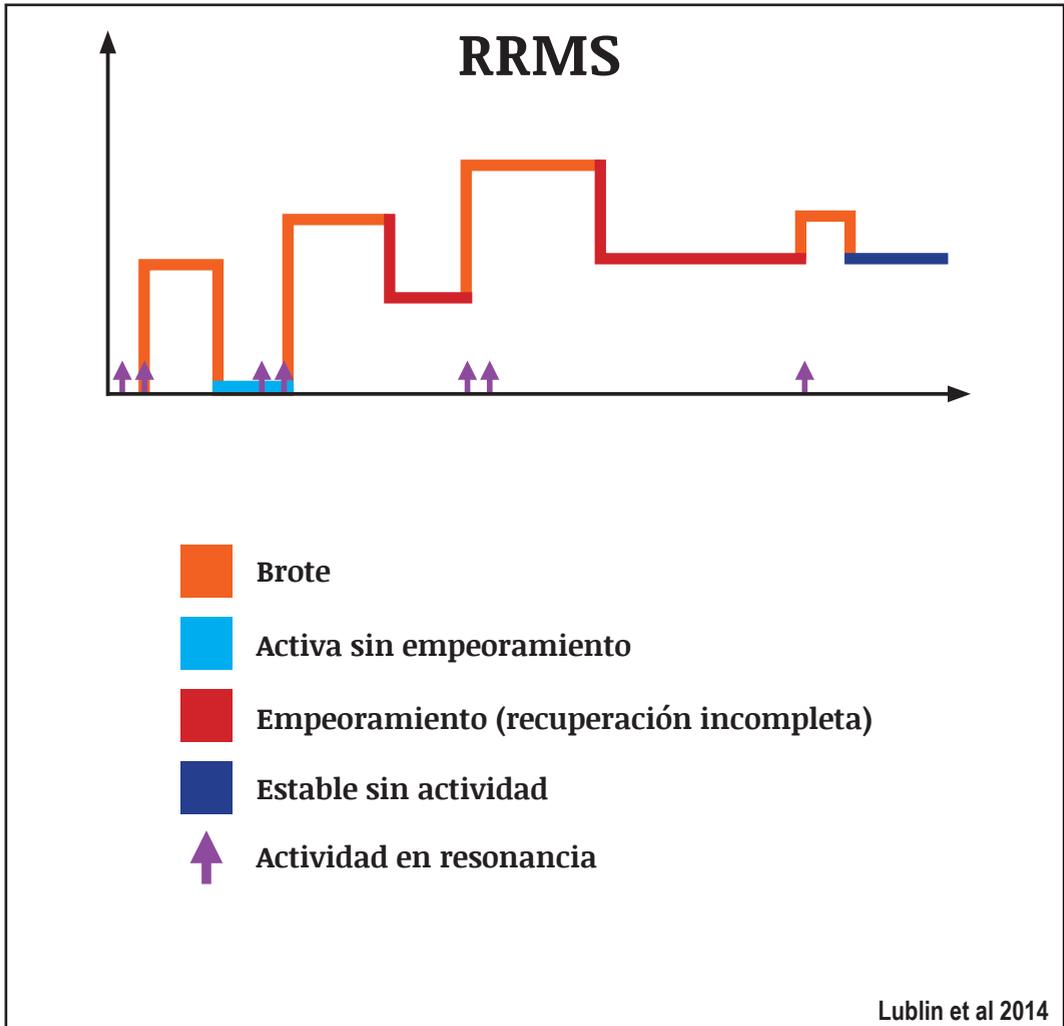
En estas formas clínicas se habla de actividad clínica cuando existen brotes, y se habla de actividad radiológica a la presencia de nuevas lesiones en resonancia magnética.

La forma clínica más frecuente es **Esclerosis Múltiple recurrente-remitente** (EMRR), que afecta en torno al 85-90% de los pacientes. Se caracteriza por la presencia de brotes. Un brote se define como un nuevo síntoma o un empeoramiento neurológico, de más de 24h de duración, en ausencia de infección o fiebre. La duración de un brote puede ser variable (2-3 semanas) y tras las cuales aparece un período de recuperación, completa o parcial. Estos episodios pueden verse acompañados de lesiones en resonancia magnética ^(1,2).

La **Esclerosis Múltiple primaria progresiva** (EMPP) afecta en torno al 10-15 % de los pacientes ^(1,2). Es característico que desde el inicio se presenta un empeoramiento neurológico progresivo sin periodos de recuperación y habitualmente sin brotes. La progresión suele afectar a la marcha o a capacidad cognitiva. Dentro de esta entidad se pueden establecer dos grupos según exista o no actividad. La actividad sería, de nuevo, definida por la presencia de brotes o lesiones en resonancia.

