

Abordaje de esclerosis múltiple

Estrategia en Enfermedades
Neurodegenerativas del Sistema Nacional
de Salud

Abordaje de esclerosis múltiple

Estrategia en Enfermedades
Neurodegenerativas del Sistema Nacional
de Salud

Edita y distribuye:
© MINISTERIO DE SANIDAD
CENTRO DE PUBLICACIONES
PASEO DEL PRADO, 18-20. 28014 Madrid

NIPO en línea: 133-25-075-8

ESTILO ESTUGRAF IMPRESORES, S.L. Pol. Ind. Los Huertecillos, Calle Pino, 5 -
28350 CIEMPOZUELOS (Madrid)

<https://cpage.mpr.gob.es>

Abordaje de esclerosis múltiple

Estrategia en Enfermedades

Neurodegenerativas del Sistema Nacional
de Salud



GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO
DE SANIDAD

Comité institucional del proyecto

Andalucía: Eva Cuartero Rodríguez y María del Rocío Vélez Morales

Aragón: Leticia Sancho Lozano

Asturias: Miguel Ángel Llanea González

Baleares: Eusebi Castaño Riera y Ana María Espino Ibáñez

Canarias: Nuria Bañón Morón

Cantabria: Luis Miguel Ruiz Ceballos y Pascual Jesús Sánchez

Castilla-La Mancha: María Carmen Encinas Barrios y Emma Catalán Rueda

Castilla y León: Laura Callejo González, María Ángeles de Álvaro Prieto y María Cristina Gutiérrez Lora

Cataluña: Marco Inzitari

Comunidad Valenciana: María Jesús Arilla Morell

Extremadura: María Esther Pérez Margallo y Mercedes Cortés Mancha

Galicia: Alicia Piñeiro Redondo

Madrid: Pilar Sánchez-Pobre Bejarano y Celia Oreja Guevara

Murcia: José Eustasio Meca Lallana, Ana Morales Ortiz e Irene Marín Marín

Navarra: Lourdes Dorronsoro Dorronsoro y Nancy Nelly Gonzalo Herrera

País Vasco: Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarrantz

La Rioja: María Eugenia Marzo Sola

INGESA (Ceuta y Melilla): María Antonia Blanco Galán

Equipo redactor del informe

Carolina García González

Jorge Matías-Guiu Guía

Ana Belén Caminero Rodríguez

Pedro Carrascal Rueda

Bonaventura Casanova Estruch

María Luisa Martínez-Ginés

Jordi Matías-Guiu Antem

María Eloísa Rogero Blanco

Facundo Alberti Vargas

Coordinadores científicos

Jorge Matías-Guiu Guía

Rocío García Ramos

Inmaculada Gómez Pastor

Laura Carrasco Marín

María Teresa Martín Acero

Comité técnico

Sociedades Científicas

- **Asociación de Psicología Clínica y Psicopatología (AEPCP)**. Miguel Anxo García Álvarez

- **Asociación Española de Trabajo Social y Salud (AETSyS)**. Rosario Luis-Yagüe López

- **Asociación Española de Bioética y Ética Médica (AEBI)**. Purificación de Castro Lorenzo

- **Asociación Española de Enfermería en Neurociencias (AEEN)**. Elena Fariñas Portalo

- **Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF)**. Rafael Rodríguez Lozano

- **Asociación Española de Fisioterapeutas en Salud Mental (AEFSM)**. Daniel Catalán Matamoros

- **Asociación Española de Logopedia, Foniatría y Audiología (AELFA)**. Ramón López Higes-Sánchez

- **Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN)**. Tomás Palomo Álvarez

- *Asociación Española de Urología (AEU)*. Manuel Esteban Fuertes
- *Asociación Profesional Española de Terapeutas Ocupacionales (APETO)*. Ana Isabel Sánchez Albarrán
- *Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) 27;13:991291*. Juan Domingo Gispert López
- *Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)*. Miguel Medina Padilla
- *Consorcio de Neuropsicología Clínica*. Iban Onandía-Hinchado
- *Federación de Enfermería Comunitaria y de Atención Primaria (FAECAP)*. Eloísa Calduch Catrofe
- *Federación de Asociaciones Españolas de Neuropsicología (FANPSE)*. Maite Garolera Freixa
- *Sociedad Española de Enfermería Neurológica (SEDENE)*. Fidel López Espuela
- *Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)*. Ana Molinero Crespo
- *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG)*. Enrique Arriola Manchola
- *Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG)*. Jesús María López Arrieta
- *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)*. Pablo Gregorio Baz Rodríguez
- *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)*. Araceli Garrido Barral
- *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)*. Jesús Alonso Fernández
- *Sociedad Española de Neurología- Sección Neuropsicología (SEN)*. Teresa Ramírez García
- *Sociedad Española de Neurología (SEN)*. Raquel Sánchez-Valle
- *Sociedad Española de Neuror rehabilitación (SENR)*. Manuel Murie Fernández
- *Sociedad Española de Neuror radiología (SENR)*. Ana Ramos González
- *Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)*. Rosa Burgos Peláez
- *Sociedad Española de Oftalmología (SEO)*. Francisco J. Muñoz Negrete

Asociaciones de pacientes y familias

Esclerosis Múltiple España (EME). Beatriz Martínez de la Cruz

Ministerio de Sanidad

Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Coordinación Técnica

Carolina García González. Coordinadora Técnica de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas
 Facundo Alberti Vargas. Técnico superior
 Nuria Prieto Santos. Subdirectora Adjunta de Calidad Asistencial
 Francisca Morán Cadenas. Técnico superior. Personal externo TRAGSATEC

Dirección General de Salud Pública y Equidad en Salud

Pedro Gullón Tosio

Subdirección General de Información Sanitaria. Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del SNS

Francisco Javier Pérez Domínguez

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Magdalena Pérez Jiménez
 Sara Barriuso Guilarte

Índice

9	1. Prólogo
10	2. Introducción
11	3. Metodología
12	4. Aspectos generales
12	4.1. Definición y características
12	4.2. Situación de la EM en España
12	Morbilidad
17	Mortalidad
21	4.3. Causas y factores de riesgo
21	Radiación ultravioleta y niveles de vitamina D
21	Virus de Epstein Barr
22	Hábito tabáquico
22	Obesidad
22	Microbiota y dieta
22	Factores genéticos
23	4.4. Curso de la enfermedad
24	4.5. Edad
25	4.6. Sexo
26	4.7. Comorbilidades y EM
26	4.8. Clínica
30	4.9. Formas infrecuentes de EM
30	EM Pediátrica
31	EM de inicio tardío y muy tardío
32	EM Tumefactiva
32	Enfermedad de Schilder
32	4.10. Diagnóstico
33	4.11. Tratamiento
33	4.12. Estrategia terapéutica
40	4.13. Investigación en EM
42	4.14. Perspectivas de la atención en España
42	Atención sanitaria a pacientes con EM
45	Atención social a pacientes con EM
47	4.15. Impacto económico de la EM en España
49	5. Abordaje de la EM
49	5.1. Criterios de atención
49	Sospecha de proceso desmielinizante
49	Proceso de Atención
50	Cuidados Paliativos
50	Derechos y Autonomía del paciente
51	Atención a la familia y cuidador principal
51	5.2. Criterios estratégicos y de gestión
51	Planes Integrales
51	Procesos Integrados de Atención y Vías Clínicas

52	Mapa de Recursos
52	Participación
52	Seguridad de los pacientes
53	5.3. Criterios de procesos de soporte
53	Capacitación de otros profesionales
53	Fomento de la investigación
53	Sistemas de información
54	6. Abreviaturas y acrónimos
56	7. Bibliografía
68	8. Anexos
68	Anexo I. Diagnóstico
73	Anexo II. Tratamiento
79	Anexo III. Líneas prioritarias de investigación en EM
80	Anexo IV. Organización de los Dispositivos Asistenciales de EM

1. Prólogo

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune que afecta al sistema nervioso central, causando daño en la mielina, la sustancia que recubre y protege las fibras nerviosas. Esta patología, que afecta predominantemente a adultos jóvenes y es más común en mujeres, puede manifestarse de forma muy diversa, con síntomas que van desde problemas de movilidad, visión o coordinación hasta alteraciones cognitivas y fatiga severa. La evolución de la EM es impredecible, y su impacto sobre la calidad de vida de las personas que la padecen varía considerablemente, dependiendo del tipo y grado de progresión de la enfermedad.

La EM es una de las principales causas de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Aunque su etiología exacta sigue siendo desconocida, se considera el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. A pesar de los avances en la investigación y los tratamientos disponibles, la EM sigue representando un desafío importante para los sistemas de salud, debido a su impacto económico y social, y a la necesidad de abordajes personalizados y multidisciplinarios.

En España, la prevalencia de la EM ha aumentado en los últimos años. Esta situación subraya la importancia de establecer estrategias específicas para garantizar la atención equitativa y de calidad a las personas con EM, con especial énfasis en la continuidad asistencial y el acceso a las terapias innovadoras que mejoran el curso de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes.

La EM no solo afecta a quienes la padecen, sino también a sus familias y cuidadores, creando una red de necesidades que requieren una respuesta coordinada desde el sistema sanitario y social. En este sentido, el modelo de atención debe integrar tanto la intervención clínica como el apoyo psicosocial, fomentando la participación activa de los pacientes y sus familias en la toma de decisiones sobre su atención y tratamiento.

Para la elaboración de este documento se ha contado con los mismos actores involucrados en la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas, para que, avanzando más allá de la Estrategia global, se aborden los aspectos específicos de la EM.

Agradecemos el esfuerzo y dedicación de todos los que han contribuido a este trabajo, convencidos de que será un paso importante para mejorar la calidad de vida de las personas con EM y de sus familias, reforzando al mismo tiempo el compromiso de nuestro sistema de salud con la equidad y la excelencia en la atención sanitaria.



Mónica García Gómez
Ministra de Sanidad

2. Introducción

La *Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud (SNS)* [1] tiene por función establecer, de forma consensuada, compromisos apropiados y objetivos viables y medibles a desarrollar por parte de todas aquellas instituciones con competencias en prestar una asistencia de calidad.

El documento de *Abordaje de Esclerosis Múltiple* se constituye como una herramienta basada en la evidencia científica y el consenso de todos los agentes implicados. Pretende establecer criterios y rutas de abordaje para dar respuesta a las necesidades concretas de estos pacientes y elevar así la calidad y la seguridad asistencial, con una mayor eficiencia por parte del sistema desde la gestión y la coordinación de los recursos a través de los procesos integrados de atención.

El documento, en absoluta concordancia con la Estrategia, muestra decisiones a desarrollar para que se cumplan sus objetivos, estableciendo los niveles de coordinación necesarios para el beneficio de estos pacientes. Aborda la enfermedad en su conjunto, tratando los puntos relevantes en la cadena de acontecimientos desde el primer momento de diagnóstico precoz, el proceso de atención clínica, los cuidados paliativos en la enfermedad avanzada, así como la consideración de los derechos de la persona y la atención de la familia, convirtiendo al paciente en el centro de la atención.

Tomando como referencia los datos recogidos en la *Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas* aprobada el 13 de abril de 2016, se evidencia la necesidad de elaborar un documento que aborde los aspectos específicos de la Esclerosis Múltiple (EM) y refleje la amplitud de esta enfermedad, así como la situación actual que afrontan los pacientes con EM y sus familiares. Este documento de análisis incorpora la información reciente de las bases de datos publicadas por diversas instituciones activas en el ámbito de la EM, y se acerca a la realidad y la situación médica y científica de una enfermedad que ha visto cómo el avance terapéutico y las opciones de tratamiento están aportando una situación diferente para los pacientes, que se vislumbraba lejana cuando se aprobó la estrategia paraguas en el año 2016.

El abordaje para la atención a los pacientes con EM debe ser una herramienta que permita la mejora de la calidad de vida en el transcurso de su enfermedad y redunde en el beneficio de los pacientes.

3. Metodología

Este documento sobre el *Abordaje de Esclerosis Múltiple* se enmarca y es una continuación de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del SNS [1]. Para la elaboración de la misma se creó una estructura formada por dos comités, uno *Técnico*, formado por representantes de sociedades científicas y asociaciones de pacientes y familiares; y otro *Institucional* formado por representantes de las Consejerías con competencias en sanidad y en servicios sociales de las Comunidades Autónomas (CC. AA.), y distintos departamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La dirección del proyecto recayó en la Subdirección General de Calidad e Innovación dependiente de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Desde el principio, y así consta en el documento de la Estrategia, se consideró necesario que, tras la aprobación, comenzara una segunda fase en la que las líneas, objetivos y recomendaciones se concretaran de una forma más operativa, en las distintas patologías que se agrupaban bajo el epígrafe de “enfermedades neurodegenerativas”. A tal fin, y tras elaborarse los *Abordajes de Esclerosis Lateral Amiotrófica* (2018) [2], *Alzheimer* (2021) [3] y *Parkinson* (2021) [4], a finales de 2023 se creó un Grupo de Trabajo, con la misión de señalar aquellos aspectos particulares de la EM que no habían quedado recogidos en la estrategia general. Con el resultado de este trabajo y las aportaciones de los demás miembros de los comités se obtuvo el material con el que se ha desarrollado este documento.

Por ello exponemos aquí aquellos elementos básicos para dar la respuesta sanitaria y social que los pacientes y sus familiares requieren y los hemos agrupado en tres categorías:

- ***Criterios de atención:*** pautas que deben recibir todos los pacientes y las personas que los cuidan.
- ***Criterios estratégicos y de gestión:*** acciones fundamentales que deben llevar a cabo las CC. AA. para garantizar los criterios de atención.
- ***Criterios de soporte:*** otras actuaciones imprescindibles para llevar a cabo una correcta atención.

4. Aspectos generales

4.1. Definición y características

La EM es una enfermedad neurológica, autoinmune, degenerativa, crónica y progresiva que generalmente comienza en la juventud. Se trata de una enfermedad potencialmente grave, de forma que se considera la segunda causa de discapacidad en la población joven por detrás de los accidentes de tráfico. Los síntomas varían de unos pacientes a otros, así como su severidad y orden de aparición, lo que hace que la repercusión social y laboral difiera de unos pacientes a otros. Esta heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad condiciona necesidades distintas en cada paciente, así como la necesidad de un seguimiento estrecho para decidir la mejor opción terapéutica entre las muchas disponibles. Después de 15-25 años de evolución de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes tendrán una discapacidad importante con considerables repercusiones en la calidad de vida y productividad, lo que tendrá un impacto para la familia, el sistema sanitario y para la sociedad. En los últimos diez años, han mejorado los cuidados, la atención y los tratamientos disponibles y, por tanto, su correcto uso y seguimiento se ha hecho más complejo y especializado. La diversificación de dianas terapéuticas y la estrategia de inicio temprano en el curso de la enfermedad, así como la detección precoz del fracaso terapéutico y el uso de fármacos de alta eficacia, han logrado modificar el curso natural de la enfermedad, mejorando su pronóstico.

4.2. Situación de la EM en España

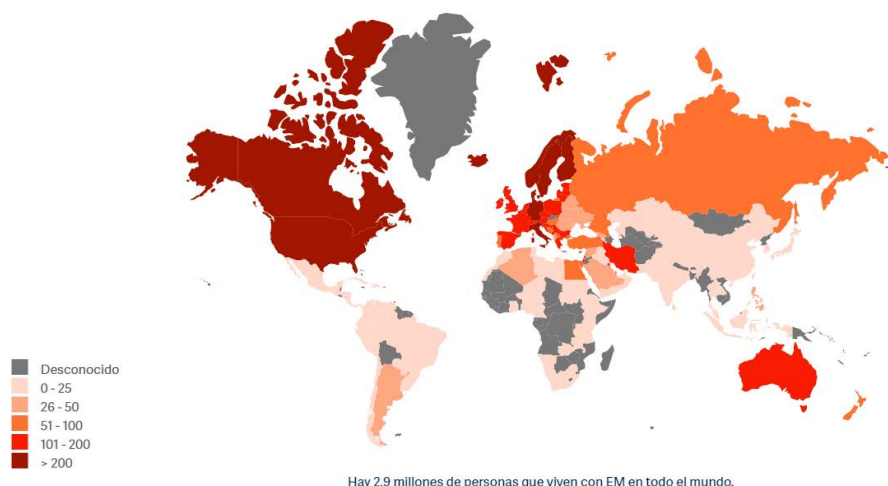
Morbilidad

Los estudios recientes realizados en países de nuestro entorno, sitúan a España como una región de riesgo medio-alto de incidencia de EM, observándose un aumento a lo largo de las últimas décadas, que no se puede atribuir exclusivamente a los avances médicos y diagnósticos, sino posiblemente relacionado también con la exposición a ciertos factores ambientales (infecciones previas por ciertos virus, sobre todo del grupo herpes, baja exposición a luz ultravioleta, niveles bajos de vitamina D en sangre) o comportamentales (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, etc.), que favorecerían la aparición de la enfermedad. El incremento en la incidencia se ha observado especialmente en las formas remitente-recurrentes y se ha producido sobre todo a expensas de un aumento del número de casos en las mujeres [5].

La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF) publicó en septiembre de 2020 la 3ª edición del *Atlas de la Esclerosis Múltiple* [6], aportando una actualización completa de la prevalencia a nivel mundial a partir de los datos epidemiológicos recopilados, así como información sobre la disponibilidad y accesibilidad a recursos para los pacientes. El acceso a gráficos interactivos y mapas es posible a través de la página web [Atlasofms.org](https://www.atlasofms.org)¹ (Number of people with MS | Atlas of MS).

¹ <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>

Figura 1. Prevalencia mundial de la EM. Número de personas con EM por 100.000 habitantes.



Fuente: Atlas de la Esclerosis Múltiple. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF).

Las cifras de EM en España recogidas en este Atlas se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Se estima un total de 58.510 personas con EM en España.
- La prevalencia media es de 123 casos por cada 100.000 habitantes.
- La incidencia media es de 4,2 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes. Se registran unos 1.900 nuevos diagnósticos de EM cada año en el país, lo que corresponde a 158 personas diagnosticadas al mes.
- El 68% de las personas diagnosticadas con EM son mujeres.
- La edad media de aparición de la EM es de 32 años.

España no cuenta hasta la fecha con un Registro de EM, ni estudios epidemiológicos realizados a escala nacional que muestren la situación global de la EM. La recogida y análisis de datos a escala regional se plasma en diversos estudios de prevalencia [7] e incidencia [8] [9] [10], así como en estudios y encuestas participativas de los propios pacientes de EM y de sus familiares y cuidadores. Sin embargo y gracias a los datos recogidos en BDCAP (Base de datos Clínicos de Atención Primaria, relativos a los casos atendidos en Atención Primaria) y analizados por Esclerosis Múltiple España (EME) en EMDATA [11], podemos analizar datos de una población estimada de 65.682 personas con EM en España en 2022 con una prevalencia media de 138,35 casos cada 100.000 habitantes.

García López *et al* [12] realizan una revisión sistemática en 2022 de todos los estudios que describen cifras de prevalencia o de incidencia de EM en algún lugar de la geografía española. Identificaron 51 estudios de prevalencia y 33 de incidencia realizados entre 1968 y 2018, concluyendo que la prevalencia de la EM aumentó en las últimas décadas en España. Dicho incremento se debe al aumento de la capacidad diagnóstica de la enfermedad y al aumento de la esperanza de vida o supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

En el mismo sentido, los datos publicados en el *Libro Blanco EM en España 2020* [13] corroboran el aumento de los casos de EM en nuestro país, que afectaría a unas 50.000 personas (con una prevalencia media de 100 pacientes por 100.000 habitantes), a cerca de 500.000 en Europa y a unos 3 millones de personas a escala mundial.