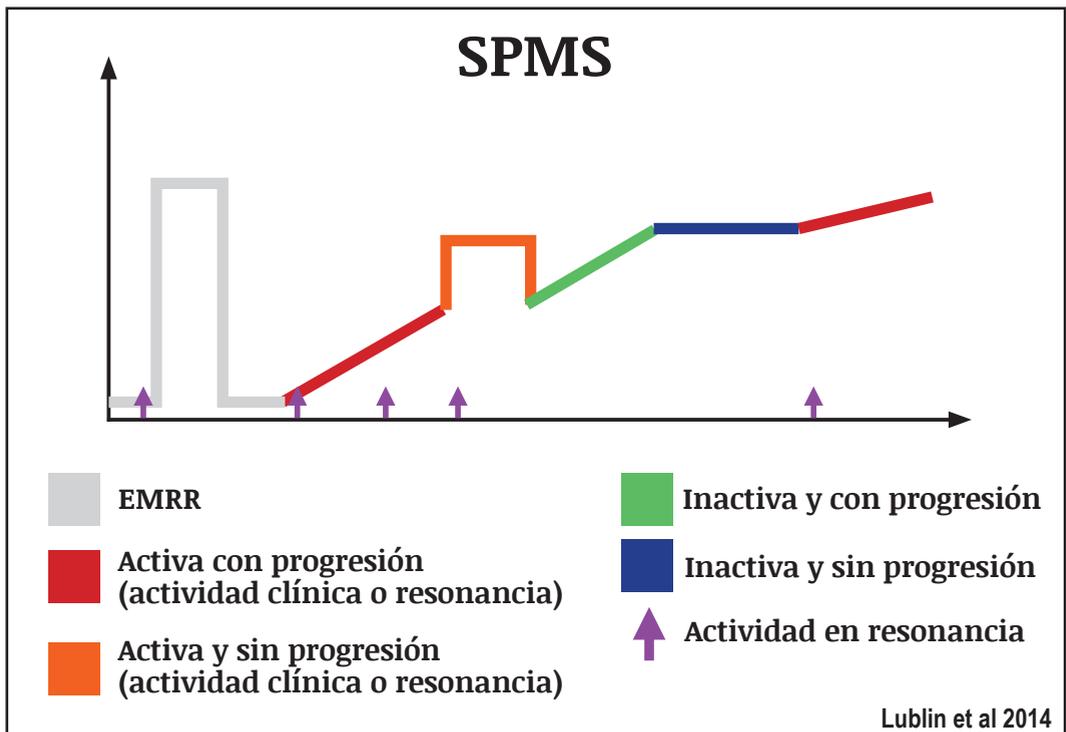
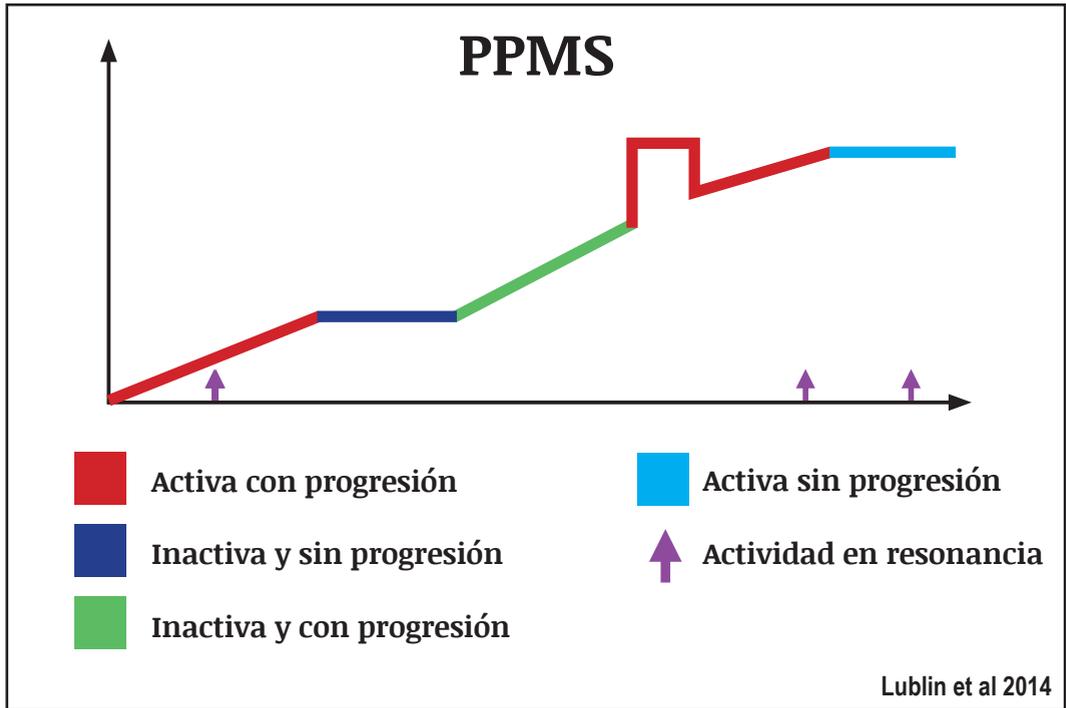
Los pacientes con Esclerosis Múltiple recurrente-remitente pueden desarrollar formas progresivas durante la evolución, lo que se conoce como **Esclerosis**

Múltiple secundaria-progresiva (EMSP) que, a su vez, puede cursar con o sin brotes ^(1,2). Al igual que en la EMPP, puede encontrarse activa o inactiva y puede cursar con progresión o sin progresión en función de si empeora la discapacidad a lo largo del tiempo.



1. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9).

2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology. 2014 Jul 15; 83(3):278-86.



¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

No se conoce la causa. Existe una predisposición genética, se producen alteraciones inmunológicas, y factores infecciosos y otras alteraciones ambientales que pueden contribuir a su etiología (causa), o ser predisponentes de la Esclerosis Múltiple ⁽²⁾.

¿CUÁLES SON LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LAS QUE SE ESTÁ TRABAJANDO?

Actualmente, la investigación se está centrando en nuevas terapias para evitar los brotes, evitar la progresión y en terapias remielinizantes. También se están realizando grandes avances en el estudio de redes inmunológicas, epidemiología y evolución de la enfermedad con las nuevas terapias.

¿SE PUEDE PEDIR UNA SEGUNDA OPINIÓN TRAS EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

La solicitud de segunda opinión médica es un derecho reconocido, entre otros, a los pacientes que son diagnosticados de Esclerosis Múltiple.

Este derecho se encuentra recogido en la Ley 2/1998, de 15 de Junio, de Salud de Andalucía (Boja 74 de 04/07/1998), en el Decreto 127/2003 de 13 de mayo por el que se establece el ejercicio del derecho a la segunda opinión médica en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (Boja 102 de 30/05/2003), y en la Orden de 24 de agosto de 2004, que desarrolla el anterior Decreto, (Boja 173 de 03/09/2004).

El derecho consiste en que cuando un paciente solicita una segunda opinión, un facultativo experto, perteneciente al SAS y seleccionado por la Consejería de Salud, estudia la información procedente de su historia clínica y emite un informe que se envía directamente al solicitante, o a quien el paciente haya autorizado para actuar en su nombre.

¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

Puede ser que, excepcionalmente, el facultativo experto indique alguna nueva prueba o exploración al paciente con la finalidad de emitir su opinión.

La segunda opinión puede solicitarse por tres vías, rellenando el correspondiente formulario:

- Se puede presentar una solicitud de segunda opinión médica en cualquier centro dependiente de la Consejería de Salud y del Servicio Andaluz de Salud, o en centros dependientes de la Administración Pública.

- Si prefiere enviar su solicitud por correo puede hacerlo a:

**Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio
Andaluz de Salud**

Unidad Central de Tramitación de Segunda Opinión Médica

Salud Responde

Ctra. de Bailén - Motril S/N (Recinto Hospital Neurotraumatológico)

23006 Jaén Teléfono: 955 545 060

¿QUÉ TRATAMIENTOS EXISTEN?

Desde 1995, año en el que se autorizó el primer fármaco en Europa para la EMRR, hemos asistido a un gran desarrollo de los tratamientos para la EM. Estos tratamientos han mejorado de forma evidente el pronóstico y evolución de la Esclerosis Múltiple, reduciendo los brotes y la discapacidad. También se está evidenciando que dichos tratamientos provocan un cambio en la evolución natural de la enfermedad, pudiendo retrasar o incluso evitar el inicio de las formas de EM secundarias-progresivas⁽³⁻⁶⁾, sobre todo si se inician desde las primeras fases de la enfermedad⁽⁷⁾.

Además de los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores, hay una segunda vía complementaria que engloba los tratamientos sintomáticos y la rehabilitación y cuyo objetivo es tratar los síntomas asociados a la EM.

Con ambas vertientes se pretende mejorar la calidad de vida de las personas con Esclerosis Múltiple.

¿ES IMPORTANTE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO?

La falta de adherencia en los pacientes con tratamientos crónicos es una realidad. Este hecho contribuye a la disminución de la efectividad y la eficiencia de los tratamientos. Las reticencias suelen aparecer por diferentes motivos, como el miedo a los efectos secundarios, las dudas sobre la eficacia de los fármacos, la dificultad para comprender la información proporcionada, el rechazo a las perspectivas de plantearse un tratamiento indefinido, la percepción de que la administración del fármaco es difícil o dolorosa (si se tiene miedo de las agujas, en el caso de los inyectables) o factores socioculturales, por la interferencia del tratamiento en la vida cotidiana del paciente.

La adherencia al tratamiento es fundamental ya que disminuye el riesgo de brotes y reduce la discapacidad asociada a la enfermedad. El cumplimiento terapéutico es indispensable para que los fármacos tengan eficacia.

¿CÓMO PUEDE AYUDAR LA NEUROREHABILITACIÓN?

La neurorehabilitación es una asistencia integral dirigida a mejorar y mantener la capacidad funcional de las personas con alguna afectación neurológica y como consecuencia de los déficits que puedan presentar.

El tratamiento neurorehabilitador debe de ser individualizado y enmarcado dentro de un equipo multidisciplinar: neurólogos, médicos rehabilitadores, psicólogos, logopedas, neuropsicólogos, fisioterapeutas, trabajadores sociales, etc. Deben de establecerse objetivos terapéuticos diferentes en función de la fase evolutiva en la que se encuentre la persona afectada.

Se abarcarán todas las áreas que se ven afectadas en estos pacientes con un ejercicio físico terapéutico, prescripción de ayudas técnicas y ortesis, técnicas para mejorar la espasticidad, síntomas cerebelosos, comunicación, deglución, control de esfínteres, dolor, síntomas visuales, fatigabilidad e intolerancia al calor, disfunción sexual, disfunción cognitiva y trastornos afectivos y emocionales.

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

**DRA. MIRIAM BEN-YELUN INSENER / DRA. MARÍA RUIZ DE ARCOS
DRA. ROCÍO LÓPEZ RUIZ / DRA. SARA EICHAU MADUEÑO
DR. JULIO DOTOR GARCÍA-SOTO / DR. JUAN LUIS RUIZ-PEÑA
DR. GUILLERMO NAVARRO MASCARELL**

**UNIDAD DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE (CSUR)
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA (SEVILLA)**