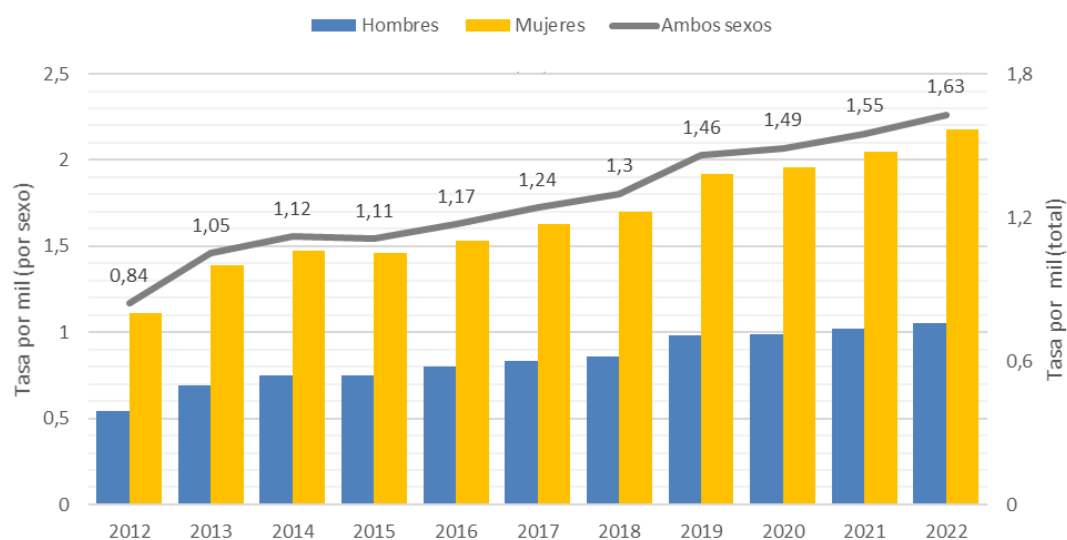
Este reciente estudio de ámbito estatal amplía y actualiza las principales conclusiones obtenidas previamente sobre el impacto sociosanitario de la EM en España durante la investigación promovida por FELEM (Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple, actualmente EME) y el Ministerio de Sanidad en los años 2005-2006 [14]. Se marca como objetivo visibilizar la situación actual en España, poner de manifiesto la evolución en los aspectos de estudio en esta última década y contribuir en la mejora de la calidad de vida del paciente, recogiendo sus necesidades no cubiertas susceptibles de mejora en el futuro.

Prevalencia de EM en AP (en personas de 15 años y más)

La EM tiene importantes repercusiones sociales y económicas, ya que suele comenzar en la juventud. El seguimiento sistemático y rutinario de indicadores de EM a nivel poblacional proporciona información sobre el volumen de población diagnosticado en AP con esta enfermedad.

En la Figura 2 se presentan los valores de prevalencia durante la serie temporal 2012-2022, desagregado por sexo. Se observa un incremento sostenido desde 2012, con una prevalencia de 0,84 por 1.000 habitantes, hasta el máximo de 1,63 registrado en 2022. En cuanto a sexos se aprecian diferencias significativas de mujeres sobre hombres en toda la serie, siendo casi sin excepción superior al 50% en las mujeres.

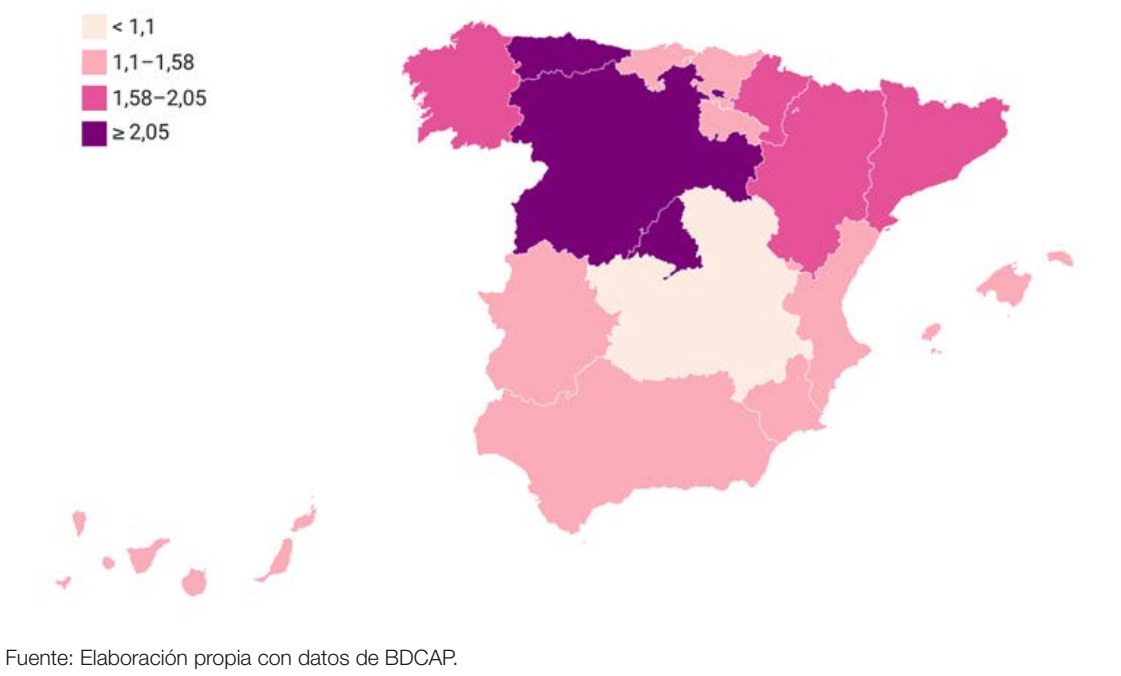
Figura 2. Prevalencia de EM en AP en personas de 15 y más años (tasa por mil personas), segmentación por año y sexo (serie temporal 2012-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de BDCAP.

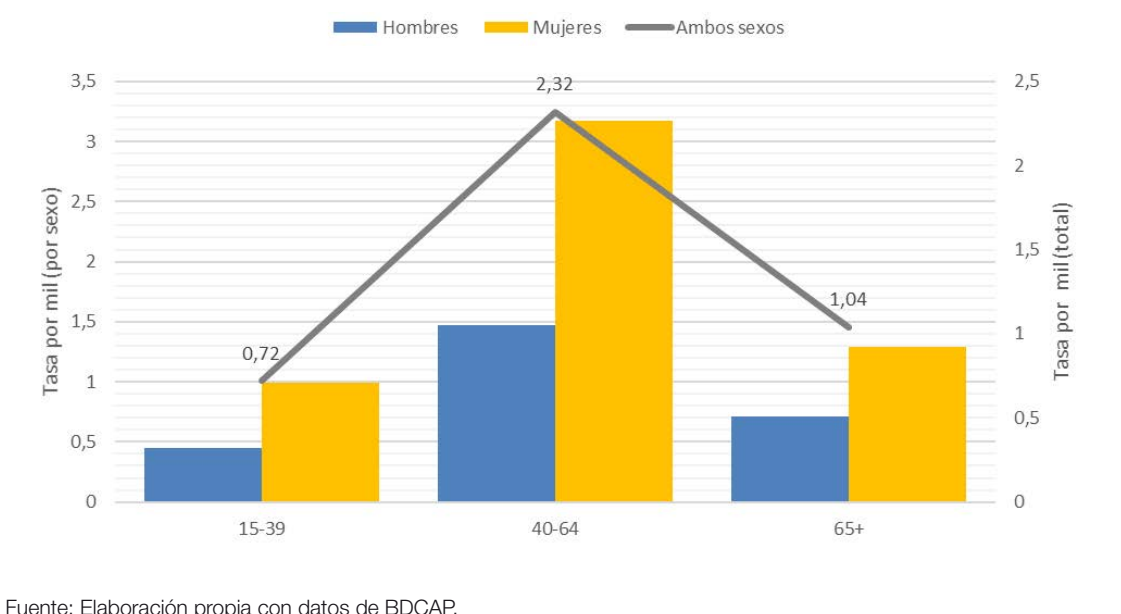
La prevalencia de EM registrada en AP en personas de 15 años y más en el año 2022 muestra cierta variabilidad geográfica según la C. A. considerada. Esta ‘cierta variabilidad’ puede explicarse parcialmente por diferencias en la exhaustividad con la que las Comunidades Autónomas comunican sus datos registrados a BDCAP. La tasa más elevada se reporta en Asturias (2,52 por mil personas), seguida de Castilla y León (2,17) y Madrid (2,13). Castilla-La Mancha registra la tasa más baja (0,63).

Figura 3. Prevalencia de EM en AP en personas de 15 y más años (tasa por mil personas), segmentación por CC. AA. (2022).



El grupo de edad que presenta mayor prevalencia de EM es el de 40-64 años (2,32 por mil personas), duplicando las tasas observadas en el grupo de 65 o más años (1,04) y triplicando las del grupo 15-39 años (0,72). En todos los grupos etarios hay una mayor prevalencia en mujeres respecto a hombres, observándose la mayor diferencia en el grupo de 40-64 (en este caso es un 53,7% superior en mujeres).

Figura 4. Prevalencia de EM en AP en personas de 15 y más años (tasa por mil personas), segmentación por grupos de edad y sexo (año 2022).



Los datos de prevalencia reportados por las CC. AA. (BDCAP) en 2022 según el estado laboral de los pacientes se incluyen en el apartado Impacto de la esclerosis múltiple en la familia y empleo.

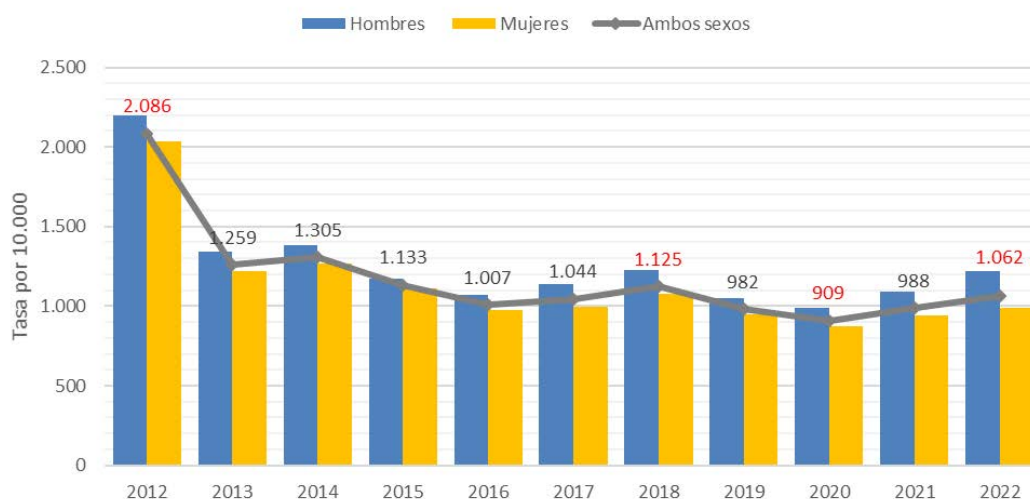
Los datos de coste hospitalario medio estimado por EM se incluyen en el apartado Coste hospitalario medio estimado por EM.

Tasa de altas hospitalarias de personas de 15 y más años que padecen EM

La tasa de altas está calculada a partir de las altas hospitalarias por cualquier causa en personas de 15 y más años con diagnóstico secundario de EM (categoría G35 según la codificación CIE10) registrado en RAE-CMBD, por 10.000 habitantes.

En la Figura 5 se muestra la evolución temporal de la tasa de altas, desagregado por año y sexo (serie temporal 2012-2022). Destaca un descenso progresivo desde 2012 hasta 2020 (a excepción de un leve repunte en 2018), lo que supone una disminución neta del 56,4% (pasando de una tasa de 2.086 a 909, la más baja de la serie temporal). A partir de 2020 la tendencia se ha invertido, observándose un aumento del 8,7% en 2021 y de 7,5% en 2022. En cuanto a los datos desglosados por sexos, se aprecia un leve incremento en los valores de los hombres respecto a las mujeres en toda la serie temporal, alcanzando una diferencia máxima de 19% en 2022.

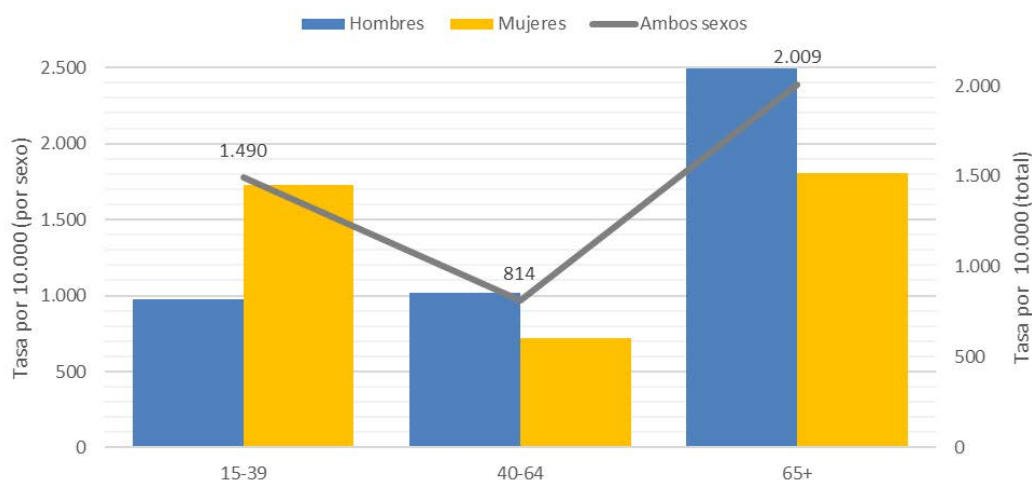
Figura 5. Tasa de altas hospitalarias en personas de 15 y más años que padecen EM (tasa por 10.000 personas), segmentación por año y sexo (serie temporal 2012-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de RAE-CMBD.

En el año 2022, la tasa de alta hospitalaria por EM ajustada por edad por cada 10.000 habitantes para ambos sexos fue 1.062. El grupo de edad que presenta mayor tasa de altas hospitalarias en 2022 es el de 65 o más años (2.009 por 10.000 personas), seguido del grupo 15-39 años (tasa de 1.490). Se aprecia en este grupo etario que incluye a los pacientes más jóvenes, un aumento del 44% de la tasa de alta hospitalaria en mujeres (1.731) respecto a los hombres (973), situación contraria a la observada en el resto de los grupos de edad.

Figura 6. Tasa de altas hospitalarias en personas de 15 y más años que padecen EM (tasa por 10.000 personas), segmentación por grupo de edad y sexo (año 2022).



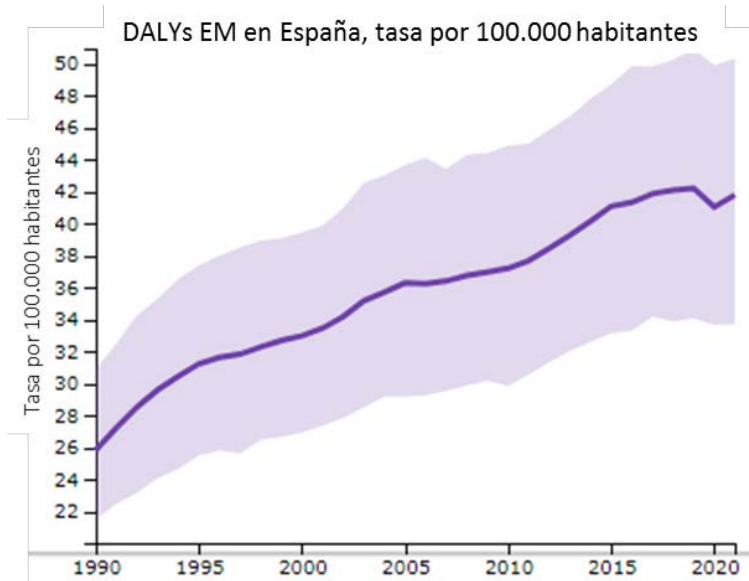
Fuente: Elaboración propia con datos de RAE-CMBD.

Mortalidad

La esperanza de vida de los pacientes con EM es inferior a la de la población general. La supervivencia está acortada en estos pacientes entre 7-14 años respecto al resto de la población, y la mortalidad por todas las causas está aumentada, relacionándose con la propia EM en al menos el 50% de los casos [15]. Influyen en estas tasas más elevadas de mortalidad: el tipo de EM, la actividad inflamatoria de la enfermedad, el tiempo de evolución de la misma y la discapacidad de los pacientes [16] [17]. La mortalidad por enfermedad cardiovascular, por infecciones y por suicidio está aumentada en pacientes con EM respecto a la población control [18].

Para evaluar la carga de EM en la población se utiliza el parámetro *Dissability Adjusted Life Years* (DALY), como medida de mortalidad prematura y discapacidad, y que se traduce en años sanos de vida perdidos por una determinada condición. Los datos extraídos del estudio *GBD 2021* [19] [20] muestran la tendencia al alza de los DALYs para la EM en España desde 1990 (26 por 100.000 habitantes) hasta 2021 (42 por 100.000 habitantes). Si tenemos en cuenta los países de nuestro entorno, el valor de 2021 para España publicado en este estudio se sitúa por debajo de la media de los DALYs estimados en Europa Occidental, con valor mínimo en Portugal (27,96) y máximo en Reino Unido (99,97).

Figura 7. DALYs para la EM en España (ambos sexos), serie temporal 1990-2021.

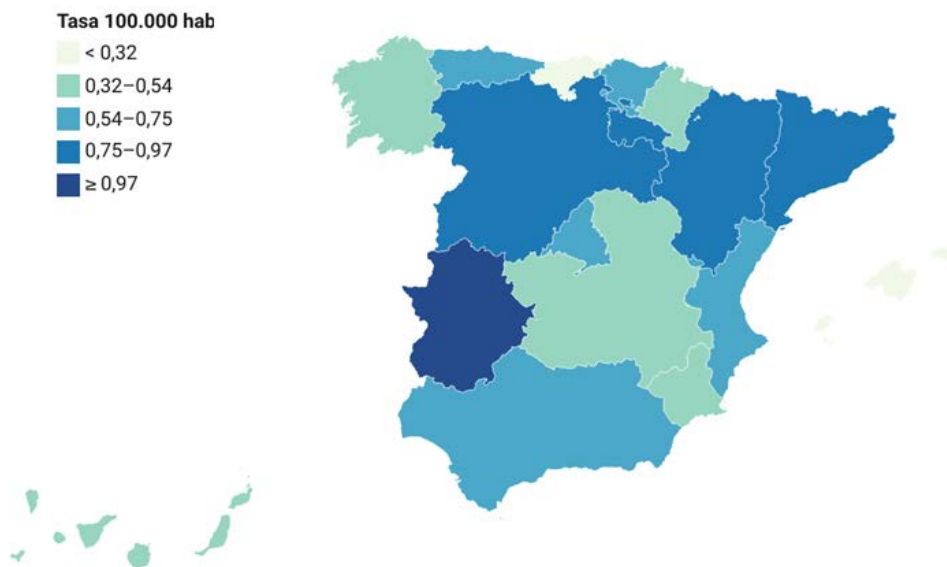


Fuente: Global Burden of Disease Collaborative Network (consulta 20 de mayo 2024).

Analizar la mortalidad por EM proporciona orientación sobre la magnitud del problema y permite su comparación con otras causas de muerte.

Según los últimos datos disponibles para el año 2022, la tasa de mortalidad ajustada por edad para ambos sexos varía según la C. A., con valores mínimos en Cantabria (0,10) y máximos en Extremadura (1,19).

Figura 8. Tasa de mortalidad EM ajustada por edad (por 100.000 habitantes), segmentación por CC. AA. (2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de mortalidad por causa de muerte del MS y datos INE.

Las tasas de mortalidad bruta y ajustada se han mantenido con valores similares en una secuencia ligeramente ascendente a partir de 2012, con un repunte de 2019 a 2020, que se ha confirmado con valores máximos en 2022, 0,70 (por 100.000 habitantes) y 0,66, para las tasas bruta y ajustada, respectivamente. Estos valores suponen un **aumento del 62,8% y del 32%, respectivamente, desde 1999.**

La tasa de mortalidad prematura, ajustada por edad (en menores de 75 años), ha presentado valores similares a las otras tasas hasta 2012 (muy similar a la tasa bruta), pero desde ese momento se ha mantenido más o menos estable y no ha seguido la evolución de los valores de mortalidad bruta y ajustada. El valor máximo se observa en 2022 (0,54), lo que representa un **aumento de 17,4% desde 1999.**

Figura 9. Tasas de mortalidad por EM: bruta, ajustada por edad y prematura ajustada por edad (por 100.000 habitantes) (serie temporal 1999-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de mortalidad por causa de muerte del MS y datos INE.

Considerando los datos desagregados por sexo, se aprecia una diferencia considerable en las tasas de mortalidad (bruta y ajustada), con **valores superiores en mujeres sobre hombres en toda la serie histórica**, en datos recientes de 2022.

Figura 10. Tasa bruta de mortalidad por EM (por 100.000 habitantes) (serie temporal 1999-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de mortalidad por causa de muerte del MS y datos INE.

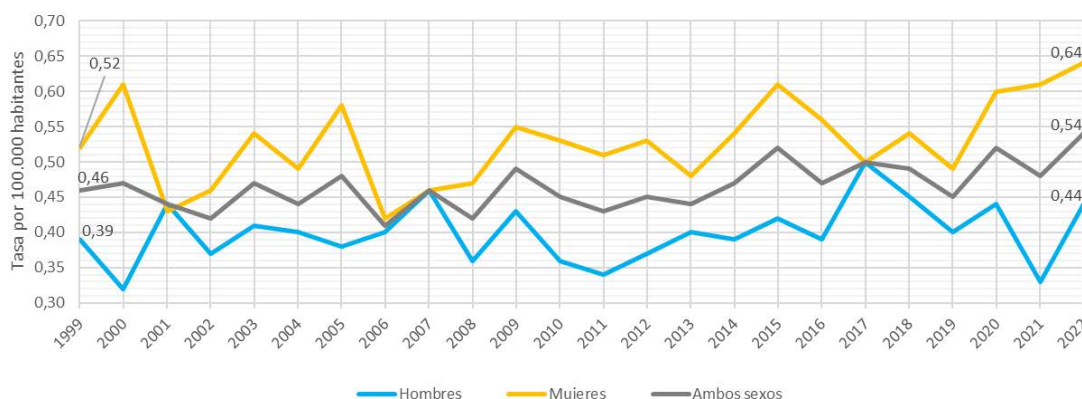
Figura 11. Tasa ajustada de mortalidad por EM (por 100.000 habitantes) (serie temporal 1999-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de mortalidad por causa de muerte del MS y datos INE.

En cuanto a la tasa de mortalidad prematura, ajustada por edad (en menores de 75 años), dentro de una evolución general estable con valores más atenuados, se observa una misma tendencia en cuanto a la desagregación por sexo, presentando valores de mortalidad superiores las mujeres frente a los hombres en toda la serie histórica, en datos recientes de 2022.

Figura 12. Tasa de mortalidad prematura por EM ajustada por edad (por 100.000 habitantes) (serie temporal 1999-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de mortalidad por causa de muerte del MS y datos INE.

En 2022, según datos de eutanasia facilitados por el INE (Boletín informativo 12/2023) [21], del total de 260 fallecidos, el 45% (117 fallecidos) padecían enfermedades relacionadas con el sistema nervioso, y de ellos, 13 (11%) tenían EM. En el año 2021, de las 59 personas que recurrieron a la eutanasia, 7 sufrían de EM.

4.3. Causas y factores de riesgo

El riesgo de desarrollar EM, así como el curso clínico de la misma tras el diagnóstico están influenciados por una compleja interacción entre factores de riesgo genéticos, ambientales y de estilos de vida. Se trata, por tanto, de una enfermedad multifactorial. Se han encontrado sólidas evidencias científicas sobre la importancia de algunos factores de riesgo ambientales, hasta el punto de que algunos investigadores han llegado a llamarlos “factores causales” en cuanto a su intervención en el proceso de desarrollar EM como “causas”.

Radiación ultravioleta y niveles de vitamina D

La prevalencia de la EM tiene un gradiente de latitud norte-sur, aumentando a medida que nos alejamos del Ecuador en el hemisferio norte [22]. Varias razones se han propuesto para explicar este gradiente, como la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) y la vitamina D. Estudios epidemiológicos han demostrado que vivir en áreas con mayor exposición a la radiación UVB durante la infancia se relaciona con un riesgo disminuido de desarrollar EM [23]. Este riesgo, además, es independiente de los niveles séricos de vitamina D [24].

Varios estudios también han demostrado que los niveles bajos de vitamina D en sangre se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar una EM y de mayor riesgo de recaídas tras el diagnóstico [25]. Los mecanismos que explican esta asociación son multifactoriales, con probable influencia de factores genéticos y de otros factores ambientales [25]. A pesar de la evidencia de esta relación, la suplementación con vitamina D no ha demostrado contundentemente eficacia en parámetros clínicos o radiológicos y los resultados han sido contradictorios [26] [27] [28]. Por este motivo, sigue existiendo controversia sobre la mejor recomendación terapéutica en esta enfermedad [27] [28].

Virus de Epstein Barr

La infección por el Virus de Epstein Barr (VEB) frecuentemente se adquiere en la infancia y casi siempre cursa asintomática. En cambio, si se contrae más tardíamente, en la adolescencia o la edad adulta, es más probable que se asocie con la enfermedad clínica de la mononucleosis infecciosa (enfermedad del beso). Tras la infección, el VEB permanece en estado de latencia en los linfocitos B [29].

Un estudio reciente a gran escala, publicado en el año 2022 [29] ha demostrado en una cohorte de más de 10 millones de militares estadounidenses, que el riesgo de EM aumenta 32 veces después de la infección por el VEB y no después de otros virus que se transmiten de manera similar, como el citomegalovirus. De media, el tiempo desde que el individuo es positivo contra el VEB hasta el debut de la EM es de 5 años. Estos autores proponen al VEB como la principal causa de EM mientras que publicaciones anteriores mostraban que el contacto con el VEB era una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, ya que se encontró en el 100% de los enfermos y en el 95% de los sanos y si este contacto se producía en la infancia y no en la adolescencia, se relacionaba con un menor riesgo de EM [30]. Además, padecer la mononucleosis infecciosa duplica la posibilidad de padecer EM [31]. Es posible también que el VEB tenga un efecto multifactorial en la patogenia de la EM y que esto incluya, entre otros, factores genéticos predisponentes y otros factores medioambientales.

Hábito tabáquico

El tabaquismo eleva el riesgo de padecer EM y empeora su curso una vez establecida la enfermedad. Así, duplica el riesgo de conversión a EM tras un primer brote y multiplica por ocho el riesgo de pasar a formas secundarias progresivas. El efecto de fumar sobre el riesgo de EM depende de la genética del individuo, lo cual apoya su papel causal en el desarrollo de la enfermedad. Entre las personas con este riesgo genético, el 40% de los casos de EM se pueden atribuir al hábito de fumar, siendo el efecto dosis-dependiente. A más cantidad, mayor riesgo [32]. Esto explica, al menos parcialmente, el aumento actual de la incidencia de EM en mujeres (ratio 3/1), dado el incremento de mujeres fumadoras después de la segunda guerra mundial [33]. La exposición pasiva al humo del tabaco también se ha asociado con riesgo incrementado de EM [34]. Es de los pocos factores ambientales que podemos prevenir.

Obesidad

Estudios recientes indican que la obesidad durante la adolescencia es un factor de riesgo independiente de EM. Esta asociación es mayor a mayor índice de masa corporal (IMC>27), aunque tener un sobrepeso más modesto también se asocia a mayor riesgo [35].

Microbiota y dieta

La microbiota o flora intestinal es el conjunto de microorganismos que viven en el intestino, así como sus genes, proteínas y productos metabólicos. La composición de la microbiota está influenciada por varios factores, entre los que se incluyen el perfil genético de cada individuo, la ubicación geográfica, la dieta, los fármacos o distintas patologías. La microbiota interactúa con las células dendríticas (células que presentan antígenos a otras células del sistema inmune para que ejecuten sus funciones efectoras) y con los linfocitos en la lámina propia del intestino, pudiendo desencadenar respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias en el huésped [36]. De esta forma, se piensa que el microbioma intestinal pueda estar involucrado en el inicio y perpetuación de los fenómenos patológicos subyacentes a la EM; la manipulación de la microbiota surge como una posible estrategia terapéutica en esta enfermedad, pero faltan muchos estudios para poder afirmar esto [37].

Factores genéticos

Aunque tiene un componente genético, la EM no es una enfermedad hereditaria: no se transmite de generación en generación. En la población general, el riesgo de desarrollar EM es aproximadamente de 1/750-1.000. En los gemelos idénticos, si uno de ellos padece la enfermedad, el riesgo del otro gemelo es del 25%. Este riesgo también se ve incrementado en familiares de primer grado afectos, como hermanos no gemelos (1 entre 40), padres (1 entre 70) e hijos (1 entre 50). El riesgo en el resto de familiares es similar al de la población general. Se han identificado más de 200 genes que contribuyen al riesgo de desarrollar EM. La mayoría de estos genes forman parte del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad*, familia de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 y que codifican un grupo de proteínas (antígenos leucocitarios humanos). Precisamente estas proteínas son las que

permiten distinguir las proteínas propias del organismo de las extrañas. Una variante particular del HLA-DRB1 (HLA-DRB1*15:01) es el factor genético con una asociación más fuerte para esta enfermedad; de hecho, los portadores de esta variante tienen un riesgo de padecer la enfermedad hasta tres veces mayor que la población general [38] [39] [40] [41].

4.4. Curso de la enfermedad

Tras la introducción en 1995 del tratamiento con interferón beta 1b, y el desarrollo posterior de los tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT), ya no podemos hablar de una historia natural de la EM, y hemos de sustentar nuestro conocimiento en los estudios llevados a cabo en la era pretratamiento, algunos de ellos muy prolongados en el tiempo [42].

Los fenómenos que definen la EM son la presencia de **actividad inflamatoria** (en forma de brotes o lesiones radiológicas) y la **progresión de la discapacidad**, que puede ser dependiente o independiente de los brotes, en un determinado periodo de tiempo. Los brotes son episodios agudos de disfunción neurológica que tienden a la recuperación pudiendo dejar secuelas. A pesar de la heterogeneidad clínica tan amplia en esta enfermedad, la conjugación de ambos fenómenos (actividad inflamatoria y progresión) dio lugar a la descripción de las formas clínicas, que aún hoy se admiten y nos sirven de marco para la descripción de la historia natural de la enfermedad [43].

En 2014 se publicó la última revisión de las formas clínicas de Lublin [44], distinguiendo la **EM remitente-recurrente** (EMRR) y la **EM progresiva** (EMP). La EMP puede sobrevenir tras una forma evolutiva inicial remitente-recurrente (RR) (llamada ‘secundaria progresiva’, EMSP) o presentarse con este curso evolutivo desde el inicio, sin brotes previos (EM ‘primaria progresiva’, EMPP). A su vez, las formas RR pueden presentarse con y sin actividad, definiéndose la actividad como la presencia de brotes y/o lesiones captantes de gadolinio y/o lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en secuencias potenciadas en T2 de resonancia magnética (RM). Y las formas de EMP a su vez pueden ser con o sin actividad y con o sin progresión independiente de la actividad. El marco temporal para definir si existe o no actividad y si existe o no progresión, es de un año (en ocasiones dos), el año previo al momento de la evaluación.

Esta clasificación de Lublin ha permitido profundizar en el concepto de la actividad inflamatoria y de la progresión de la enfermedad, habiéndose definido dos nuevos conceptos [45] [46]:

1. El empeoramiento debido a la actividad de los brotes (RAW, del inglés, *Relapse-Associated Worsening*)
2. y la progresión independiente de brotes (PIRA, del inglés, *Progression Independent of Relapse Activity*).

Los hitos fundamentales que se plantean en relación a la historia natural de la EM son:

1. La edad de presentación.
2. La forma de presentación (en brotes o progresiva desde el inicio).
3. Los síntomas de inicio.

4. La distribución de sexos.
5. Los tiempos en alcanzar determinados hitos de discapacidad.
6. El momento en el que la progresión se hace evidente en una forma que era definida como EMRR; es decir cuándo se puede diagnosticar una forma SP.
7. La evolución de la progresión independiente de los brotes (PIRA).
8. La frecuencia de brotes.
9. La relación entre brotes y progresión.
10. La supervivencia de los pacientes con EM [47] [48].

La conjunción de todos ellos nos dará una visión de la historia de la EM.

Una vez alcanzado el diagnóstico de EMSP o bien desde el principio en las formas PP, la discapacidad evoluciona independientemente de los brotes, siendo un hecho relevante en esta enfermedad la edad de conversión a formas SP [49] o como se ha dicho antes, la edad a la que se adquieren determinados grados de discapacidad, medidos por la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) [50].

En pacientes no tratados, la EMRR evoluciona a EMSP tras un promedio de 15-25 años desde el primer brote (hacia los 40-45 años) [51] [52] [53]. Los DMT han retrasado la aparición de la EMSP [54].

La edad de inicio de las formas PP coincide, en general, con la edad de progresión a formas SP desde formas RR, es decir, hacia los 45 años de edad. Una vez iniciada la progresión en las formas SP, ésta evoluciona al mismo ritmo que en las formas de inicio PP siendo además independiente de los brotes sufridos durante la fase RR. Si acontecen brotes en las formas SP o en las formas progresivas (llamadas en este caso, progresivas recurrentes, EMPR), éstos apenas van a incidir en la evolución de la progresión [43] [55] [56]. No obstante, los brotes sobreañadidos en las formas progresivas (SP o PP) tienen una gran importancia en el acúmulo de discapacidad, debido a que la recuperación de los mismos es incompleta, pudiendo dejar secuelas importantes, consecuencia de la disminución de los mecanismos de reparación asociados a la edad.

En las formas RR, a mayor número de brotes durante los 2-5 primeros años y a menor tiempo entre el primer y el segundo brote, antes se alcanzará una determinada discapacidad y antes evolucionará la enfermedad a una forma SP [57] [58] [59] [60].

En definitiva, la historia natural de la EM viene determinada por la edad de inicio, el sexo, el número de brotes en los primeros años, el tipo de brotes, el tiempo entre el primer y segundo brote y las secuelas tras los brotes, entre otros factores.

4.5. Edad

La EM es una enfermedad crónica de muy larga duración; considerando la edad media de inicio en torno a los 30 años, y la esperanza de vida en España de 82-85 años, podemos determinar que un paciente tipo vivirá 45 años con la enfermedad. Desde el punto de vista meramente biológico, no es lo mismo un paciente por encima de los 50-55 años o por encima de los 65 que por debajo de esas edades. Y en el caso específico de las mujeres, no es lo mismo que esté antes o después de la menopausia. Las características de cada paciente referidas a su edad vendrán dadas por:

1. La evolución natural general de la EM [43] [44].
2. Las comorbilidades que se puedan acumular a lo largo de la vida del paciente [61].
3. El fenómeno de la inmunosenescencia [62].
4. El posible efecto deletéreo a largo plazo de los inmunosupresores utilizados.
5. Los efectos secundarios de los tratamientos en la edad adulta [63].

El análisis de cada factor de los señalados en el contexto del paciente individual evidencia la alta complejidad de un paciente con EM y edad avanzada, lo que nos lleva a la necesidad de diseñar una asistencia adecuada que responda en tiempo y forma a las necesidades de los pacientes.

4.6. Sexo

La EM afecta más a mujeres, posiblemente por factores hormonales, sobre todo en la EMRR, mientras que en las formas progresivas existe una tendencia a que se iguale la distribución por sexos. Durante el embarazo, las recaídas disminuyen por el aumento de estrógeno y progesterona, que modulan la respuesta inmune. Sin embargo, el riesgo de recaídas aumenta en el posparto por la caída brusca de estas hormonas.

1. **Fertilidad y embarazo:** aunque la EM no afecta directamente la fertilidad, la gestión del embarazo requiere un asesoramiento personalizado y debe tenerse en cuenta la edad, la evolución de la enfermedad, la estabilidad clínica y radiológica, los brotes previos, la discapacidad y el riesgo de suspender o mantener el tratamiento. Se recomienda una anticoncepción eficaz durante el tratamiento, y lo recomendado en todos los casos es atenerse a las indicaciones de la ficha técnica de cada medicamento, la mayoría de ellos restringidos durante el embarazo. Se recomienda suspender ciertos fármacos antes de la concepción para evitar riesgos. El copolímero ha demostrado ser seguro, tanto en el embarazo como en la lactancia.
2. **Lactancia:** la lactancia exclusiva podría reducir el riesgo de recaídas posparto, aunque la evidencia es limitada y se necesitan más estudios para confirmarlo [64] [65].
3. **Posmenopausia y progresión:** en mujeres posmenopáusicas, la progresión de la EM puede acelerarse, probablemente por la pérdida del efecto neuroprotector del estrógeno [66].
4. **Hombres y EM:** aunque menos prevalente en hombres, la EM suele avanzar más rápido y con mayor severidad en ellos, posiblemente por factores hormonales y genéticos. Además, ciertos tratamientos pueden afectar la fertilidad masculina, lo cual es relevante para quienes desean formar familia [67].

Hasta ahora, algunos tratamientos para la EM han mostrado ser relativamente seguros durante el embarazo y la lactancia, aunque se sigue recomendando una evaluación caso por caso. La elección del tratamiento para mujeres en edad reproductiva debe personalizarse, considerando el control de la EM y los posibles efectos sobre el embarazo y el desarrollo fetal. En mujeres que planean quedar embarazadas, el uso de acetato de glatira-

mero es la opción más frecuente y segura para el manejo de la enfermedad, si bien se debe considerar especialmente la actividad inflamatoria previa al tratamiento inmunomodular, y el fármaco que está recibiendo, para diseñar un esquema de retirada de fármacos y embarazo, ajustada a cada paciente.

4.7. Comorbilidades y EM

En un trabajo reciente [61], los autores señalan que la presencia de comorbilidades es mucho más frecuente en la población de pacientes con EM que en la población general. Así, las comorbilidades que se presentan de forma aguda se relacionan sobre todo con infecciones que pueden o no requerir hospitalización (procesos respiratorios de vías altas, neumonías, infecciones urinarias complicadas o no con sepsis, etc.). Las enfermedades crónicas que coexisten frecuentemente con la EM son muchas y destacamos entre ellas, la enfermedad cerebrovascular y coronaria, la patología psiquiátrica en forma de ansiedad y depresión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes mellitus no complicada y otras enfermedades autoinmunes (reumatológicas, dermatológicas, digestivas, etc.).

Los autores concluyen que existe un aumento de comorbilidades tanto agudas como crónicas y que éstas inciden de manera decisiva en la mortalidad precoz en la EM. También señalan la infravaloración de las comorbilidades en los pacientes con EM.

4.8. Clínica

La EM es una enfermedad muy heterogénea, por tanto, los síntomas pueden variar considerablemente de una persona a otra, y puede afectar a diferentes áreas a lo largo del sistema nervioso central (SNC). Por ello, los pacientes sufren una amplia variedad de síntomas, que pueden cambiar con el tiempo. En el 85% de los pacientes la enfermedad debuta en forma de brotes o recaídas, es la *EMRR*. Los brotes se definen como síntomas o signos de disfunción neurológica (mono o multifocal) de duración mayor de 24 horas o deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados/ausentes durante igual o más de 30 días tras excluir fiebre o enfermedad intercurrente [68] [69] [70] [71].

Estos síntomas pueden ser:

- Síntomas motores: pérdida de fuerza, dificultad para caminar, rigidez, espasmos musculares, problemas para la articulación del lenguaje. Estos síntomas pueden variar en gravedad y empeorar con el tiempo.
- Síntomas sensitivos: sensación de hormigueo, entumecimiento, acorchamiento, quemazón, tirantez de cara, tronco o extremidades.
- Síntomas visuales: los problemas visuales son comunes en la EM y pueden ser uno de los primeros síntomas de la enfermedad. Éstos pueden incluir: visión borrosa o disminución de agudeza visual por un ojo y menos frecuentemente por los dos (síntomas que traducen una neuritis óptica), diplopía, oscilopsia.
- Síntomas cerebelosos: inestabilidad de la marcha, lenguaje escandido, temblor, incoordinación motora de las extremidades.