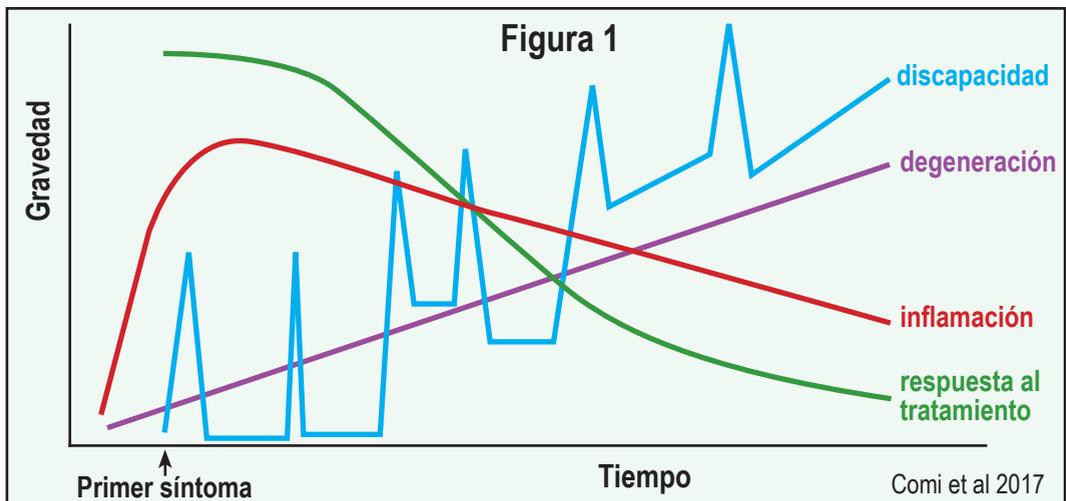
La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune y que afecta al Sistema Nervioso Central. Se caracteriza por la inflamación, desmielinización y destrucción de las neuronas y de sus axones. Ello ocasiona lesiones cerebrales que suelen ser múltiples y pueden estar diseminadas por todo el sistema nervioso. Por este motivo, puede producir gran variedad de síntomas y discapacidad a largo plazo ^(1,2).

Esta enfermedad afecta más a mujeres que a varones, con un ratio 2-3:1. Su prevalencia en nuestro medio es de más de 90 casos por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de más de 4 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año ⁽³⁾.

FÁRMACOS COMERCIALIZADOS

Desde 1993, año en el que se autorizó el primer tratamiento en Europa para la EMRR, hemos asistido a un gran desarrollo de los **fármacos modificadores del curso de la enfermedad (TME)**, que han mejorado de forma evidente el pronóstico y evolución de la EM.

Diferentes estudios observacionales han puesto de manifiesto que el uso de TME efectivos podría retrasar el inicio de la forma secundaria-progresiva y, así, retrasar la discapacidad y mejorar la supervivencia a largo plazo ⁽⁴⁻⁶⁾, sobre todo cuando se inician desde las primeras fases de la enfermedad, cuando predomina la actividad inflamatoria ⁽⁷⁾ (Figura 1).



Los tratamientos disponibles hoy en día incluyen fármacos orales, inyectables e intravenosos^(9,10).

Nuevas perspectivas terapéuticas en la Esclerosis Múltiple

FÁRMACOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA (01/09/2023)

| NOMBRE | TIPO EM | MECANISMO DE ACCIÓN | VÍA DE ADMINISTRACIÓN | DOSIS | FRECUENCIA | EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES | SEGUIMIENTO |
|--|----------------|---|---|----------------------------------|--|--|--|
| Interferones (beta-1b, beta-1a o pegilado) | EMRR | No bien conocido | Inyectable (subcutáneo o intramuscular) | Variable | Días alternos, semanal o quincenal | Síntomas gripales, alteraciones hepáticas | Análítica y RM periódica |
| Acetato de glatirámero | EMRR | No bien conocido | Inyectable | 20 o 40 mcg | Diario o días alternos | Reacciones a la inyección | Análítica y RM periódica |
| Teriflunomida | EMRR | Inhibe la síntesis celular | Oral | 14 mg | Diario | Diarrea, alopecia, hepatotoxicidad, hipertensión | Análítica y RM periódica |
| Fumarato de Dimetilo | EMRR | Modula la respuesta inmune | Oral | 240 mg | 1 cada 12 horas | Flushing, dolor abdominal, linfopenia. Efecto adverso de frecuencia no conocida: LMP | Análítica y RM regular |
| Fumarato de Dioximel | EMRR | Modula la respuesta inmune | Oral | 462 mg | 2 cada 12 horas | Flushing, linfopenia, menos efectos gastrointestinales | Análítica y RM regular |
| Fingolimod | EMRR | "Retiene" a los linfocitos en los ganglios linfáticos | Oral | 0.5 mg | Diario | Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula, LMP | Análítica regular, ECG anual, fondo de ojo anual. Vacunaciones. RM periódica |
| Ponesimod | EMRR | "Retiene" a los linfocitos en los ganglios linfáticos | Oral | Escalado en 14 días hasta 20 mg | Diario | Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula | Análítica y RM ECG previo a inicio Vacunaciones |
| Ozanimod | EMRR | "Retiene" a los linfocitos en los ganglios linfáticos | Oral | Escalado en 8 días hasta 0,92 mg | Diario | Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula | Análítica y RM ECG previo al inicio. Vacunaciones |
| Siponimod | EMSP | "Retiene" a los linfocitos en los ganglios linfáticos | Oral | 2 mg | Diario | Bradicardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula | Previo al inicio genotipo CYP2C9. Análítica y RM periódica. Vacunaciones |
| Cladribina | EMRR | Interfiere en la síntesis de ADN linfocitario | Oral | 3,5 mg por kg de peso | 8-10 días primer año. 8-10 días el segundo año. | Cefalea, reducción del recuento de linfocitos y otras células sanguíneas | Análítica regular, vacunaciones, estudio de tuberculosis. RM periódica |
| Natalizumab | EMRR | Bloquean la entrada de linfocitos al Sistema Nervioso Central | Intravenoso Subcutáneo | 300 mcg | Mensual | Reacciones a la infusión, Efecto adverso poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): LMP | Análítica regular. Títulos de virus JC periódico. RM periódica |
| Ocrelizumab | EMRR EMSP EMPP | Elimina los linfocitos CD20+ | Intravenoso | 600 mg | Cada 6 meses | Reacciones a la infusión. Infecciones | Análítica regular. Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica |
| Ofatumumab | EMR | Elimina los linfocitos CD20+ | Subcutáneo | 20 mg | Dosis iniciales de 20 mg semana 0,1,2 Posteriormente mensual | Reacciones en lugar de inyección. Infección respiratoria leve o infección urinaria | Análítica regular. Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica |
| Alemtuzumab | EMRR | Elimina los linfocitos TCD4 | Intravenoso | 12 mg | 5 días y 3 días al año | Reacciones a la infusión, infecciones, autoinmunidad, alteraciones tiroideas, nefropatía, trombopenia autoinmune | Análítica mensual durante los 4 años posteriores. Vacunaciones. Descartar tuberculosis. RM periódica |