- Síntomas genitourinarios y sexuales: urgencia e incontinencia urinaria, retención urinaria, estreñimiento, incontinencia fecal, dificultad para la erección, problemas para la eyaculación, disminución de la lubricación vaginal, disminución de libido.
- Síntomas psicológicos: alteraciones del estado de ánimo, cambios emocionales y conductuales. La depresión, la ansiedad y los cambios de humor son comunes en la EM y pueden ser el resultado de la misma enfermedad o del desafío asociado de vivir con una enfermedad crónica.
- Síntomas cognitivos: el deterioro cognitivo puede manifestarse con disminución en la velocidad de procesamiento de la información, pérdida de memoria comprometiendo los procesos de codificación y/o evocación, dificultad para concentrarse, déficit de atención y de memoria y una disminución en la capacidad operativa para procesar la información rápidamente, entre otros.
- Síntomas paroxísticos: neuralgia del trigémino, signo de Lhermitte, disartria paroxística o ataxia paroxística, diplopía, discinesias, prurito, espasmos tónicos.
- Fatiga: es un síntoma complejo y multifacético que involucra tanto componentes físicos como cognitivos y sociales. Asocia cansancio, sin demasiada energía física o cognitiva que no se correlaciona con el grado de actividad realizada. Es uno de los síntomas más frecuentes de la EM y puede ser discapacitante.
- Fenómeno de Uhthoff: disminución de la agudeza visual por un aumento de la temperatura corporal (tras ejercicio, un baño caliente o fiebre).

Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad (Síndrome desmielinizante aislado (SDA)) y durante su evolución. Guía SEN 2023 [68].

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

En aproximadamente el 10% de los pacientes la enfermedad comienza con un déficit neurológico de evolución lenta durante al menos 1 año (EMPP) cursando como paraparesia espástica progresiva (47%) y menos veces un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24%), síntomas sensitivos (15%) o neuropatía óptica (5%).

Alteraciones cognitivas

Hasta un 70% de los pacientes con EM pueden experimentar déficits cognitivos a lo largo de su vida como resultado de la enfermedad [72] [73] [74].

Las alteraciones cognitivas, aunque generalmente de menor gravedad que otras patologías neurodegenerativas, pueden llegar a tener un papel clave en las dificultades que pueden presentar los pacientes con EM para llevar a cabo la actividad laboral, diferentes funciones de la vida cotidiana, las relaciones sociales y, en definitiva, tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes [75] [76]. Las alteraciones cognitivas, incluso en grados leves, pueden tener una repercusión marcada en la calidad de vida.

Las alteraciones cognitivas suelen asociarse con más frecuencia a fallos en la velocidad de procesamiento de la información, atención compleja, la memoria episódica y función ejecutiva. Sin embargo, otros procesos cognitivos como las funciones visoespaciales, el lenguaje o la cognición social pueden también verse afectados [77] [78] [79].

Para el **diagnóstico precoz y certero** de las alteraciones cognitivas es fundamental disponer de:

- Adecuada formación y educación de los profesionales sanitarios y pacientes respecto a la frecuencia de los síntomas cognitivos.
- Evaluación cognitiva completa de las diferentes funciones cognitivas por personal especializado. Puede ser oportuno, dependiendo del ámbito clínico, el uso de instrumentos de cribado breves (como Symbol Digit Modalities Test o test similares) [80].
- Se recomienda disponer de herramientas (test) de evaluación cognitiva adecuadamente normalizadas, estandarizadas y validadas en nuestro medio [81] [82] [83] [84].
- Es necesario considerar otros problemas frecuentes que pueden estar relacionados con los síntomas cognitivos o su empeoramiento como la depresión y la fatiga.
- La evaluación cognitiva completa se considera necesaria:
 - o En aquellos pacientes con problemas cognitivos en su funcionamiento diario (problemas laborales, académicos, etc.).
 - o Para establecer una línea base que permita posteriormente detectar la progresión de los déficits y la posible evolución a formas progresivas.
 - o Para detectar los brotes cognitivos.
- Se considera evaluación cognitiva completa aquella que incluye los principales dominios cognitivos.
- Debe considerarse el uso de test adaptados que reduzcan el impacto de los déficits motores y/o visuales, que pueden sesgar los resultados de la evaluación cognitiva.
- La evaluación cognitiva también es útil para aquellos pacientes que participarán en programas de entrenamiento o rehabilitación cognitiva, con el fin de diseñar las terapias que permitan minimizar o compensar los déficits existentes.

Actualmente no existen criterios universalmente aceptados de “deterioro cognitivo” en la EM, si bien existen algunas propuestas [78] [85].

Para un diagnóstico preciso, es necesario realizar una evaluación completa de las diferentes funciones cognitivas usando herramientas adecuadamente validadas. Además, es importante considerar otros problemas como la depresión y la fatiga, que pueden influir en los síntomas cognitivos.

Alteraciones urinarias en los pacientes con EM

Las alteraciones urinarias [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] también son comunes en pacientes con EM, afectando hasta un 70% de los pacientes. Estas alteraciones pueden tener un efecto devastador en la calidad de vida y aumentar el riesgo de complicaciones

como infecciones urinarias. Es fundamental una colaboración entre los servicios de Neurología y Urología para realizar pruebas diagnósticas esenciales, como el estudio urodinámico, y establecer un diagnóstico precoz para prevenir complicaciones.

La disfunción urinaria es debida a una alteración en el control neurológico de la función del músculo detrusor de la vejiga y los esfínteres interno y externo.

En general, se espera que la frecuencia de los síntomas urinarios sea mayor en pacientes con una duración de la enfermedad larga, con una discapacidad severa y con signos de afectación de la médula espinal. Pero también pueden ocurrir en fases tempranas de la enfermedad, de manera que en algunos protocolos se sugiere que la vigilancia de estas alteraciones urinarias debe realizarse durante toda vida del paciente y desde el inicio de la enfermedad.

Se recomienda la derivación temprana al urólogo en caso de incontinencia urinaria o volumen residual posmiccional significativo, ya que puede provocar un deterioro de la calidad de vida e infecciones urinarias recurrentes. La evaluación inicial debe incluir: examen físico, estudio urodinámico, incluida cistometría, estudio de presión-flujo y electromiografía (EMG).

Alteraciones intestinales en los pacientes con EM

Los síntomas gastrointestinales [93] [95] [96] afectan hasta dos tercios de los pacientes con EM, provocando el aislamiento social y reducción de la calidad de vida. La incontinencia fecal tiene una frecuencia que oscila entre el 24 y el 66%, mientras que el estreñimiento oscila entre el 24 y el 43% en la EM. Su origen es multifactorial, como la polifarmacia, la discapacidad, las comorbilidades, antecedentes de partos y aspectos psicológicos, pero la afectación neurológica puede influir en el control autónomo y voluntario del intestino. Las alteraciones que se producen en la EM pueden afectar a la motilidad intestinal, a la sensibilidad de la región anal, a la coordinación anorrectal y al control del esfínter anal. La evacuación intestinal y la continencia dependen de la integridad funcional y estructural de la unidad recto-anal.

Otro aspecto relacionado con la asociación entre alteraciones gastrointestinales y EM se refiere así infecciones intestinales pueden estar relacionadas con la enfermedad, así como la asociación a enfermedades autoinmunes intestinales, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. El seguimiento de los síntomas gastrointestinales debe formar parte del control clínico de los pacientes con EM.

Alteraciones sexuales en los pacientes con EM

Las alteraciones sexuales [93] [97] [98] [99] [100] son comunes en la EM, pero a menudo se subestiman los síntomas, a pesar de que su impacto en la calidad de vida puede ser notablemente alto. La tasa informada de alteraciones sexuales oscila entre 50% y 90%, dependiendo de las características clínicas de la población estudiada y la duración del seguimiento, siendo mayor que en otras enfermedades neurológicas, y casi cinco veces mayor que en la población general.

Las alteraciones sexuales en la EM son un conjunto complejo de condiciones, asociadas con factores anatómicos, fisiológicos, biológicos, médicos y psicológicos. La queja sexual más común en el varón con EM es la disfunción eréctil, que se puede encontrar

en el 23% al 91% de los pacientes. En las mujeres los principales síntomas de disfunción sexual son: anorgasmia, disminución de la libido, disminución de la lubricación vaginal y alteración de la sensibilidad en el área genital. Estos síntomas se presentan en un 70% de las mujeres aproximadamente.

En relación al tipo de EM, no está claro que haya una forma clínica que facilite las alteraciones sexuales, aunque se han atribuido, más frecuentemente a las formas progresivas, siendo menor en las formas RR.

El fenómeno de la inmunosenescencia

La inmunosenescencia se define como el conjunto de cambios del sistema inmunitario relacionados con la edad, y que tienen como consecuencia un aumento de la morbilidad y la mortalidad en las personas mayores [62].

Los procesos de inmunosenescencia se asocian a una disminución del número de células T y B “naïve”, alteración de la funcionalidad de las células NK (*Natural Killer*), de las células presentadoras de antígenos y del equilibrio pro y antiinflamatorio por cambios en el balance de citoquinas.

Como consecuencia de la inmunosenescencia, la eficacia y seguridad de los DMT disminuye, modificándose la relación riesgo-beneficio. Aumenta el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas; aumentan los tumores consecuencia de la disminución de la inmunovigilancia, aumenta el riesgo de enfermedades autoinmunes y disminuye la eficacia de las vacunaciones.

De hecho, también los DMT contribuyen, junto con la propia enfermedad, a adelantar los cambios celulares y moleculares propios de la inmunosenescencia, lo que explica que este fenómeno esté adelantado en pacientes con EM.

Además, la inmunosenescencia puede influir negativamente en el rendimiento cognitivo de pacientes con EM a través de diversos mecanismos que incluyen la inflamación crónica, la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), la disminución de la capacidad de reparación neuronal y los cambios en la función de las células gliales y el perfil de citoquinas. La comprensión de estas interacciones es crucial para desarrollar estrategias de tratamiento que aborden la inmunosenescencia en la EM, con el objetivo de mitigar el deterioro cognitivo en esta población [101].

4.9. Formas infrecuentes de EM

EM Pediátrica

La EM pediátrica es una forma poco frecuente de esta enfermedad que afecta a niños y adolescentes menores de 16-18 años. Representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de EM y presenta características clínicas y radiológicas distintivas. Los niños con EM pediátrica experimentan más brotes que los adultos, con una mayor afectación en múltiples áreas del SNC y síntomas predominantemente relacionados con el tronco del encéfalo, médula espinal y nervios ópticos. Aunque la recuperación funcional suele ser más rápida en comparación con los adultos, el pronóstico a largo plazo sigue siendo grave

debido a un mayor riesgo de discapacidad física y deterioro cognitivo a una edad más temprana. Además, la actividad inflamatoria y la degeneración axonal suelen ser más intensas y precoces en este grupo de pacientes [102] [103] [104] [105].

Diagnosticar esta enfermedad puede ser desafiante, ya que los síntomas pueden confundirse con otras enfermedades desmielinizantes más comunes en la infancia, como la encefalomiелitis aguda diseminada, la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito y enfermedades genéticas como las leucodistrofias. Los criterios de diagnóstico McDonald 2017 [71] son útiles para confirmar la diseminación en tiempo y espacio y facilitar un diagnóstico temprano.

El tratamiento con DMT es fundamental y se recomienda iniciarlo de forma precoz. Aunque anteriormente se basaba en estudios observacionales y experiencias personales, actualmente existen ensayos clínicos en curso, y las agencias regulatorias han aprobado el primer DMT en población pediátrica, que es el *tingolimod*. Además del tratamiento farmacológico, es importante fomentar los autocuidados y los hábitos de vida saludables para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM pediátrica.

EM de inicio tardío y muy tardío

Se denomina EM de inicio tardío cuando debuta a partir de los 50 años, lo que constituye entre el 4,6-9,6% de los diagnósticos de EM, y muy tardío cuando se inicia a partir de los 60 años, suponiendo entre el 0,6-3,6%. En este grupo etario, la proporción de mujeres es de 1,7:1. Además, se observan diferencias clínicas y evolutivas.

El curso progresivo desde el inicio es el más común en este grupo de pacientes (50-70%), y los síntomas motores suelen predominar sobre los sensitivos o visuales. Por otro lado, las formas en brotes constituyen entre el 30-40% de los casos. El pronóstico es menos favorable en comparación con la enfermedad que comienza en adultos jóvenes, ya que hay una menor probabilidad de recuperación de los síntomas y la progresión suele comenzar antes. Sin embargo, estudios recientes han descrito casos de EM de inicio tardío con una marcada actividad clínica y/o radiológica aguda. Además, tenemos que considerar en estos pacientes los cambios inmunológicos producidos por la inmunosenescencia en el cerebro debido al envejecimiento como el aumento de la permeabilidad de la BHE, alteraciones en la respuesta de células B y T, mayor actividad microglial y de macrófagos, menor actividad de células NK y reducción en procesos de reparación. Esto conlleva una remodelación del sistema inmunológico, aumentando la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y reduciendo la respuesta a vacunas. Las comorbilidades también incrementan la progresión de discapacidad y la vulnerabilidad de la salud [62] [106] [107] [108] [109].

El diagnóstico es complejo y suele retrasarse, con un 40% de pacientes que tardan entre 3 y 5 años en ser diagnosticados. La RM es la técnica diagnóstica principal, mostrando menor actividad inflamatoria y mayor atrofia en la sustancia gris, convirtiéndose un tercio de las lesiones en T2 en agujeros negros en T1 debido al daño axonal. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es menos inflamatorio, con una reducción en el porcentaje de bandas oligoclonales (en adelante, BOC) IgG positivas, mientras aumentan los parámetros neurodegenerativos. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades como la enfermedad cerebrovascular, mielopatía cervical espondiloartrósica, infecciones, y déficit de vitamina B12, entre otras.

El manejo de estos pacientes requiere especial atención debido a sus peculiaridades. La eficacia de los tratamientos farmacológicos en este grupo de edad es poco conocida, ya que los ensayos clínicos suelen excluir a esta población y no se estudian las modificaciones farmacológicas y farmacodinámicas asociadas al envejecimiento, ni la influencia de comorbilidades.

EM Tumefactiva

La EM tumefactiva es una de las variantes raras de la EM que plantea un desafío diagnóstico y un enigma terapéutico, ya que es difícil distinguirla de un verdadero tumor del SNC u otras lesiones en RM. La prevalencia se estima en 1-3 casos por cada 1.000 casos de EM, con una incidencia anual de 0,3 casos por cada 100.000. Puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente en personas de entre 20 y 30 años. La patogénesis sigue siendo desconocida, pero se han hecho algunas especulaciones, como la teoría autoinmune basada en la estrecha relación con la EM, el uso de fingolimod, la interrupción de fingolimod y el uso de natalizumab.

La presentación clínica de los pacientes con lesiones tumefactivas desmielinizantes es variable y atípica para una enfermedad desmielinizante debido a su tamaño y ubicación de la lesión. Una historia clínica detallada, examen físico y las imágenes de RM pueden evitar la necesidad de una biopsia cerebral. El tratamiento de las lesiones agudas incluye corticosteroides y plasmaféresis. Cuando se cumple el diagnóstico de EMRR se debe iniciar un DMT. Los datos publicados recientemente sugieren que no se debe usar *fingolimod* en estos pacientes, principalmente debido a la posibilidad de que sea más que una mera asociación casual [110] [111] [112].

Enfermedad de Schilder

La EM difusa mielinoclástica, también conocida como enfermedad de Schilder o encefalitis periaxial difusa, fue descrita por primera vez en 1912 por el psiquiatra austriaco Paul Ferdinand Schilder (1886-1940). Se caracteriza por una o dos lesiones extensas, a menudo bilaterales y aproximadamente simétricas, de desmielinización en sustancia blanca del centro semioval. Afecta en su mayoría a niños y adolescentes con cierto grado de respuesta a los corticoides. Una característica adicional frecuente es el curso monofásico de la enfermedad [113] [114].

4.10. Diagnóstico

No se dispone de ningún marcador biológico o test específico que permita hacer un diagnóstico de la enfermedad con total seguridad; por tanto, este se ha establecido en base al cumplimiento de una serie de ‘criterios diagnósticos’ que se han desarrollado y modificado a lo largo de los años según han ido surgiendo nuevas evidencias que han permitido mejorar los previos. Los nuevos criterios diagnósticos se publicarán en los próximos meses y mejorarán el diagnóstico de la enfermedad.

Continúa en el Anexo I

4.11. Tratamiento

Bases para el tratamiento de la EM

El tratamiento de la EM se basa en tres pilares básicos: por un lado, el tratamiento de los brotes; el tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático.

Tratamiento del brote clínico de la enfermedad

Se realiza a través de la administración de metilprednisolona intravenosa 1g durante 5 días, o equivalentes por vía parenteral u oral, o bien mediante plasmaféresis en casos de mala respuesta a los corticoides.

Tratamiento modificador de la enfermedad

El tratamiento debe realizarse valorando la actividad de la enfermedad en cada paciente en concreto, así como los factores pronósticos, que son muchos y muy variados (clínicos, radiológicos y biológicos) [115]. Es importante siempre considerar la relación riesgo-beneficio de los fármacos, así como factores relacionados con la conveniencia y situaciones específicas de cada paciente en cada momento evolutivo (deseo gestacional, presencia de otras comorbilidades, etc.).

Tratamiento sintomático de la enfermedad

Las terapias sintomáticas están encaminadas a mejorar o proporcionar alivio ante los distintos síntomas que los pacientes van desarrollando, como consecuencia de secuelas de brotes o acúmulo progresivo de síntomas que conducen a discapacidad.

Los **tratamientos aplicados en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM** (Tabla 2) y los **tratamientos sintomáticos** (Tabla 3) se detallan en el *Anexo II*

4.12. Estrategia terapéutica

Definición holística

La estrategia la definimos de acuerdo a Chandler 2003 [116] como “la determinación de metas y objetivos de una actividad a largo plazo, en nuestro caso la acción terapéutica, las acciones a emprender y la asignación de recursos para el logro de los objetivos propuestos”

Características evolutivas de la EM a la luz de las necesidades terapéuticas

En base al conocimiento disponible de la historia natural de la EM, hemos de asumir que estamos ante una enfermedad incurable, crónica progresiva y que va a afectar a prácticamente todos los sistemas neurológicos en mayor o menor medida a lo largo de la vida del paciente, por lo que los objetivos estratégicos serán:

1. Promover la potencialidad de los pacientes con EM a través del mantenimiento de la autonomía personal, las funciones neurológicas, actitudes psicosociales, integración laboral y deseos que garanticen la independencia personal de los pacientes en todas las esferas de la vida.
2. Mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Antes de la discusión de las acciones y cuidados a emprender, conviene definir cómo son los pacientes con EM, más allá de las clásicas formas clínicas EMRR, EMSP y EMPP. Para ello, es más útil estratificar a los pacientes por grados de discapacidad e irreversibilidad alcanzados, edad y sexo, pues serán estos factores los que más vayan a condicionar las necesidades terapéuticas [47] [117] [118] [119].

El primer factor a considerar es el **sexo**, más del 70% de pacientes afectados por la EM son mujeres en edad fértil. El diseño de estrategias terapéuticas, por tanto, tiene que estar de acuerdo con el deseo de maternidad y lactancia de la mujer, independientemente de la discapacidad que tenga [120]. La EM afecta frecuentemente a mujeres en edad fértil con deseo genésico, lo que hace imprescindible diseñar las estrategias terapéuticas de acuerdo con el deseo de maternidad y lactancia de la mujer, e independientemente de la discapacidad que tenga la paciente, dado que forma parte de su ámbito de elección, al margen de la discapacidad que pueda tener [120].