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. RM: resonancia magnética. ECG: electrocardiograma. VVZ: virus varicela-zóster.

La mayoría de los fármacos se caracterizan por ser inmunomoduladores/ inmunosupresores y antiinflamatorios. La mayoría también están aprobados para la EMRR, sin embargo, en 2021 se aprobó el Siponimod, el primer fármaco indicado en la EMSP con actividad. Previamente, en enero de 2019 se aprobó el Ocrelizumab para pacientes con EMPP.

La indicación del fármaco debe ser individualizada según cada paciente. La elección del fármaco depende de múltiples factores, entre los cuales destacan: la forma clínica de EM, el número de brotes en un año y la actividad radiológica en resonancia. También influye el perfil de seguridad del propio fármaco a corto y largo plazo, las preferencias del paciente, la tolerancia y el precio ⁽⁸⁾.

Si existen factores de buen pronóstico podemos comenzar con tratamientos de eficacia moderada, menos potentes, pero más seguros. Sin embargo, la presencia de factores de mal pronóstico, puede hacernos valorar iniciar tratamiento con terapias de más alta eficacia. Cada vez existe más evidencia que sugiere que empezar desde el principio con un tratamiento más “agresivo” mejora el pronóstico de los pacientes con perfil de EM más grave ⁽⁴⁻⁹⁾. Actualmente existen ensayos clínicos en fase 4 (DELIVER-MS; NCT03535298) que valoran las diferencias en la evolución de la EM en pacientes que reciben terapias de alta eficacia frente a aquellos que comienzan con tratamientos de eficacia más moderada y posteriormente reciben fármacos más potentes ⁽⁹⁾.

En 2022 se han comercializado 4 fármacos nuevos para la EM: el ponesimod, el ozanimod y el fumarato de diroximel y el ofatumumab.

PONESIMOD

Ponesimod es un fármaco dirigido contra el receptor de esfingosina fosfato (SIP). Comparte mecanismo de acción con el fingolimod, con lo que evita que los linfocitos se desplacen al Sistema Nervioso Central, “atrapándolos” en los ganglios linfáticos. Sin embargo, al ser más selectivo que el fingolimod tiene menos efectos adversos a nivel del ritmo cardíaco. No obstante no es aconsejable en pacientes con problemas cardíacos o que tomen algunos fármacos antiarrítmicos ya que en estos casos, si puede producir alteraciones del ritmo del corazón.

El fármaco requiere un escalado de dosis que se hace a lo largo de 14 días, hasta llegar a la dosis final de 20 mg. Por otro lado, la vida media del fármaco es muy corta, lo que facilita el “lavado” de este en caso de tener que retirarse, por ejemplo, por deseo de embarazo o para un cambio de tratamiento.

Existe un ensayo clínico en pacientes con EMRR que demuestra una disminución del número de nuevas lesiones captantes de gadolinio a 12 y 24 semanas y reducción también del número de brotes con respecto a placebo ^(14,15). El ensayo clínico OPTIMUM compara ponesimod frente teriflunomida en más de 1.000 pacientes con EMRR. En este estudio el ponesimod fue superior a teriflunomida en reducción de tasa anualizada de recaídas, fatiga y en reducción de actividad evaluada por imágenes de resonancia magnética a largo plazo de ponesimod ⁽¹⁶⁾.

OZANIMOD

Ozanimod es también un fármaco dirigido contra el receptor de esfingosina 1 fosfato, pero va dirigido contra 2 subtipos de receptores: S1P-1 y S1P-5. Al ser más selectivo, también tiene menos efectos sobre el ritmo cardíaco. Así mismo, requiere escalado de dosis a lo largo de 8 días, hasta alcanzar la dosis de 0,92mg. Existen 2 ensayos clínicos que han demostrado su eficacia.

El ensayo clínico RADIANCE, comparó ozanimod frente a placebo, objetivando que reducía las lesiones en resonancia magnética, tanto captantes de gadolinio como lesiones hiperintensas en T2 en más de 250 pacientes con EMRR. El ensayo clínico SUNBEAM comparó los efectos del ozanimod frente a interferón 1.300 pacientes. En este ensayo ozanimod redujo de forma significativa la tasa anualizada de brotes y el número de lesiones en resonancia magnética, con respecto a interferón, a los 12 meses ⁽¹⁶⁾.

FUMARATO DE DIROXIMEL

Fumarato de diroximel es un nuevo fumarato, parecido al comercializado fumarato de dimetilo. Ambas sustancias presentan como metabolito activo monometil fumarato. Se ha comprobado la tolerabilidad gastrointestinal del fumarato de diroximel, con menor tasa de abandono en comparación con el fumarato de dimetilo, por lo que podría ser una buena alternativa ⁽²³⁾.