En segundo lugar hay que considerar la **discapacidad**, que la medimos por la escala de discapacidad EDSS de Kurtzke [50] con una puntuación que va de 0 a 10. Dichas puntuaciones se agrupan en 3 categorías:

- 1) Discapacidad leve (puntuaciones menores o iguales a 3).
- 2) Discapacidad moderada (puntuaciones entre 3 y 6).
- 3) Discapacidad grave (puntuaciones por encima de 6).

Esta discapacidad se puede alcanzar de dos formas: como resultado de secuelas de un brote o como progresión independiente de brotes.

El tercer factor a considerar es la **forma clínica**, la cual ha tenido su utilidad a la hora de establecer indicaciones terapéuticas de los distintos DMT.

El cuarto factor a considerar es la **edad**, por varias razones:

- 1) A mayor edad mayor discapacidad en la mayoría de los pacientes.
- 2) Hacia los 45 años de edad, la mayor parte de los pacientes están en fase progresiva.
- 3) Independientemente de la discapacidad o de la fase de la enfermedad en la que estén, el fenómeno de la inmunosenescencia nos obliga a establecer estrategias terapéuticas diferentes en los pacientes de edad [117].

Acciones a emprender:

Aproximación centrada en cuidados generales

Promover estilos de vida que ayuden a mantener la reserva neuronal de los pacientes y con ello mejorar su función física, cognitiva y su calidad de vida:

- Actividad física regular, evitando el sedentarismo.
- Dieta saludable (mediterránea).

- Control estricto de los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipemias).
- Evitar el hábito tabáquico.
- Reducir/suprimir el consumo de alcohol.
- Sueño reparador.
- Estrategias de evitación y manejo del estrés.
- Estrategias destinadas a adecuar el domicilio y el lugar de trabajo a sus necesidades y condiciones específicas.

Los cuidados generales deben aconsejarse a todos los pacientes que debutan con la enfermedad y deben ser mantenidos durante toda la evolución de la misma.

Aproximación farmacológica

1. Tratar de forma precoz y eficaz los brotes.
2. Evitar la aparición de brotes.
3. Evitar o retardar la aparición de la progresión confirmada de la disfunción neurológica.
4. Enlentecer la velocidad de progresión de la discapacidad neurológica.
5. Tratar los síntomas derivados de la afectación neurológica tanto los derivados de los brotes como de la progresión de la discapacidad.
6. Prevenir la aparición de secuelas como consecuencia de la evolución de los síntomas.

Aproximación física y psicosocial

1. Rehabilitación física.
2. Rehabilitación cognitiva.
3. Integración laboral y social.
4. Gestión de la discapacidad y dependencia.

Aproximación tecnológica

1. Terapia asistida por robótica.
2. Terapia por realidad virtual.
3. Comunicación y nuevas tecnologías.

No todos los pacientes van a requerir de todas y cada una de las acciones y cuidados a emprender, y desde luego no en el mismo momento, pero sí todas las personas acogidas al SNS deberían tener acceso a las que necesite de acuerdo con el momento en que se encuentre su enfermedad. Ahí nace la necesidad de establecer las recomendaciones de cuándo indicar las medidas sobre cuidados y terapéuticas, a quién, y durante cuánto tiempo, para lograr los objetivos estratégicos.

El factor sexo queda supeditado a la decisión de la mujer y la estrategia se adaptará a su elección en relación a la maternidad [121].

El factor discapacidad va a ser el rector de las estrategias cuidadoras y terapéuticas, de forma que vamos a elaborar estas estrategias en función del grado de discapacidad.

Si bien, los objetivos van a ser siempre los mismos, la importancia y el orden no será igual según la fase, de lo que se derivarán diferentes estrategias [122].

❖ EM con EDSS ≤ 3 (DISCAPACIDAD LEVE)

Los objetivos serán:

- o Tratar los brotes.
- o Prevenir la aparición de brotes.
- o Retrasar la aparición de la discapacidad confirmada.
- o Tratar las secuelas y los síntomas de los brotes.
- o Facilitar la integración social y laboral.
- o Apoyo al paciente y las familias.

Acciones determinantes durante esta fase:

1. **Diseño de la estrategia terapéutica** para modificar el curso de la enfermedad, a la vez que integra el apoyo de la decisión de la mujer respecto a la maternidad [123]. En la actualidad existe un consenso amplio en cuanto a la eficacia de los fármacos modificadores de la historia natural de la enfermedad. Así en la EMRR se acepta una clasificación de los tratamientos aprobados de acuerdo a su capacidad para reducir la tasa anualizada de brotes (TAB). Así los DMT se clasifican en fármacos de alta eficacia (he-DMT, de sus siglas en inglés *high efficacy diseases modifying treatments*), cuando reducen más de un 50% la TAB y de moderada eficacia, cuando la reducción en la TAB está entre el 30 y el 50%, (mod-DMT, de sus siglas en inglés *moderate diseases modifying treatments*), la decisión de iniciar con un fármaco de uno u otro grupo, viene determinada por la ficha técnica y se basa en la actividad clínica, radiológica y biológica de la enfermedad, así como en la presencia o ausencia de factores de riesgo de muy variada índole [124].²

Una vez decidida la potencia del fármaco, el segundo paso estratégico es decidir si se va a hacer un tratamiento de inducción o de mantenimiento. El primer caso parte de la premisa de administrar un fármaco que va a tener un efecto prolongado, esta estrategia es muy útil y recomendable en caso de deseo de embarazo; el segundo supuesto consiste en administrar periódicamente un fármaco. La decisión estratégica recaerá sobre el neurólogo o neuróloga responsable [125], teniendo en cuenta la valoración integral del paciente que se ha comentado, considerando también sus preferencias y valores.

En cualquier caso y como recomendación general el tratamiento con DMTs se debe iniciar lo más precoz posible y hacer un seguimiento adecuado.

2 Se incluyen como mod-DMT: los interferones, el acetato de glatiramero, al teriflunomida, ponesimod y los fumaratos; mientras que se incluyen como he-DMT: el natalizumab, la cladribina, el ozanimod de 1,0 mg, el fingolimod, el ofatumumab y el ocrelizumab. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C et al. *Journal of Comparative Effectiveness Research Volumen 10 • Número 6 • Abril 2021 Páginas: 495-507* (<https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2020-0267>. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620251/>)

En caso de EMRR: el abanico de posibilidades terapéuticas con indicación es muy amplio, mientras que en la EMSP solo el *Siponimod*® tiene indicación y en caso de EMPP, solo el *Ocrelizumab*® tiene indicación [126] [127].

En resumen, disponemos de las siguientes estrategias: [128]:

- a) Inicio con mod-DMT y escalar en caso de fracaso terapéutico (FT).
- b) Inicio con he-DMT continua y escalar en caso de FT.
- c) Inicio con he-DMT continua y cambio a un he-DMT con distinto mecanismo de acción.
- d) Inicio con he-DMT de inducción y cambio a mod-DMT de mantenimiento (desescalada).
- e) Inicio con he-DMT de inducción y cambio a he-DMT en caso de FT [128].

2. Detección precoz del incremento de la discapacidad no debida a brotes

A pesar de la división de la EM en las 3 formas clínicas clásicas ya mencionadas (RR, SP y PP), la evaluación del PIRA [45] [129] se ha convertido en un elemento común a todas las formas y por tanto en todos los pacientes. Tendemos a elegir fármacos que hayan demostrado eficacia en el PIRA o cambiamos a fármacos de más alta eficacia en aquellos pacientes en los que detectamos PIRA.

3. Detección precoz del fracaso terapéutico

La detección del fracaso terapéutico [130] se basa en la demostración de la aparición de actividad inflamatoria en forma de brotes o de lesiones captantes de gadolinio o el incremento de lesiones en T2, en un periodo de 1 año. La demostración del FT lleva parejo una estrategia de escalado hacia fármacos de mayor eficacia o bien si ya se está en un he-DMT a un cambio dentro de la línea de he-DMT, pero con diferentes mecanismos de acción.

4. Diagnóstico de brote y su tratamiento

El diagnóstico de brote [131] es clínico, si bien existen situaciones tales como infecciones, calor, o estrés, que pueden producir un empeoramiento de los síntomas, dando lugar a un pseudobrote. En caso de duda, se puede recurrir a realizar una RM, para detectar lesiones captantes de gadolinio; también se podría realizar una determinación de neurofilamentos ligeros en suero (sNFL), y en caso de hallarse niveles elevados ayudarían a distinguir entre un brote y un pseudobrote.

Tras el diagnóstico cierto, el tratamiento recomendado es con megadosis intravenosa u oral de corticoides, seguido de plasmaféresis en caso de mala respuesta.

5. El tratamiento de los síntomas es en todas las fases obligatorio

En la fase que nos ocupa, lo más frecuente será, el dolor, las disestesias o las alteraciones urinarias, que deberán abordarse por un equipo multidisciplinar [132] [133] [134] [135].

6. En esta fase, que es la inicial de la enfermedad cobra especial relevancia el **apoyo psicológico** y las **estrategias de integración social y laboral**, tanto para el paciente como para la familia.
7. Finalmente, y aunque la recuperación del brote suele ser la norma, las **secuelas físicas deberán ser abordadas mediante rehabilitación** [136].

❖ EM con EDSS entre 3 y 6 (DISCAPACIDAD MODERADA)

Los objetivos serán:

1. Tratar los síntomas en esta fase en la medida de lo posible.
2. Facilitar la integración social y laboral.
3. Apoyo al paciente y las familias.
4. Enlentecer el incremento de la discapacidad.
5. Tratar las secuelas y los síntomas de los brotes.
6. Tratar los brotes.
7. Prevenir la aparición de brotes.

En este momento evolutivo, los pacientes ya tienen una discapacidad que les causa limitaciones en las actividades diarias, se sitúan entre los 40 y los 50 años de edad, y ya es constatable la progresión de la discapacidad, a la vez la actividad inflamatoria en forma de brotes es menor. Es el momento donde se pierde el trabajo (70%), de ahí que las estrategias en esta fase sean las mismas que en la anterior, pero cobra relevancia el tratamiento de los síntomas, el apoyo psicosocial, la rehabilitación y la reinserción laboral.

Acciones determinantes durante este periodo

1. Tratar los síntomas:
En esta fase nos encontramos con los siguientes problemas sintomáticos: fatiga, alteración cognitiva, alteración esfinteriana y sexual, dolor y puede comenzar a haber problemas de espasticidad. En general la estrategia tendrá su base en los tratamientos con medicamentos y en la rehabilitación física y cognitiva [137] [138].
2. Facilitar la integración laboral y social:
El apoyo psicológico y el trabajo social serán fundamentales en esta fase para mantener la calidad de vida de los pacientes, pues como hemos visto es cuando suele perderse el trabajo y la tendencia al aislamiento social es mayor.
3. El tratamiento con DMTs debe continuar de la misma forma que hemos visto y aplicando los mismos criterios de evaluación, pues la inflamación todavía es un hecho central en la evolución de la enfermedad.
4. En esta fase el tratamiento físico mediante fisioterapia, incluido el ejercicio, tanto de carácter preventivo como para tratar secuelas o síntomas que se hayan presentado: ataxia, debilidad y/o espasticidad.

❖ EM con EDSS > 6 (DISCAPACIDAD GRAVE)

Los objetivos serán:

- o Tratar los síntomas posibles en esta fase.
- o Facilitar la integración social y laboral.
- o Apoyo al paciente y las familias.
- o Tratar las secuelas y los síntomas de los brotes.

- o Prevenir el incremento de la discapacidad.
- o Tratar los brotes.
- o Prevenir la aparición de brotes.

Esta fase de la EM viene definida por: una evidente progresión, los síntomas están consolidados, existe una evolución de síntomas independiente de la actividad inflamatoria, existe una mayor frecuencia de infecciones urinarias y/o respiratorias, tanto por las secuelas neurológicas como por los tratamientos inmunosupresores que haya podido llevar el paciente, la actividad inflamatoria prácticamente ha desaparecido aunque los brotes son aún posibles y existe evidencia que los fármacos he-DMT tienen escasa o nula eficacia sobre la progresión de la discapacidad, de la misma forma que los brotes tampoco inciden de forma importante en la evolución de la discapacidad. A la vez, la edad suele estar por encima de los 55 años, y los fenómenos de inmunosenescencia son patentes [139].

Acciones determinantes durante este periodo

- Tratar los síntomas y secuelas derivadas de los brotes y la progresión de la afectación neurológica.
En esta fase nos encontramos con: fatiga, alteración cognitiva, alteración esfinteriana y sexual, dolor, espasticidad, alteración de la deglución, alteración respiratoria y presencia de úlceras por presión. En general la estrategia tendrá su base en los tratamientos con medicamentos, pero también con procedimientos más agresivos que requerirán de estrategias específicas orientadas por problemas:
 - Estrategia de tratamiento de la espasticidad.
 - Estrategia de tratamiento de las alteraciones de la deglución.
 - Prevención de úlceras por presión.
 - Programa de rehabilitación cognitiva.
 - Programa de rehabilitación física.
- Facilitar la integración laboral y social.
En esta fase la estrategia terapéutica se desarrolla en torno a:
 - El apoyo psicológico y del trabajador social para mantener la calidad de vida de los pacientes.
 - Uso de nuevas tecnologías: Robótica, TIC (tecnologías de información y comunicación), Realidad virtual, que ayude a suplir los déficits motores y/o de comunicación, dado que en esta fase prácticamente todos los pacientes han perdido el trabajo y la tendencia al aislamiento social es mayor.
- El tratamiento con DMTs debe continuar si bien, con los tratamientos actuales, quizás la estrategia sea la de un desescalado a mod-DMT con menos efectos secundarios debidos a la inmunosupresión de la misma forma que hemos visto y aplicando los mismos criterios de evaluación, pues la inflamación todavía es un hecho central en la evolución de la enfermedad.

- Tratamiento físico mediante fisioterapia, incluido el ejercicio, tanto de carácter preventivo como para tratar secuelas o síntomas que se hayan presentado: ataxia, debilidad, espasticidad, y sobre todo evitar deformidades esqueléticas.
- Detección y tratamiento precoz de las infecciones.

4.13. Investigación en EM

Las líneas de investigación de la EM se desarrollan en general en 6 ámbitos específicos [140]:

- Investigación inmunológica, estudia la interacción de las células inmunológicas, ya que en los pacientes con EM parece estar facilitada su capacidad para pasar de los vasos sanguíneos al SNC.
- Investigación genética, centrada en el estudio de los factores genéticos que predisponen a padecerla.
- Investigación neurobiológica, se centra en la regeneración de la mielina de las zonas dañadas y en frenar el proceso degenerativo de la EM.
- Investigación ambiental, estudia posibles factores que podrían desencadenar la EM, como pueden ser la exposición solar, el déficit de vitamina D, la infección por determinados virus, el tabaquismo o la obesidad juvenil. Se investiga sobre dos vacunas contra el virus de Epstein Bar (causante de la mononucleosis infecciosa) y también es de interés el papel de la microbiota.
- Investigación epidemiológica, recoge datos de poblaciones en términos de incidencia, prevalencia, distribución geográfica y evolución en el tiempo, analiza la variabilidad individual, estudia la evolución de la enfermedad y los factores causales.
- Investigación en neurorrehabilitación, se centra en el desarrollo y la optimización de técnicas y terapias que mejoren la función neurológica y la calidad de vida de los pacientes con EM. Esto incluye la rehabilitación física, como el entrenamiento del equilibrio, la marcha y la coordinación motora; la rehabilitación cognitiva, que abarca enfoques preventivos, restaurativos, compensatorios y de mantenimiento; y la terapia ocupacional. Estas investigaciones buscan proporcionar tratamientos personalizados y basados en evidencia para abordar los desafíos específicos que enfrentan los pacientes con EM en su vida diaria.

En el ámbito de los tratamientos para la EM, es imprescindible el desarrollo de nuevos tratamientos en fase de investigación, la comparación de tratamientos existentes, los reajustes en los esquemas de dosificación, la evaluación de los efectos a largo plazo del tratamiento, teniendo en cuenta el sexo y la edad de los pacientes, así como sus determinantes sociales.

La Administración General del Estado y las CC. AA. fomentarán **líneas estratégicas de investigación en EM** (ver *Anexo III*), entre las que destacamos:

- 1) Creación de **Biobancos y Bancos de tejidos**, o facilitación del proceso de remisión de muestras biológicas a este tipo de establecimientos, como necesidad estratégica

de primer orden. Los biobancos permitirán un almacenamiento de muestras biológicas (suero/plasma, LCR, encéfalo, médula espinal) para creación de un capital biológico humano destinado a fomentar la investigación biomédica y promoción de la salud de pacientes con EM [141] [142]. Dichos biobancos deben ajustarse a normas estrictas y procedimientos estandarizados para la recogida de las muestras biológicas, su preparación y almacenamiento [143] [144]. Se recomienda que en cada C. A. exista al menos un biobanco; o exista la posibilidad de recolectar muestras biológicas en algún biobanco nacional que cuente con financiación. La creación de un biobanco nacional es competencia de la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación. En la actualidad, existen unos 90 biobancos en nuestro país, 52 de los cuales trabajan dentro de la llamada Plataforma Nacional de Biobancos, una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) coordinada por el Biobanco del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). El ISCIII pone a disposición de los investigadores una plataforma electrónica para el registro de biobancos y colecciones de muestras [145].

Se facilitará, asimismo, la cesión de tejido neurológico por parte de los pacientes para la investigación, con interés social y de forma totalmente gratuita (disposiciones previas).

- 2) El Ministerio de Sanidad colaborará con el ISCIII o los organismos pertinentes en la **difusión de la investigación** que se hace a través de convocatorias sobre proyectos de investigación en EM (portal FIS, Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica y de Innovación y otros) [145].
- 3) Favorecer la **Investigación básica** mediante estudios realizados en modelos animales o sobre muestras biológicas con la finalidad de generar conocimiento sobre los mecanismos moleculares, celulares o genéticos implicados en el proceso de desarrollo de la enfermedad, búsqueda de biomarcadores, búsqueda de nuevas dianas y abordajes terapéuticos, etc.
- 4) **Big data, Inteligencia Artificial (IA)**. Los sistemas sanitarios deben caminar hacia el aprovechamiento de las posibilidades innovadoras de estos recursos. En el campo de la EM las necesidades están identificadas, entre las que se encuentran plataformas capaces de leer e interpretar textos libres de historias clínicas y cruzarlos con otros datos de interés, como prescripción farmacéutica y datos afines (adherencia, incidencia de efectos adversos, mortalidad, etc.) [146]. De forma más específica, en el ámbito de las técnicas de RM, se debe promover la investigación e implementación de *softwares* para análisis de imágenes que permitan un diagnóstico precoz y una valoración evolutiva lo más objetiva posible. La IA tiene potencial de análisis de imágenes de RM para detección precoz de las lesiones, análisis de patrones lesionales y segmentación automatizada de lesiones y tejidos. Esto permite un análisis más profundo y detallado de las lesiones e incluso permitiría identificar nuevos patrones de lesiones relacionados con la enfermedad y su pronóstico [147].
- 5) Se favorecerá la **Investigación en cuidados de enfermería** a pacientes con EM [148].
- 6) Se favorecerá la **Investigación en neurorrehabilitación** de pacientes con EM. Es fundamental impulsar programas de investigación interdisciplinar para el desarrollo de metodologías, intervenciones y dispositivos de asistencia innovadores

para mejorar la atención y la calidad de vida de las personas con discapacidad provocada en este caso por EM. Avanzar en robótica, interfaces neurales y neuro-modulación, comparación de procesos y estándares, inteligencia artificial y neurociencia aplicadas a la neurorrehabilitación, entre otras cosas, es fundamental para avanzar en la atención y calidad de vida de los pacientes.

4.14. Perspectivas de la atención en España

Atención sanitaria a pacientes con EM

La EM es una enfermedad crónica y como tal tiene unas necesidades de atención diferentes de las patologías agudas; la planificación y la atención de una enfermedad neurológica crónica debe orientarse a pacientes, cuidadores y al núcleo familiar, bajo la perspectiva de la continuidad asistencial y la mejora de la calidad de vida percibida, respetando sus preferencias y valores.