OFATUMUMAB

Ofatumumab es un fármaco inyectable que, al igual que ocrelizumab, se une al receptor CD20 de los linfocitos B y los elimina. Se administra vía subcutánea una vez al mes. Los efectos secundarios más frecuentes hasta ahora han sido las reacciones a la inyección.

Este fármaco ha sido recientemente aprobado para su comercialización en España.

Los ensayos clínicos ASCLEPIOS I y II han demostrado una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes y de la aparición de nuevas lesiones en la resonancia magnética de los pacientes con EMRR que reciben ofatumumab en comparación con teriflunomida ⁽²¹⁾. Actualmente continúan en su fase de extensión (ALITHIOS) para evaluar la eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Existe otro ensayo clínico (ARTIOS) para evaluarla efectividad de ofatumumab en pacientes con EMRR que tienen actividad de la enfermedad pese al tratamiento con fumarato de dimetilo o fingolimod. Este ensayo está pendiente de publicar resultados.

SIPONIMOD

Es un antagonista del receptor SIP más selectivo que fingolimod. El mecanismo de acción al resto de moduladores selectivos del receptor de esfingosina fosfato, como el ozanimod o el ponesimod. Es un inmunosupresor selectivo que reduce la recirculación de las células T hacia el Sistema Nervioso Central y limita así la inflamación. En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce la progresión de la discapacidad en pacientes con EMSP activa. Ha demostrado reducir las lesiones en resonancia magnética a tres meses en comparación con placebo. En la fase de extensión de los ensayos clínicos a 24 meses no hubo nuevos eventos adversos y la actividad de la EM permaneció controlada ^(18,19). El ensayo clínico EXPAND ⁽²⁰⁾, incluyó a paciente con EMSP con actividad en resonancia. De nuevo, siponimod demostró reducir la discapacidad un 21% a 3 meses y del 26% a 6 meses en comparación con placebo, así como una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes y la actividad en RM cerebral ⁽²⁰⁾.

OTRAS TERAPIAS NO COMERCIALIZADAS

Además de los medicamentos ya comercializados o que van a comercializarse en un futuro próximo, existen otros medicamentos en fases de desarrollo. A continuación, vamos a comentar algunos de estos productos y su situación actual:

IBUDILAST

Ibudilast es un fármaco que inhibe distintos receptores, es capaz de introducirse en el Sistema Nervioso Central y ejercer efectos antiinflamatorios y neuroprotector.

Ibudilast ha demostrado efectos beneficiosos en la EM progresiva (tanto primaria como secundaria), con una reducción de la tasa de atrofia cerebral y

mejoría en otros parámetros de resonancia en un estudio con 255 pacientes durante aproximadamente dos años. Como efectos adversos más frecuentes destacan los gastrointestinales y cefalea ^(13,22).

Son necesarios ensayos clínicos en una mayor muestra de pacientes y con mayor tiempo de evolución para establecer con mayor exactitud la cuantía de estos efectos beneficiosos.

MELATONINA

La melatonina es una hormona sintetizada en el cerebro humano de forma natural que regula el ritmo sueño-vigilia. Existen estudios en modelos animales han demostrado que la melatonina administrada de forma artificial ejerce efectos neuroprotectores y moduladores del sistema inmunitario ⁽²⁴⁾. Además niveles bajos de melatonina se han relacionado en algún estudio con una mayor incidencia de brotes en personas con EM ⁽²⁵⁾.

Actualmente existen numerosos estudios en diferentes fases de desarrollo que evalúan la eficacia de melatonina para el tratamiento de la EM, entre ellos el MELATOMS-1, diseñado en Sevilla, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de melatonina combinada con ocrelizumab en pacientes con EMPP, comparada con placebo.

UBLITUXIMAB

Ublituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que se está investigando para el tratamiento de la EM.

Un estudio en pacientes con EMRR demostró que ésta molécula disminuye los brotes y las nuevas lesiones en resonancia magnética con respecto a placebo. Existe un ensayo clínico (ULTIMATE), en el que comparado con teriflunomida, el ublituximab reduce la tasa anualizada de brotes y las lesiones en resonancia en pacientes con EMRR ⁽¹³⁾

INIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

Los inhibidores de la tirosina quinasa son fármacos que actúan sobre la proliferación, diferenciación y activación de células del sistema inmune, como los linfocitos B y T entre otros. Se postula que estos fármacos tienen efecto sobre la cascada de la inflamación y con ello un efecto terapéutico en la EM. También se cree que pueden tener efecto sobre la microglía y los macrófagos y por ello atacar a la parte neurodegenerativa de la enfermedad. Otra característica

importante de estos fármacos es su capacidad para atravesar la barrera hemoencefálica⁽²⁸⁾. Existen varios inhibidores de la Tirosina Quinasa en desarrollo:

VOBRUTINIB

Se desarrolló un ensayo clínico comparando la eficacia de evobrutinib respecto a placebo en pacientes con EM. Se demostró que evobrutinib reduce significativamente la tasa anualizada de brotes y las lesiones en la resonancia con respecto a placebo⁽²⁶⁾.

Actualmente existen dos ensayos clínicos que van a comparar la eficacia y seguridad de este fármaco con teriflunomida y otro con fumarato de dimetilo en pacientes con EMRR a mayor tiempo de seguimiento.

SAR442168/TOLEBRUTINIB

Se realizó un ensayo en fase 2 para determinar la dosis adecuada para disminuir el número de lesiones que captaban gadolinio en RM y comprobar la seguridad y eficacia. Actualmente existen tres ensayos en fase 3 para evaluar esta molécula en la forma remitente-recurrente contra teriflunomida (GEMINI 1) y en las formas primaria-progresiva y secundaria-progresiva contra placebo (PERSEUS) y HERCULES, respectivamente^(27,28).