Atención Primaria

Los pacientes con EM deberán tener acceso y realizarse las **actividades preventivas** indicadas en la cartera de servicios de Atención Primaria (AP) [149], de forma similar a los pacientes sanos o con otras patologías crónicas.

La **AP no es solo la puerta de entrada al sistema sanitario** para estos pacientes, sino que tiene un papel fundamental en el diagnóstico precoz de esta patología, pero también durante su seguimiento (dado que es una enfermedad crónica), en el acompañamiento del paciente y sus familiares y en el final de la vida de los pacientes.

Para el **diagnóstico precoz y la atención a esta patología**, es fundamental una adecuada formación continuada de los médicos de familia, enfermeras, fisioterapeutas y de otras especialidades que también atienden al paciente al inicio de los síntomas.

La baja incidencia de esta enfermedad en las consultas de AP podría dificultar el diagnóstico precoz, así como la elevada demora en la primera cita en atención hospitalaria. Deben asegurarse unos tiempos máximos de espera, así como valorar ampliar el **catálogo de pruebas diagnósticas que se solicitan desde AP**, con la finalidad de evitar retrasos diagnósticos.

Dada la enorme variabilidad en la evolución, cuadro clínico y manejo terapéutico de estos pacientes, la **atención centrada en la persona** es clave en su adecuado manejo. La **colaboración y coordinación multidisciplinar** se hace imprescindible [150], así como el diseño de rutas y procesos asistenciales integrados y el desarrollo de historias clínicas electrónicas compartidas. Recomendaciones que se recogen en la *Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad* [151].

Se debe ofrecer al paciente con EM un punto de contacto único, integrador, apropiado para coordinar la atención y ayudarles a acceder a los servicios. Involucrando a profesionales que puedan satisfacer mejor las necesidades del paciente con EM, que tengan experiencia en el manejo de la EM y que trabajen de forma **coordinada** [152], incluyendo:

- Profesionales de enfermería con formación y experiencia en EM.
- Neurólogo/as consultores.

- Fisioterapeutas con formación específica en neurología y experiencia en EM.
- Terapeutas del habla y el lenguaje, psicología, trabajador/a social, especialistas en continencia y farmacéutico/as que tengan experiencia en EM.
- Consultores en medicina de rehabilitación.
- Equipo de AP.

Para una adecuada coordinación debe establecerse **comunicación bidireccional** entre los profesionales implicados en la atención del paciente con EM (tanto de AP como en el hospital). Los **profesionales de AP deben ser consultores para el profesional hospitalario** en numerosas situaciones que están en relación con comorbilidades del paciente, en las que tiene manejo más frecuente que los profesionales de neurología y en muchos aspectos biopsicosociales.

Para **evitar en lo posible la fragmentación de la atención**, es deseable que el resto de patologías del paciente con EM (nuevas o crónicas), sean atendidas en AP, siempre que se pueda asegurar calidad y seguridad en la atención para profesionales y pacientes, realizando interconsulta a otros profesionales en caso de que sea necesario.

La comunicación y coordinación entre diferentes profesionales y niveles asistenciales es también primordial en la aparición de posibles brotes de la enfermedad, debiéndose crear circuitos adecuados de atención rápida y coordinada en estos casos.

Desde AP y servicios sociales, se atenderán también las **necesidades de los cuidadores** de los pacientes con EM dentro de su programa de atención al cuidador [153]. Las **personas cuidadoras** adultas no profesionales, deben recibir el trato adecuado mediante la identificación de buenas prácticas que mejoren el bienestar, la resiliencia y la experiencia de vida de las mismas [154].

Las personas cuidadoras deben recibir información adecuada sobre la enfermedad de la persona a la que cuidan, respetando siempre la confidencialidad y los deseos de la persona cuidada. Del mismo modo, deben ser informados de recursos, apoyos y ayudas a los que puedan acceder. Además, las personas cuidadoras deben tener acceso a una oferta formativa orientada a una capacitación que responda a las necesidades identificadas y que refuerce el desarrollo de cuidados de forma segura abordando cuestiones generales sobre condiciones de salud, discapacidad y otras necesidades de cuidados; los principios del autocuidado; la planificación y preparación para las transiciones en los cuidados; la administración de fármacos; aspectos relativos a las dietas y nutrición; conceptos sobre higiene personal; aspectos sobre gestión y bienestar emocional; o el acceso a nuevas tecnologías y empleo de recursos digitales de apoyo en el cuidado, entre otras cuestiones.

La identificación de personas cuidadoras redundará en un beneficio social y comunitario desde el momento en que pueden convertirse en expertas que compartan su experiencia de cuidados, y que sirvan para la capacitación de otras personas en el proceso de asunción de cuidados.

Desde AP debe realizarse una adecuada evaluación de la persona cuidadora, que contemple la situación de la persona cuidada, los niveles de estrés experimentados por la persona cuidadora, la planificación del alta hospitalaria de la persona cuidada, los cambios en los roles de cuidados, las necesidades de capacitación, las habilidades para la provisión de

cuidados, etc.; que puede en sí misma constituir una intervención terapéutica y un instrumento de prevención de futuros problemas. Si se logra elaborar un plan de apoyo para la persona cuidadora, como resultado de la evaluación de ésta, se aconseja su monitorización y revisión de forma regular.

Por último, cuando se precise, es fundamental que desde AP se pueda ofrecer una **adecuada atención y cuidados domiciliarios** de calidad por parte de todos los profesionales que atiendan al paciente con EM (medicina, enfermería, fisioterapia, trabajador social) y se ofrezca y facilite información en cuanto a cuidados en fases avanzadas e incapacitantes de la enfermedad [155].

Debe informarse y promoverse la realización del Documento de Instrucciones Previas o Voluntades Anticipadas debiendo quedar registrado en la historia clínica de cada paciente y actualizarse con cierta periodicidad.

Atención hospitalaria

La atención y asistencia al paciente con EM se realiza en todas las CC. AA. a través de las unidades y consultas especializadas, así como en los siguientes Centros, Servicios y Unidades de Referencia en EM, a fecha de elaboración de este informe (acreditación CSUR 43R1) [156].

- Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Comunidad Valenciana).
- Complejo Universitario Clínico San Carlos (Madrid).
- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Galicia).
- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- Hospital Universitario Virgen Macarena (Andalucía).
- Hospital Universitario Regional de Málaga (Andalucía).
- Hospital Universitario de Bellvitge (Cataluña).
- Hospital Universitario. Vall d'Hebron (Cataluña).
- Hospital Universitario Miguel Servet (Aragón).
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid).
- Hospital Universitario de Basurto (País Vasco).

Atención en urgencias

Los motivos de consulta en urgencias de pacientes con EM son diversos, afectando de forma mayoritaria a pacientes en estadios avanzados con comorbilidades, movilidad reducida y menor calidad de vida. Cobran especial importancia los motivos relacionados con las terapias farmacológicas, tanto el inicio como el cambio o la retirada de tratamientos, ya que un inadecuado manejo de los mismos puede producir en el paciente un deterioro físico y psicológico abrupto. Además, el hecho de que las terapias de segunda línea se estén empleando en un creciente número de pacientes en los últimos años, supone que sea necesaria la elaboración de protocolos en los Servicios de Urgencias que contemplen el abordaje de las complicaciones más frecuentes que pueden presentar estos pacientes como consecuencia de este tipo de dispositivos hasta ser valorados por el correspondiente servicio de neurología de referencia.

Atención social a pacientes con EM

La atención social es un pilar importante en la atención a los pacientes y familiares con enfermedades neurodegenerativas. Las necesidades asistenciales dependerán de la fase de la enfermedad y del grado de discapacidad de los pacientes. Los servicios de atención deben dirigirse a su mantenimiento funcional, retrasando la pérdida de autonomía y la aparición de las situaciones de dependencia, favoreciendo su inclusión social y apoyando a su entorno familiar [157] [158].

La participación de los pacientes en la toma de decisiones sanitarias y terapéuticas debe ser un elemento fundamental en el desarrollo de su enfermedad, que requiere cierta planificación anticipada.

En la atención a la EM, las asociaciones de pacientes proporcionan parte del tratamiento integral no farmacológico a las personas afectadas, que incluye la estimulación cognitiva, la fisioterapia, la logopedia, la terapia ocupacional y el apoyo psicológico. Las asociaciones, además, son un punto importante de referencia informativa para pacientes y familiares, desarrollando cursos de formación, charlas y talleres sobre aspectos de la enfermedad dirigidos tanto a cuidadores como a pacientes.

Impacto familiar y laboral de la EM

La EM es una enfermedad crónica y a menudo incapacitante del SNC que no solo representa un desafío para quienes conviven con ella, sino que también ejerce un impacto profundo en sus familias y su vida laboral. Existen complejas dinámicas en los ámbitos familiar y laboral como consecuencia de los retos que presenta la EM, afectando a estas esferas de la vida y siendo necesario abordarlas [159] [160].

Impacto en la familia

La EM puede transformar la vida familiar de manera significativa. Las responsabilidades de cuidado suelen recaer en los miembros de la familia, alterando las dinámicas y roles habituales. Los cuidadores familiares se enfrentan a una carga emocional y física considerable, equilibrando el cuidado del ser querido con EM y sus propias necesidades personales y profesionales. Este cambio en la dinámica familiar puede llevar a un estrés significativo, afectando la salud mental y física de los cuidadores [161].

Además, la EM puede afectar la planificación familiar, especialmente dado que la mayoría de los diagnósticos se realizan en mujeres en edad reproductiva. Las preocupaciones sobre la genética de la enfermedad, los efectos de los medicamentos durante el embarazo y la lactancia, y la capacidad de cuidar a los hijos mientras se manejan los síntomas de la EM son temas comunes. Estas preocupaciones requieren una planificación y asesoramiento cuidadosos, lo que puede añadir un estrés adicional para las familias [162].

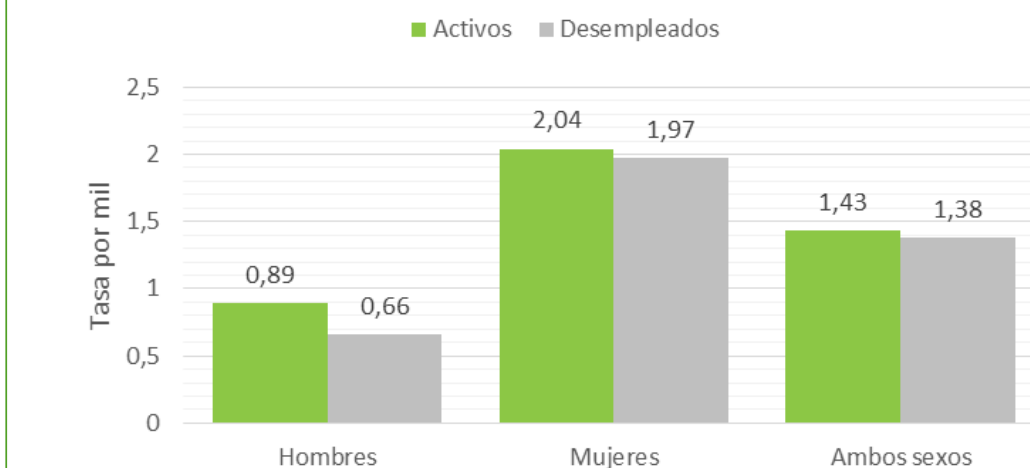
La EM también puede influir en las relaciones familiares de otras maneras. Los niños pueden verse afectados por el cambio en la dinámica familiar y la necesidad de asumir responsabilidades adicionales. Los cónyuges o parejas pueden sentirse abrumados por el aumento de las responsabilidades de cuidado y la posible pérdida de intimidad y apoyo emocional. Estos cambios pueden llevar a tensiones en las relaciones y a la necesidad de buscar apoyo externo, como terapia familiar o grupos de apoyo [163].

Impacto en el empleo

El impacto de la EM en el empleo es multifacético. Los síntomas impredecibles de la enfermedad, como la fatiga, la pérdida de movilidad y las alteraciones cognitivas, pueden hacer que mantener un empleo sea complejo. La incidencia de bajas laborales, reducción de jornadas y jubilación anticipada entre los pacientes con EM pueden suponerles un problema, puesto que no solo afecta a la independencia financiera y la autoestima de la persona, sino que también puede tener repercusiones económicas para la familia [164] [165].

Atendiendo a los datos de prevalencia extraídos de la BDCAP en 2022 según el estado laboral de los pacientes con EM [166], se observa que las mujeres presentan mayor prevalencia en ambos grupos (Activas 2,04; Desempleadas 1,97). Destacar que la tasa de mujeres activas y desempleadas es equivalente (3,4% superior en mujeres activas), mientras que la tasa de hombres activos supera en un 25,8% la de hombres desempleados. La prevalencia de EM entre los hombres activos es un 56,9% de la de las mujeres en esta situación laboral. Del mismo modo, entre los hombres desempleados llega a ser un 33,5% de la de las mujeres en esta situación.

Figura 13. Prevalencia de EM en AP en personas de 15 y más años (tasa por mil personas), segmentación por situación laboral y sexo (año 2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de BDCAP.

Los pacientes con EM a menudo enfrentan barreras en la búsqueda de empleo y en el mantenimiento de sus puestos de trabajo. La necesidad de flexibilidad en el horario laboral, la posibilidad de trabajar desde casa y las adaptaciones en el lugar de trabajo son aspectos cruciales para mantener la empleabilidad de los pacientes con EM, con el objetivo de evitar situaciones de discriminación, ya sea directa o indirecta [167] [168].

Necesidad de un enfoque integral

Para abordar estos desafíos, es esencial un enfoque integral, holístico y colaborativo, que involucre a profesionales de la salud, a profesionales del ámbito social, aspectos laborales dependientes del Ministerio de Trabajo y, lo más importante, a las familias y los propios

pacientes con EM. Además, resulta fundamental mejorar el acceso a servicios como fisioterapia, logopedia y terapia ocupacional, que pueden mejorar significativamente la calidad de vida [159]. Al reconocer y responder a estas necesidades complejas, podremos avanzar hacia un entorno más inclusivo y solidario para las personas afectadas por la EM [169].

4.15. Impacto económico de la EM en España

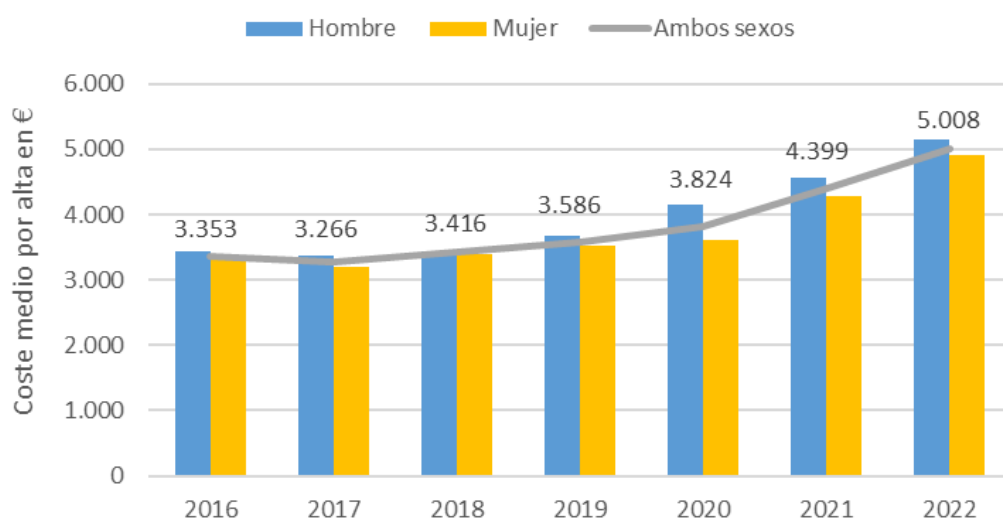
La carga económica derivada del manejo de la EM es muy elevada, debido a que el impacto económico de la enfermedad está relacionado fundamentalmente con la progresión de la discapacidad, con el coste asociado a los brotes de la EM y con el coste de adquisición de los tratamientos utilizados en su manejo. Este indicador permite estimar el coste hospitalario específico para EM y su impacto en el consumo de recursos asistenciales en el SNS [170] [171] [172].

En España, según una revisión de la literatura de 2017, el coste anual de la EM se estima en 1.400 millones de euros [173]. La mayoría de estos gastos se asocian a la atención a la discapacidad que provoca la enfermedad, superando los 30.000 euros por paciente y año. El impacto económico de la EM aumenta al progresar la discapacidad de la enfermedad, acompañado de un cambio en el tipo de recursos dedicados a su tratamiento [165]. Los costes directos de tratamientos farmacológicos son predominantes en las fases iniciales de EM (EDSS 0-3), sin embargo, en las fases de progresión severas (EDSS 7-8), la mayoría del gasto se atribuye a las hospitalizaciones y a los cuidados informales, soportados tanto por el paciente como por el SNS.

Coste hospitalario medio estimado por EM

En el siguiente gráfico se presentan los valores de coste hospitalario medio por EM en la serie temporal 2016-2022, desagregados por sexo. Se observa un incremento progresivo de los costes, superior al 53%, desde 2017 (3.266€) hasta 2022 (5.008€). En toda la serie los costes son ligeramente superiores en los hombres respecto a las mujeres, diferencia que se acentúa en el año 2020 (13% inferior en las mujeres).

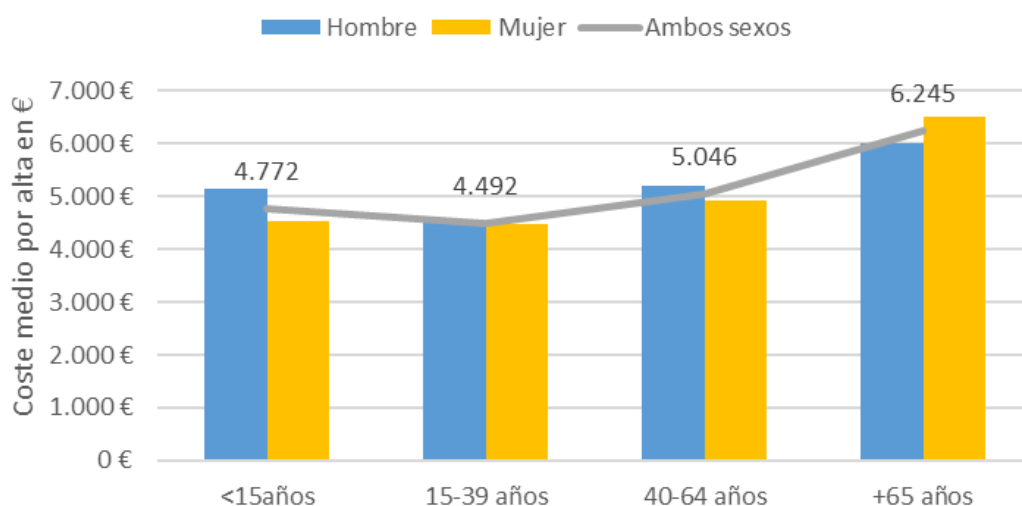
Figura 14. Coste hospitalario medio estimado por EM, segmentación por año y sexo (serie temporal 2016-2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de RAE-CMBD.

El grupo de edad que presenta un mayor coste hospitalario estimado es el de 65 o más años con 6.245€, seguido del grupo de 40 a 64 años con 5.046€ (un 17,2% menos). En 2022 los costes son apenas ligeramente superiores en los hombres en todos los grupos etarios, excepto en el de 65 o más, donde la tendencia se invierte y el coste en las mujeres es un 8% superior.

Figura 15. Coste hospitalario medio estimado por EM, segmentación por grupo de edad y sexo (año 2022).



Fuente: Elaboración propia con datos de RAE-CMBD.

5. Abordaje de la EM

5.1. Criterios de atención

Sospecha de proceso desmielinizante

- Ante la sospecha clínica de un primer síntoma sugestivo de una enfermedad desmielinizante, deberá valorarse de forma preferente para alcanzar lo más rápido posible el diagnóstico en el Servicio de Neurología/Neuropediatría.

Manejo temprano de un paciente recién diagnosticado de EM

- Las pruebas que conducen al diagnóstico se realizarán en un plazo no superior a dos meses desde la consulta con neurología.

Proceso de Atención

- Los pacientes con EM dispondrán, desde el inicio, de un Plan Individualizado de Atención, que incluya:
 - o Diagnóstico, valoraciones y terapéutica médica.
 - o Valoraciones y cuidados de enfermería.
 - o Valoración y cuidados de fisioterapia.
 - o Valoración del riesgo social y elaboración de un itinerario social adecuado con la tramitación rápida de las prestaciones y recursos que requiera.
 - o Plan individual de rehabilitación, incluyendo física y cognitiva, así como otros profesionales sanitarios si fuera preciso (logopeda, terapeuta ocupacional, etc.).
 - o Identificación de los profesionales de referencia: siendo necesarios al menos los relativos a neurología y enfermería, incluyendo en éstos a la enfermera gestora de casos. Comunicación y coordinación con el equipo de AP del paciente.
 - o Identificación de la persona cuidadora principal.
 - o Plan de Instrucciones previas.
- En el Plan de Atención Individualizada se realizará un especial seguimiento de:
 - o Detección de actividad inflamatoria de la enfermedad (brotes y RM) y de la progresión independiente de brotes.
 - o Detección de factores de riesgo que confieran peor pronóstico de la enfermedad.
 - o Elección adecuada y optimizada del tratamiento e inicio del primer DMT en un plazo no superior a tres meses en las formas recurrentes.
 - o Detección de síntomas residuales o de nueva aparición para su valoración, cuidado y tratamiento oportuno (fatiga, espasticidad, disfunción esfinteriana,

disfunción sexual, temblor, alteraciones cognitivas, alteraciones del ánimo, trastornos del sueño, trastornos de movilidad, etc.).

- o Valoración de la eficacia y los efectos secundarios o problemas de tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos, así como la prevención de complicaciones derivadas de los mismos (vacunación, profilaxis pasiva, antibioterapia, antivirales, etc.). Detección de comorbilidades e impacto de las mismas en la toma de decisiones sobre tratamientos. Valoración de la conveniencia del tratamiento en función de las preferencias del paciente (vía de administración, frecuencia de administración, etc.) y de la relación coste-beneficio.
 - o Deseo gestacional y de lactancia de las mujeres afectas en edad fértil. Anticoncepción segura si se precisa.
 - o Valoración de situaciones especiales que inviertan la relación riesgo-beneficio de los tratamientos (edad avanzada, deseo gestacional, discapacidad, fragilidad, etc.).
 - o Recomendaciones sobre autocuidados y promoción de estilos de vida saludable (actividad física, evitar el tabaquismo, evitar la obesidad, etc.).
 - o Especial valoración de la movilidad de los pacientes y adaptaciones necesarias a su situación física y cognitiva.
 - o Monitorización de la capacidad de desempeño de sus actividades laborales y sociales.
 - o Prevención de situaciones de riesgo vital para el paciente (tratamiento de la disfagia, prevención de úlceras por presión, de infecciones, etc.). Informar sobre síntomas de alarma para acudir a urgencias y/o valorar adelantar revisión (contacto con equipo de AP/gestora de casos).
- Los pacientes con EM recibirán una valoración completa y multidisciplinar de la situación de discapacidad y dependencia de cara a la asignación y derivación a los distintos recursos sociales, con reevaluaciones periódicas en función de la evolución de la enfermedad.

Cuidados Paliativos

- Los pacientes con EM en fase avanzada o al final de la vida, recibirán atención de cuidados paliativos en su zona básica y área de salud, a nivel domiciliario y/o hospitalario y con los equipos de soporte específicos que precisen de acuerdo con sus necesidades y en el momento apropiado, adaptado a las distintas situaciones y delimitaciones territoriales. Esta atención se enmarca dentro de la Estrategia de Cuidados Paliativos.

Derechos y Autonomía del paciente

- Los pacientes con EM recibirán la información y asesoramiento adecuados para que puedan ejercer sus derechos según contempla la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica [174] y los objetivos contenidos en la Línea Estratégica 5 de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas.

- Se informará al paciente con EM de los aspectos legales y jurídicos sobre pensiones, solicitudes de discapacidad, incapacitación legal, etc.
- Se dará especial relevancia a la realización de las Instrucciones Previas y a otras decisiones legales y jurídicas. Deberá registrarse en la historia clínica la existencia de tal documento en el caso de que lo hubiera, tal y como se recoge en el Real Decreto 415/2022, de 31 de mayo que modifica el Real Decreto 124/2007 [175].
- Se informará igualmente a los pacientes del derecho a la eutanasia, regulada por la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia [176].
- Todas las personas enfermas o sanas que participen en los ensayos clínicos sobre EM estarán amparadas por la legislación vigente y en particular por el Real Decreto 1090/2015 [177] por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos.
- Se informará sobre aspectos relativos a la integración laboral, mediante la implementación de medidas de adaptación adecuadas según el grado de discapacidad del paciente.

Atención a la familia y cuidador principal

- Realizar, desde el inicio, una valoración integral de la familia del paciente, acorde con los objetivos especificados en la línea estratégica 3 (Apoyo a las personas cuidadoras) de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas. Desde la perspectiva biopsicosocial de atención al paciente con EM, se debe abordar la atención a la familia considerando las interacciones entre el paciente, la persona cuidadora principal, la familia, la red social y el entorno físico.

Necesidades específicas en poblaciones especiales

- Coordinación del equipo sanitario con el equipo escolar del paciente con EM pediátrica.

5.2. Criterios estratégicos y de gestión

Planes Integrales

- Las CC.AA. elaborarán planes integrales de atención a las Enfermedades Neurodegenerativas que incluyan la atención sanitaria y social a la EM para la implantación de los objetivos contenidos en la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del SNS.

Procesos Integrados de Atención y Vías Clínicas

- Las CC.AA. implantarán procesos integrados de atención y/o vías clínicas (VC), basados en la evidencia, para la coordinación efectiva y ágil de los recursos dis-

ponibles en AP, hospitalaria, recursos sociales y de dependencia, y los servicios de rehabilitación en todos sus aspectos. Se impulsará el papel de la enfermera gestora de casos como figura coordinadora de todo el proceso asegurando la continuidad asistencial.

- Se incluirá la normalización y simplificación de los trámites y la facilitación de los visados para la obtención de los procedimientos, preparados y ayudas diversas precisas entre AP, Farmacia y Neurología.
- Se diseñarán protocolos de actuación urgente ante brotes o complicaciones por terapias farmacológicas.

Mapa de Recursos

- Las CC. AA. diseñarán un mapa de recursos sanitarios y sociales de atención y cuidado a la EM en todos los niveles asistenciales (AP y hospitalaria) y sociales, incluyendo su cartera de servicios.
- Se identificarán o, en su caso, se crearán los **Dispositivos Asistenciales de Esclerosis Múltiple** necesarios que garanticen el acceso de los pacientes según la dispersión geográfica y la densidad de población en cada C. A. Estos dispositivos incluirán los criterios que se exponen en el *Anexo IV*.
- Se identificarán los recursos que proporcionen gestión de casos en atención a las necesidades sociosanitarias del paciente con EM y sus familiares.
- Ese mapa de recursos estará accesible y disponible en la página web de los servicios de salud y sociales de las CC. AA. y en folletos u otros dispositivos y todos aquellos medios que faciliten esta información al ciudadano.

Participación

- Las CC. AA. desarrollarán los objetivos contenidos en la Línea Estratégica 6 de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas, especialmente en el fomento y participación de las asociaciones de familiares y pacientes de EM.
- Realizar intervenciones, conjuntamente con los medios de comunicación, para difundir información sobre la enfermedad y la situación que viven las personas que la sufren.

Seguridad de los pacientes

- Se proporcionará información, preferiblemente de forma escrita, a los pacientes sobre su proceso clínico, y más si se inician tratamientos de alta eficacia (h-DMT), que fomente el uso seguro de los medicamentos.
- Se proporcionará a los pacientes y familiares información veraz y rigurosa para poder diferenciar prácticas cuya eficacia para tratar o curar enfermedades haya sido contrastada científicamente, frente a otras que no han demostrado esta eficacia.

5.3. Criterios de procesos de soporte

Capacitación de otros profesionales

- Los profesionales de AP y otras especialidades recibirán sensibilización y formación en el abordaje de esta enfermedad, dentro del Plan de Sensibilización y Formación en Enfermedades Neurodegenerativas.

Fomento de la investigación

- La Administración General del Estado y las CC. AA. fomentarán la creación de redes de investigación sobre EM con el objetivo de compartir el conocimiento disponible y favorecer la investigación epidemiológica, etiológica, clínica, traslacional, sociosanitaria, de servicios, así como los ensayos clínicos (*Anexo III*).

Sistemas de información

- Potenciar el uso de las TIC para el desarrollo de una historia clínica compartida entre los distintos niveles asistenciales sanitarios y sociales.
- Posibilidad de realizar teleconsultas o uso de otras herramientas para la atención y seguimiento de los pacientes a distancia.

6. Abreviaturas y acrónimos

AP	Atención Primaria
AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad (acrónimo inglés DALY)
BDCAP	Base de Datos Clínicos de Atención Primaria
BHE	Barrera Hematoencefálica
BOC	Bandas oligoclonales
CC. AA.	Comunidades Autónomas (y Ciudades Autónomas)
CIE10	Clasificación Internacional de Enfermedades-10ª Revisión
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i> (acrónimo español AVAD)
DMT	<i>Disease-Modifying Treatment</i> (acrónimo español TME)
he-DMT	<i>High efficacy disease modifying treatments</i>
mod-DMT	<i>Moderate disease modifying treatments</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i> , Escala Expandida del Estado de Discapacidad
EAP	Equipo de Atención Primaria
EM	Esclerosis múltiple
EME	Esclerosis Múltiple España
EMG	Electromiografía
EMP	EM Progresiva
EMPP	EM Primaria Progresiva
EMPR	EM Progresiva-Recurrente
EMRR	EM Remitente-Recurrente
EMSP	EM Secundaria Progresiva
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FELEM	Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple
FT	Fracaso Terapéutico
IgG	Inmunoglobulina G
IgG-AQP4	Acuoporina-4
INE	Instituto Nacional de Estadística
INGESA	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MOGAD	Enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG
MSIF	Federación Internacional de Esclerosis Múltiple
sNFL	Neurofilamentos ligeros en suero
NMO	Neuromielitis óptica
NMOSD	<i>Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i> (acrónimo inglés)
NK, células	Natural Killer, células
PIRA	<i>Progresion Independent of Relapse Activity</i> (acrónimo inglés)
PE	Potenciales evocados
RAW	<i>Relapsing Activity Worsening</i> (acrónimo inglés)
RM	Resonancia Magnética
SCA	Síndrome Clínico Aislado
SEN	Sociedad Española de Neurología

SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nacional de Salud
T1	Imágenes potenciadas en T1
T2	Imágenes potenciadas en T2
TAB	Tasa anualizada de brotes
TIC	Tecnologías de información y comunicación
TME	Tratamiento Modificador de la Enfermedad (acrónimo inglés DMT)
VC	Vía Clínica
VEB	Virus de Epstein Barr

7. Bibliografía

- [1] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (SANIDAD 2016). Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf.
- [2] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (SANIDAD 2018). Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_de_la_Esclerosis_Lateral_Amiotrofica_2017.pdf.
- [3] Ministerio de Sanidad (SANIDAD 2022). Abordaje del Alzheimer y otras demencias. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje_del_Alzheimer_y_otras_demencias_Accesible.pdf.
- [4] Ministerio de Sanidad (SANIDAD 2022). Abordaje del Parkinson y parkinsonismos. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/ABORDAJE_PARKINSON_Accesible.pdf.
- [5] Koch-Henriksen, N., & Magyari, M. (2021). Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 17(11), 676-688. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00556-y>.
- [6] Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition. (s.f.). <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.
- [7] Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J. C., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J. A., Romero, F., Bravo, M., Luque, G., García, L., Sanchís, G., San Roman, C., Romero, M., Papais-Alvarenga, M., & de Ramon, E. (2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(3), 372-376. <https://doi.org/10.1177/1352458511421917>.
- [8] Pérez-Carmona, N., Fernández-Jover, E., & Sempere, A. P. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España [Epidemiology of multiple sclerosis in Spain]. *Revista de neurología*, 69(1), 32-38. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>.
- [9] Izquierdo, G., Venegas, A., Sanabria, C., & Navarro, G. (2015). Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta neurologica Scandinavica*, 132(2), 111-117. <https://doi.org/10.1111/ane.12363>.
- [10] Bártulos Iglesias, M., Marzo Sola, M. E., Estrella Ruiz, L. A., & Bravo Anguiano, Y. (2015). Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurología (Barcelona, España)*, 30(9), 552-560. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.016>.
- [11] Esclerosis Múltiple España. EMDATA. (2024). Casos atendidos de Esclerosis Múltiple en Atención Primaria. Madrid 2022. <https://emdata.esclerosismultiple.com/datos-oficiales-de-esclerosis-multiple-en-espana/casos-atendidos-de-esclerosis-multiple-en-atencion-primaria-2024/>.
- [12] García López, F. J., García-Merino, A., Alcalde-Cabero, E., & de Pedro-Cuesta, J. (2024). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Spain: a systematic review. *Neurología*, 39(8), 639-650. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.02.004>.
- [13] Libro Blanco Esclerosis Múltiple en España 2020. (2020) <https://portalderevistas.ufv.es/omp/index.php/e-ufv/catalog/view/3/11/105>.
- [14] FELEM & Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. (2007). Esclerosis Múltiple en España: realidad, necesidades sociales y calidad de vida. Investigación desarrollada durante los años 2005-2006. Real Patronato de Discapacidad. <https://www.esclerosismultiple.com/pdfs/estudio%20calidad%20de%20vida.pdf>.
- [15] Scafari, A., Knappertz, V., Cutter, G., Goodin, D. S., Ashton, R., & Ebers, G. C. (2013). Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 81(2), 184-192. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829a3388>.
- [16] Lunde, H. M. B., Assmus, J., Myhr, K. M., Bø, L., & Grytten, N. (2017). Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(8), 621-625. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315238>.
- [17] Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalbán, X., Barkhof, F., Radü, E. W., Metzger, C., Bauer, L., Lanius, V., Sandbrink, R., Pohl, C., & BENEFIT Study Group (2009). Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *The Lancet. Neurology*, 8(11), 987-997. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70237-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70237-6).

- [18] Manouchehrinia, A., Tanasescu, R., Tench, C. R., & Constantinescu, C. S. (2016). Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 87(3), 324-331. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310361>.
- [19] IHME (2021). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>.
- [20] Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
- [21] Boletín Informativo del Instituto Nacional de Estadística. (2023). Causas de muerte dos años después del comienzo de la pandemia. Actualizado con los datos definitivos de 2022 (19/12/2023). https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259954008107&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE.
- [22] Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Campbell, J. D., Nelson, L. M., Langer-Gould, A., Marrie, R. A., Cutter, G. R., Kaye, W. E., Wagner, L., Tremlett, H., Buka, S. L., Dilokthornsakul, P., Topol, B., Chen, L. H., LaRocca, N. G., & US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup (2019). The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92(10), e1029-e1040. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007035>.
- [23] Tremlett, H., Zhu, F., Ascherio, A., & Munger, K. L. (2018). Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology*, 90(14), e1191-e1199. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005257>.
- [24] Lucas, R. M., Ponsonby, A. L., Dear, K., Valery, P. C., Pender, M. P., Taylor, B. V., Kilpatrick, T. J., Dwyer, T., Coulthard, A., Chapman, C., van der Mei, I., Williams, D., & McMichael, A. J. (2011). Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*, 76(6), 540-548. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af93d>.
- [25] Yeh, W. Z., Gresle, M., Jokubaitis, V., Stankovich, J., van der Walt, A., & Butzkueven, H. (2020). Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *British journal of pharmacology*, 177(18), 4113-4133. <https://doi.org/10.1111/bph.15201>.
- [26] Boltjes, R., Knippenberg, S., Gerlach, O., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2021). Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: an expert opinion based on the review of current evidence. *Expert review of neurotherapeutics*, 21(6), 715-725. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1935878>.
- [27] Jagannath, V. A., Filippini, G., Di Pietrantonj, C., Asokan, G. V., Robak, E. W., Whamond, L., & Robinson, S. A. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD008422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>.
- [28] Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L., & Sellner, J. (2020). Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*, 12(3), 783. <https://doi.org/10.3390/nu12030783>.
- [29] Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, 375(6578), 296-301. <https://doi.org/10.1126/science.abj8222>.
- [30] Pakpoor, J., Disanto, G., Gerber, J. E., Dobson, R., Meier, U. C., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2013). The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(2), 162-166. <https://doi.org/10.1177/1352458512449682>.
- [31] Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., & Ramagopalan, S. V. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS one*, 5(9), e12496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012496>.
- [32] Degelman, M. L., & Herman, K. M. (2017). Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Multiple sclerosis and related disorders*, 17, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.msard.201707020>.
- [33] Palacios, N., Alonso, A., Brønnum-Hansen, H., & Ascherio, A. (2011). Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the sex ratio reinforce the evidence. *Annals of epidemiology*, 21(7), 536-542. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.03.001>.
- [34] Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2017). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, 13(1), 25-36. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.187>.
- [35] Gianfrancesco, M. A., Acuna, B., Shen, L., Briggs, F. B., Quach, H., Bellesis, K. H., Bernstein, A., Hedstrom, A. K., Kockum, I., Alfredsson, L., Olsson, T., Schaefer, C., & Barcellos, L. F. (2014). Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obesity research & clinical practice*, 8(5), e435-e447. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.01.002>.
- [36] Pröbstel, A. K., & Baranzini, S. E. (2018). The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the "MS Microbiome"? *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(1), 126-134. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0587-y>.

- [37] Allanach, J. R., Farrell, J. W., 3rd, Mésidor, M., & Karimi-Abdolrezaee, S. (2022). Current status of neuroprotective and neuroregenerative strategies in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 28(1), 29-48. <https://doi.org/10.1177/13524585211008760>.
- [38] Ward, M., & Goldman, M. D. (2022). Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 28(4), 988-1005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136>.
- [39] Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M., & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 20, 43-47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>.
- [40] Ebers, G. C., Sadovnick, A. D., & Risch, N. J. (1995). A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*, 377(6545), 150-151. <https://doi.org/10.1038/377150a0>.
- [41] Cree B. A. (2014). Multiple sclerosis genetics. *Handbook of clinical neurology*, 122, 193-209. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00009-1>.
- [42] Stoppe, M., Busch, M., Krizek, L., & Then Bergh, F. (2017). Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC neurology*, 17(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0927-x>.
- [43] Cottrell, D. A., Kremenchutzky, M., Rice, G. P., Koopman, W. J., Hader, W., Baskerville, J., & Ebers, G. C. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 122 (Pt 4), 625-639. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.625>.
- [44] Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Jr, Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, B. C., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
- [45] Kappos, L., Wolinsky, J. S., Giovannoni, G., Arnold, D. L., Wang, Q., Bernasconi, C., Model, F., Koendgen, H., Manfrini, M., Belachew, S., & Hauser, S. L. (2020). Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA neurology*, 77(9), 1132-1140. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.1568>.
- [46] Kapica-Topczewska, K., Collin, F., Tarasiuk, J., Czarowska, A., Choraay, M., Miroączuk, A., Kochanowicz, J., & Kulakowska, A. (2021). Assessment of Disability Progression Independent of Relapse and Brain MRI Activity in Patients with Multiple Sclerosis in Poland. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 868. <https://doi.org/10.3390/jcm10040868>.
- [47] Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 3), 595-605. <https://doi.org/10.1093/brain/awh714>.
- [48] Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343(20), 1430-1438. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432001>.
- [49] Scafari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain: a journal of neurology*, 133(Pt 7), 1914-1929. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>.
- [50] Kurtzke J. F. (1994). Clinical definition for multiple sclerosis treatment trials. *Annals of neurology*, 36 Suppl, S73-S79. <https://doi.org/10.1002/ana.410360717>.
- [51] Kantarci, O. H., & Weinshenker, B. G. (2005). Natural history of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 23(1), 17-v. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2004.10.002>.
- [52] Tutuncu, M., Tang, J., Zeid, N. A., Kale, N., Crusan, D. J., Atkinson, E. J., Siva, A., Pittock, S. J., Pirko, I., Keegan, B. M., Lucchinetti, C. F., Noseworthy, J. H., Rodriguez, M., Weinshenker, B. G., & Kantarci, O. H. (2013). Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 19(2), 188-198. <https://doi.org/10.1177/1352458512451510>.
- [53] Goodin, D. S., Reder, A. T., Bermel, R. A., Cutter, G. R., Fox, R. J., John, G. R., Lublin, F. D., Lucchinetti, C. F., Miller, A. E., Pelletier, D., Racke, M. K., Trapp, B. D., Vartanian, T., & Waubant, E. (2016). Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Multiple sclerosis and related disorders*, 6, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.09.002>.
- [54] University of California, San Francisco MS-EPIC Team: Cree, B. A., Gourraud, P. A., Oksenberg, J. R., Bevan, C., Crabtree-Hartman, E., Gelfand, J. M., Goodin, D. S., Graves, J., Green, A. J., Mowry, E., Okuda, D. T., Pelletier, D., von Büdingen, H. C., Zamvil, S. S., Agrawal, A., Caillier, S., Ciocca, C., Gomez, R., Kanner, R., ... Hauser, S. L. (2016). Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Annals of neurology*, 80(4), 499-510. <https://doi.org/10.1002/ana.24747>.
- [55] Kremenchutzky, M., Cottrell, D., Rice, G., Hader, W., Baskerville, J., Koopman, W., & Ebers, G. C. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain: a journal of neurology*, 122 (Pt 10), 1941-1950. <https://doi.org/10.1093/brain/122.10.1941>.