FENEBRUTINIB

Existen tres ensayos clínicos en desarrollo. En el ensayo clínico FENTrepid, evalúa a pacientes con EMPP y compara fenebrutinib frente a ocrelizumab o placebo. El objetivo del estudio es evaluar la evolución de la progresión en los distintos grupos. En el ensayo clínico FENhance 1 y 2 se está estudiando el efecto del fenebrutinib en pacientes con EMRR comparado con teiflunomida o placebo. De momento no hay resultados publicados de estos ensayos.

ORELABRUTINIB

Existe un ensayo clínico en marcha que incluye pacientes con EMRR. En este ensayo clínico se está estudiando el efecto sobre la aparición de lesiones captantes de gadolinio, de distintas dosis de este fármaco.

Existe un amplio arsenal terapéutico en la EM, con múltiples productos en vías de investigación, lo cual hace que cada vez haya más opciones farmacológicas, lo cual nos permite disponer de la opción más adecuada para cada paciente⁽⁸⁾.

También existen estudios sobre terapias no farmacológicas (ejercicio, reserva cognitiva, hábitos de vida saludable, ...) que se ha visto que también contribuyen a mejorar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Todavía existen muchas dudas sin responder, pero el futuro se presenta esperanzador. Por ello, resulta fundamental invertir recursos que impulsen la investigación. También se debería favorecer que, si un paciente lo desea, pueda ser derivado a un centro de referencia, donde tener acceso a un equipo multidisciplinar. Con ello, podrían acceder a un abordaje integral y personalizado de la EM, con acceso a todas las opciones terapéuticas y ensayos clínicos si fuera necesario.

AGRADECIMIENTOS

A la Asociación Sevillana de Esclerosis Múltiple (ASEM) que ha contribuido en parte a la financiación de alguno de los estudios que se citan en este trabajo. A nuestros pacientes, que nos enseñan e impulsan día a día para seguir trabajando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9).
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology. 2014 Jul 15; 83(3):278-86.
3. Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. *Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District*. Acta Neurol Scand. 2015 Feb 4.
4. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. *Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2019 Oct;18(10):973-980.
5. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. *Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis*. Curr Treat Options Neurol. 2021;23(7):19.
6. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, KubalaHavrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. *Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study*. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):307-316
7. Comi G, Radaelli M, SoelbergSørensen P. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis*. Lancet. 2017 Apr 1;389(10076):1347-1356.
8. Rotstein D, Montalban X. *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol. 2019 May;15(5):287-300.
9. Cross A, Riley C. *Treatment of Multiple Sclerosis*. Continuum (Minneapolis). 2022 Aug 1;28(4):1025-1051.
10. Yong HYF, Yong VW. *Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol. 2022 Jan;18(1):40-55.

11. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. *Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):336-347
12. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T et al 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper)*. *TherAdv Neurol Disord*. 2021 Aug18;14:17562864211039648.
13. Peterson S, Jalil A, Beard K, Kakara M et al *Updates on efficacy and safety outcomes of new and emerging disease modifying therapies and stem cell therapy for Multiple Sclerosis: A review*. *Mult SclerRelatDisord*. 2022 Aug 31;68:104125.
14. 21. Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study*. *Br J Clin Pharmacol*2013;76:888-96.
15. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, et al. *Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial*. *J NeurolNeurosurgPsychiatr*. 2014;85(11):1198-208.
16. 38. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, Hohlfeld R, Lublin F, Montalban X, Pozzilli C, Scherz T, D'Ambrosio D, Linscheid P, Vaclavkova A, Pirozek-Lawniczek M, Kracker H, Sprenger T. *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):558-567.
17. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A et al. *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*. 2019 Nov;18(11):1009-1020.
18. Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. *Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [BOLD]: an adaptive, dose ranging, randomised, phase 2 study*. *Lancet Neurol*2013;12:756- 67.
19. Kappos L, Li DK, Stuve O, et al. *Safety and efficacy of siponimod [BAF312] in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD study*. *JAMA Neurol*2016;73:1089-98.
20. Kappos L, Bar-or A, Cree BAC, et al. *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-1273.
21. Hauser S. *Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3 ASCLEPIOS I and II trials*. Oral presentation. ECTRIMS 2019.
22. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al. *Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*. 2018;379(9):846-855.
23. Robert T Naismith, Annette Wundes et al. *Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study*. *CNS Drugs*. 2020 Feb;34(2):185-196
24. Wurtman R. *Multiple Sclerosis, Melatonin, and Neurobehavioral Diseases*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:280.
25. Brossard P, Derendorf H, Xu J, Maatouk H, Halabi A, Dingemans J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study*. *Br J Clin Pharmacol*2013;76:888-96.
26. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. *Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2406-2417.
27. Dahl K, Turner T, Vasdev N. *Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11 C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation*. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2020 Jul 29. doi: 10.1002/jlcr.3872
28. García-Merino A. *Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: A New Generation of Promising Agents for Multiple Sclerosis Therapy*. *Cells*. 2021 Sep 27;10(10):2560.

* Todos los ensayos clínicos mencionados son de interés público y se pueden consultar en clinicaltrials.gov

Enlaces de interés

Federación y Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía

Federación de Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía (FEDEMA)
www.fedema.es

Asociación de Esclerosis Múltiple de Almería (AEMA)
www.aemaalmeria.es

Asociación Gaditana de EM y Centro de Día para personas con Discapacidad
AGDEM “Castillo de la Esperanza”
<https://ademcadiz.org>

Asociación Cordobesa de Esclerosis Múltiple (ACODEM)
www.alcavia.net/acodem

Asociación Granadina de Esclerosis Múltiple (AGDEM)
www.agdem.es

Asociación de Esclerosis Múltiple Onubense (ADEMO)
www.esclerosismultiplehuelva.org

Asociación Jiennense de Esclerosis Múltiple “Virgen del Carmen” (AJDEM)
www.ajdem.org

Asociación Malagueña de Familiares y Afectados de Esclerosis Múltiple
<https://amfaem.es>

Asoc. Marbella San Pedro de Esclerosis Múltiple “Nuevo Amanecer” (AMPEMNA)
www.asociacionesclerosismultiplenuovoamanecer.com

Asociación Sevillana de Esclerosis Múltiple (ASEM)
www.emsevilla.es

Vídeos de interés

Vídeo de Rehabilitación

<http://www.fedema.es/downloads/spot2/spot.html>

Spot FEDEMA

<http://www.fedema.es/downloads/spot/spot.html>

Vídeo promocional FEDEMA

http://www.fedema.es/index.php?option=com_content&task=view&id=2006&Itemid=1

Webs de EM

Federación de Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía

<https://fedema.es>

Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE)

<http://aedem.org>

Agencia Española del Medicamento

www.aemps.gob.es

Sociedad Española de Neurología

www.sen.es

Agencia Europea del Medicamento

www.ema.europa.eu

www.emonetoone.es (Sanofi)

www.conlaem.es (Merck)

www.rochepacientes.es/esclerosis-multiple.html (Roche)

www.emyaccion.com (Novartis) (App ME)

Publicaciones

Puede descargarlas en: <http://www.fedema.es>

Entidades adheridas a FEDEMA

FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE ANDALUCÍA (FEDEMA)

Entidad Declarada de Utilidad Pública

Avda. de Altamira, 29 – Blq.11 – Acc. A. 41020 Sevilla

Teléfono: 954 523 811 / Móvil: 617 623 112

e-mail: fedemaem@hotmail.com

web: www.fedema.es

ASOCIACIÓN DE EM DE ALMERÍA

C/ Chafarinas, 3. 04002 Almería
Tlf.: 950 106 343 / Móvil: 606 741 277
e-mail: aemalmeria@hotmail.es
web: www.aemaalmeria.es

ASOCIACIÓN GADITANA DE E.M. Y C.D. PARA PERSONAS CON DISCAPACIDAD “CASTILLO DE LA ESPERANZA”

Plaza del Arroyo, 40 Dup.
11403 Jerez de la Frontera (Cádiz)
Teléfono.: 956 335 978
e-mail: agdem2@yahoo.es
web: <https://ademcadiz.org>

ASOCIACIÓN CORDOBESA DE EM

Edificio Florencia. Plaza Vista Alegre, 11
14004 Córdoba
Teléfono: 957 468 183 / Móvil: 685 846 563
e-mail: acodem@alcavia.net
web: www.alcavia.net/acodem

ASOCIACIÓN GRANADINA DE EM

Quinto Centenario, 1, Bajo.
18100 Armilla (Granada)
Teléfono: 958 572 448 / Móvil: 639 767 776
e-mail: emgranada5@hotmail.com
web: www.agdem.es

ASOCIACIÓN DE EM ONUBENSE

C/ Hélice, 4. 21006 Huelva
Teléfono: 959 233 704 / Móvil: 660 424 179
e-mail: ademo@esclerosismultiplehuelva.org
web: www.esclerosismultiplehuelva.org

ASOCIACIÓN “SUEÑO COMPARTIDO”

Avda. Villanueva de Córdoba, 64 – 4ª – A
14400 Pozoblanco (Córdoba)
Teléfono: 659 977 918
e-mail: ascompartido@gmail.com
https://www.facebook.com/people/Sue%C3%92-Compartmentado/100067498544454/?locale=es_ES

ASOCIACIÓN JIENNENSE DE E.M “VIRGEN DEL CARMEN”

Acera de la Trinidad, 1 – Bajo
23440 Baeza (Jaén)
Teléfono: 953 740 191 / Móvil: 675 250 989
e-mail: esclerosismultiplejaen@yahoo.es
web: www.ajdem.org

ASOCIACIÓN MALAGUEÑA DE FAMILIARES Y AFECTADOS DE EM

Centro Ciudadano de Portada Alta.
C/ Archidona, 23. 29007 Málaga
Teléfono: 951 438 181 / Móvil: 606 582 463
e-mail: amfaem@hotmail.com
web: <https://amfaem.es>

ASOCIACIÓN MARBELLA – SAN PEDRO DE E.M. “NUEVO AMANECER”

Centro Cívico Divina Pastora
C/ Presbítero Juan Anaya, s/n
29601 Marbella (Málaga)
Teléfono: 952 859 672 / Móvil: 627 025 490
e-mail: ampemna@yahoo.es
web: www.asociacionesclerosismultiplenuevoamanecer.com

ASOCIACIÓN SEVILLANA DE EM

Avda. de Altamira, 29 – Blq. 11 – Acc. A
41020 Sevilla
Tlf.: 954 523 811 / Móvil 609 809 796
e-mail: esclerosismultiple@hotmail.com
web: www.emsevilla.es
Avda. Santa Ana, 37, esquina C/ Alcántara, 70
41440 Lora del Río (Sevilla)
Tlf.: 609 809 796



F E D E M A

Federación de Asociaciones de
Esclerosis Múltiple de Andalucía

Entidad Declarada de Utilidad Pública

www.fedema.es



ISBN: 978-84-09-53542-2



9 788409 535422