- [56] Zeydan, B., & Kantarci, O. H. (2020). Impact of Age on Multiple Sclerosis Disease Activity and Progression. *Current neurology and neuroscience reports*, 20(7), 24. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01046-2>.
- [57] Iaffaldano, P., Lucisano, G., Patti, F., Brescia Morra, V., De Luca, G., Lugaresi, A., Zaffaroni, M., Inglese, M., Salemi, G., Cocco, E., Conte, A., Ferraro, D., Galgani, S., Bergamaschi, R., Pozzilli, C., Salvetti, M., Lus, G., Rovaris, M., Maniscalco, G. T., Logullo, F. O., ... Italian MS Register (2021). Transition to secondary progression in relapsing-onset multiple sclerosis: Definitions and risk factors. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(3), 430-438. <https://doi.org/10.1177/1352458520974366>.
- [58] Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Muraro, P. A., & Ebers, G. C. (2014). Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(1), 67-75. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304333>.
- [59] Scalfari, A., Lederer, C., Daumer, M., Nicholas, R., Ebers, G. C., & Muraro, P. A. (2016). The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(13), 1750-1758. <https://doi.org/10.1177/1352458516630396>.
- [60] Ebers, G. C., Heigenhauser, L., Daumer, M., Lederer, C., & Noseworthy, J. H. (2008). Disability as an outcome in MS clinical trials. *Neurology*, 71(9), 624-631. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313034.46883.16>.
- [61] Holm, R. P., Wandall-Holm, M. F., Sellebjerg, F., & Magyari, M. (2023). Comorbidity in the aging population with multiple sclerosis: a Danish nationwide study. *Frontiers in neurology*, 14, 1297709. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1297709>.
- [62] Perdaens, O., & van Pesch, V. (2022). Molecular Mechanisms of Immunosenescence and Inflammaging: Relevance to the Immunopathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 12, 811518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.811518>.
- [63] Konen, F. F., Möhn, N., Witte, T., Schefzyk, M., Wiestler, M., Lovric, S., Hufendiek, K., Schwenkenbecher, P., Sühs, K. W., Friese, M. A., Klotz, L., Pul, R., Pawlitzki, M., Hagin, D., Kleinschnitz, C., Meuth, S. G., & Skripuletz, T. (2023). Treatment of autoimmunity: The impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmunity reviews*, 22(5), 103312. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103312>.
- [64] Langer-Gould, A., Smith, J. B., Hellwig, K., Gonzales, E., Haraszti, S., Koebnick, C., & Xiang, A. (2017). Breast-feeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 89(6), 563-569. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004207>.
- [65] Hellwig, K., Rockhoff, M., Herbstritt, S., Borisow, N., Haghikia, A., Elias-Hamp, B., Menck, S., Gold, R., & Langer-Gould, A. (2015). Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA neurology*, 72(10), 1132-1138. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1806>.
- [66] Bove, R., Healy, B. C., Secor, E., Vaughan, T., Katic, B., Chitnis, T., Wicks, P., & De Jager, P. L. (2015). Patients report worse MS symptoms after menopause: findings from an online cohort. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(1), 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.11.009>.
- [67] Mallucci, G., Peruzzotti-Jametti, L., Bernstock, J. D., & Pluchino, S. (2015). The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology*, 127-128, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.02.003>.
- [68] Sociedad Española de Neurología. (2023). Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Luzán 5 Health Consulting S.A. https://www.sen.es/pdf/2023/GuiaEsclerosis_2023web.pdf.
- [69] Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>.
- [70] Kantarci O. H. (2019). Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 636-654. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000737>.
- [71] Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [72] Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1139-1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).
- [73] Fischer, J. S., Priore, R. L., Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Grafman, J. H., Lezak, M. D., O'Reilly Hovey, K. M., Perkins, K. K., Barilla-Clark, D., Schacter, M., Shucard, D. W., Davidson, A. L., Wende, K. E., ... Kooijmans-Coutinho, M. F. (2000). Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of neurology*, 48(6), 885-892.

- [74] Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*, 23(2), 282-289. <https://doi.org/10.1111/ene.12715>.
- [75] Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet. Neurology*, 19(10), 860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5).
- [76] Morrow, S. A., Drake, A., Zivadinov, R., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2010). Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *The Clinical neuropsychologist*, 24(7), 1131-1145. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.511272>.
- [77] Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 3, 74. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00074>.
- [78] Hancock, L. M., Galisto, R., Samsonov, A., Busch, R. M., Hermann, B., & Matias-Guiu, J. A. (2023). A proposed new taxonomy of cognitive phenotypes in multiple sclerosis: The International Classification of Cognitive Disorders in MS (IC-CoDiMS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(4-5), 615-627. <https://doi.org/10.1177/13524585221127941>.
- [79] Lin, X., Zhang, X., Liu, Q., Zhao, P., Zhong, J., Pan, P., Wang, G., & Yi, Z. (2021). Social cognition in multiple sclerosis and its subtypes: A meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 52, 102973. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102973>.
- [80] Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(13), 1665-1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>.
- [81] Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & NEURONORMA Study Team (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 307-319. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp027>.
- [82] Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Manero, R. M. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample]. *Neurología (Barcelona, España)*, 27(5), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.019>.
- [83] Matías-Guiu, J. A., Sánchez-Benavides, G., Rivera-Àvila, N., Cortés-Martínez, A., Delgado-Alonso, C., Delgado-Álvarez, A., Montero, P., Pytel, V., Matías-Guiu, J., & Peña-Casanova, J. (2020). Validation of the Neuronorma battery for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 42, 102070. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102070>.
- [84] Higuera, Y., Borges, M., Jiménez-Martín, I., Conde, C., Aparicio-Minguez, A., Sierra-Martínez, E., Gich-Fulla, J., Balaguer-Marmaña, M., Gil-Sánchez, A., Anglada, E., Jover, A., Pérez-Martín, M. Y., Arévalo, M. J., Arrabal-Gómez, C., Jiménez-Veiga, J., Lubrini, G., Molano, A., & García-Vaz, F. (2022). Cognitive assessment in patients with multiple sclerosis: A Spanish consensus. *Frontiers in rehabilitation sciences*, 3, 1006699. <https://doi.org/10.3389/fresc.2022.1006699>.
- [85] Hancock, L. M., Hermann, B., Schoonheim, M. M., Hetzel, S. J., Brochet, B., & DeLuca, J. (2022). Comparing diagnostic criteria for the diagnosis of neurocognitive disorders in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 58, 103479. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103479>.
- [86] Averbeck, M. A., Iacovelli, V., Panicker, J., Schurch, B., & Finazzi Agrò, E. (2020). Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic experts working group. *Neurourology and urodynamics*, 39(1), 73-82. <https://doi.org/10.1002/nau.24230>.
- [87] Bientinesi, R., Gavi, F., Coluzzi, S., Nociti, V., Marturano, M., & Sacco, E. (2022). Neurologic Urinary Incontinence, Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Dysfunctions in Multiple Sclerosis: Expert Opinions Based on the Review of Current Evidences. *Journal of clinical medicine*, 11(21), 6572. <https://doi.org/10.3390/jcm11216572>.
- [88] Denys, P., Phe, V., Even, A., & Chartier-Kastler, E. (2014). Therapeutic strategies of urinary disorders in MS. Practice and algorithms. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 57(5), 297-301. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.05.003>.
- [89] Fowler, C. J., Panicker, J. N., Drake, M., Harris, C., Harrison, S. C., Kirby, M., Lucas, M., Macleod, N., Mangnall, J., North, A., Porter, B., Reid, S., Russell, N., Watkiss, K., & Wells, M. (2009). A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(5), 470-477. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159178>.

- [90] Ghezzi, A., Carone, R., Del Popolo, G., Amato, M. P., Bertolotto, A., Comola, M., Del Carro, U., Di Benedetto, P., Giannantoni, A., Lopes de Carvalho, M. L., Montanari, E., Patti, F., Protti, A., Rasia, S., Salonia, A., Scandellari, C., Sperli, F., Spinelli, M., Solaro, C., Uccelli, A., ... Multiple Sclerosis Study Group, Italian Society of Neurology (2011). Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 1223-1231. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0794-y>.
- [91] Medina-Polo, J., Adot, J. M., Allué, M., Arlandis, S., Blasco, P., Casanova, B., Matías-Guiu, J., Madurga, B., Meza-Murillo, E. R., Müller-Arteaga, C., Rodríguez-Acevedo, B., Vara, J., Zubiaur, M. C., & López-Fando, L. (2020). Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourology and urodynamics*, 39(2), 762-770. <https://doi.org/10.1002/nau.24276>.
- [92] Panicker, J. N., Fowler, C. J., & Kessler, T. M. (2015). Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *The Lancet. Neurology*, 14(7), 720-732. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00070-8).
- [93] Vitkova, M., Rosenberger, J., Krokavcova, M., Szilasiova, J., Gdovinova, Z., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2014). Health-related quality of life in multiple sclerosis patients with bladder, bowel and sexual dysfunction. *Disability and rehabilitation*, 36(12), 987-992. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.825332>.
- [94] Wiedemann, A., Kaeder, M., Greulich, W., Lax, H., Priebe, J., Kirschner-Hermanns, R., & Füsgen, I. (2013). Which clinical risk factors determine a pathological urodynamic evaluation in patients with multiple sclerosis? an analysis of 100 prospective cases. *World journal of urology*, 31(1), 229-233. <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0820-y>.
- [95] Gulick E. E. (2022). Neurogenic Bowel Dysfunction Over the Course of Multiple Sclerosis: A Review. *International journal of MS care*, 24(5), 209-217. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2021-007>.
- [96] Parodi, B., & Kerlero de Rosbo, N. (2021). The Gut-Brain Axis in Multiple Sclerosis. Is Its Dysfunction a Pathological Trigger or a Consequence of the Disease?. *Frontiers in immunology*, 12, 718220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.718220>.
- [97] Geng, H., Ye, Q., Lin, X., Simpson-Yap, S., Zhou, Y., & Tang, D. (2023). Impact of multiple sclerosis on male sexual and reproductive health. *Multiple sclerosis and related disorders*, 79, 105059. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105059>.
- [98] Giannopoulos, V., Kitsos, D., Tsogka, A., Tzartos, J. S., Paraskevas, G., Tsivgoulis, G., Voumvourakis, K., Giannopoulos, S., & Bakalidou, D. (2023). Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(3), 873-880. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06572-0>.
- [99] Giannopoulos, V., Kitsos, D., Tsogka, A., Tzartos, J. S., Paraskevas, G., Tsivgoulis, G., Voumvourakis, K., Giannopoulos, S., & Bakalidou, D. (2023). Sexual dysfunction therapeutic approaches in patients with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44(3), 873-880. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06572-0>.
- [100] Yazdani, A., Ebrahimi, N., Mirmosayyeb, O., & Ghajarzadeh, M. (2023). Prevalence and risk of developing sexual dysfunction in women with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health*, 23(1), 352. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02501-1>.
- [101] Thakolwiboon, S., Mills, E. A., Yang, J., Doty, J., Belkin, M. I., Cho, T., Schultz, C., & Mao-Draayer, Y. (2023). Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration. *Frontiers in aging*, 4, 1234572. <https://doi.org/10.3389/fragi.2023.1234572>.
- [102] Waldman, A., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., Tardieu, M., & Banwell, B. (2014). Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *The Lancet. Neurology*, 13(9), 936-948. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70093-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70093-6).
- [103] Ruet A. (2018). Update on pediatric-onset multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 174(6), 398-407. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.04.003>.
- [104] Bose, G., Healy, B. C., Barro, C., Glanz, B. I., Lokhande, H. A., Polgar-Turcsanyi, M., Guttmann, C. R., Bakshi, R., Weiner, H. L., & Chitnis, T. (2022). Younger age at multiple sclerosis onset is associated with worse outcomes at age 50. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, jnnp-2022-329353. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329353>.
- [105] Chitnis, T., Arnold, D. L., Banwell, B., Brück, W., Ghezzi, A., Giovannoni, G., Greenberg, B., Krupp, L., Rostásy, K., Tardieu, M., Waubant, E., Wolinsky, J. S., Bar-Or, A., Stites, T., Chen, Y., Putzki, N., Merschhemke, M., Gärtner, J., & PARADIGMS Study Group (2018). Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 379(11), 1017-1027. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800149>.
- [106] Buscarinu, M. C., Reniè, R., Morena, E., Romano, C., Bellucci, G., Marrone, A., Bigi, R., Salvetti, M., & Ristori, G. (2022). Late-Onset MS: Disease Course and Safety-Efficacy of DMTs. *Frontiers in neurology*, 13, 829331. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.829331>.
- [107] Jasek, Ł., Ąmigielski, J., & Siger, M. (2020). Late onset multiple sclerosis - multiparametric MRI characteristics. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 54(3), 265-271. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0036>.

- [108] Hooge, J. P., & Redekop, W. K. (1992). Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology*, 42(10), 1907-1910. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.10.1907>.
- [109] Naseri, A., Nasiri, E., Sahraian, M. A., Daneshvar, S., & Talebi, M. (2021). Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 50, 102816. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102816>.
- [110] Algahtani, H., Shirah, B., & Alassiri, A. (2017). Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 14, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.04.003>.
- [111] Sánchez, P., Meca-Lallana, V., & Vivancos, J. (2018). Tumefactive multiple sclerosis lesions associated with fingolimod treatment: Report of 5 cases. *Multiple sclerosis and related disorders*, 25, 95-98. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.001>.
- [112] Villarreal, J. V., Abraham, M. J., Acevedo, J. A. G., Rai, P. K., Thottampudi, N., Fang, X., & Gogia, B. (2021). Tumefactive multiple sclerosis (TMS): A case series of this challenging variant of MS. *Multiple sclerosis and related disorders*, 48, 102699. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102699>.
- [113] Dunn-Pirio, A. M., & Eckstein, C. (2018). Recurrent schilder's disease. *Multiple sclerosis and related disorders*, 26, 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.001>.
- [114] Magriço, M., Lorga, T., Serrazina, F., & Salavisa, M. (2023). Schilder's disease. *Practical neurology*, 23(5), 439-440. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003736>.
- [115] Van Wijmeersch, B., Hartung, H. P., Vermersch, P., Pugliatti, M., Pozzilli, C., Grigoriadis, N., Alkhawajah, M., Airas, L., Linker, R., & Oreja-Guevara, C. (2022). Using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A practical guide. *Frontiers in immunology*, 13, 991291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.991291>.
- [116] Chandler Jr. A. D. (1962). *Strategy and Structure: Chapters in the history of the American industrial enterprise*. Beard Books.
- [117] Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., & Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 133(Pt 7), 1900-1913. <https://doi.org/10.1093/brain/awq076>.
- [118] Cohen, J. A., Cutter, G. R., Fischer, J. S., Goodman, A. D., Heidenreich, F. R., Jak, A. J., Kniker, J. E., Kooijmans, M. F., Lull, J. M., Sandroock, A. W., Simon, J. H., Simonian, N. A., & Whitaker, J. N. (2001). Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Archives of neurology*, 58(6), 961-967. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.6.961>.
- [119] Kurtzke J. F. (2008). Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*, 31(1), 1-9. <https://doi.org/10.1159/000136645>.
- [120] Tedeholm, H., Skoog, B., Lisovskaja, V., Runmarker, B., Nerman, O., & Andersen, O. (2015). The outcome spectrum of multiple sclerosis: disability, mortality, and a cluster of predictors from onset. *Journal of neurology*, 262(5), 1148-1163. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7674-y>.
- [121] Vukusic, S., Hutchinson, M., Hours, M., Moreau, T., Cortinovis-Tourniaire, P., Adeleine, P., Confavreux, C., & Pregnancy In Multiple Sclerosis Group (2004). Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 6), 1353-1360. <https://doi.org/10.1093/brain/awh152>.
- [122] Narayan, R. N., Forsthuber, T., & Stüve, O. (2018). Emerging drugs for primary progressive multiple sclerosis. *Expert opinion on emerging drugs*, 23(2), 97-110. <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1463370>.
- [123] Prosperini, L., Mancinelli, C. R., Solaro, C. M., Nociti, V., Haggiag, S., Cordioli, C., De Giglio, L., De Rossi, N., Galgani, S., Rasia, S., Ruggieri, S., Tortorella, C., Capra, R., Mirabella, M., & Gasperini, C. (2020). Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(3), 994-1004. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00847-0>.
- [124] Casanova, B., Quintanilla-Bordás, C., & Gascón, F. (2022). Escalation vs. Early Intense Therapy in Multiple Sclerosis. *Journal of personalized medicine*, 12(1), 119. <https://doi.org/10.3390/jpm12010119>.
- [125] Newsome, S. D., Binns, C., Kaunzner, U. W., Morgan, S., & Halper, J. (2023). No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurology and therapy*, 12(6), 1909-1935. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00549-7>.
- [126] Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B. A. C., Fox, R. J., Giovannoni, G., Gold, R., Vermersch, P., Arnold, D. L., Arnould, S., Scherz, T., Wolf, C., Wallström, E., Dahlke, F., & EXPAND Clinical Investigators (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)*, 391(10127), 1263-1273. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6).
- [127] Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., de Seze, J., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Sauter, A., Masterman, D.,

- Fontoura, P., Belachew, S., Garren, H., Mairon, N., ... ORATORIO Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 376(3), 209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>.
- [128] Freedman M. S. (2014). Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- α therapy. *European journal of neurology*, 21(3), 377-e20. <https://doi.org/10.1111/ene.12299>.
- [129] Prosperini, L., Ruggieri, S., Haggiag, S., Tortorella, C., Pozzilli, C., & Gasperini, C. (2021). Prognostic Accuracy of NEDA-3 in Long-term Outcomes of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 8(6), e1059. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001059>.
- [130] Río, J., Castelló, J., Rovira, A., Tintoré, M., Sastre-Garriga, J., Horga, A., Nos, C., Comabella, M., Aymerich, X., & Montalbán, X. (2009). Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(7), 848-853. <https://doi.org/10.1177/1352458509104591>.
- [131] Nickerson, M., & Marrie, R. A. (2013). The multiple sclerosis relapse experience: patient-reported outcomes from the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) Registry. *BMC neurology*, 13, 119. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-119>.
- [132] Barten, L. J., Allington, D. R., Procacci, K. A., & Rivey, M. P. (2010). New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug design, development and therapy*, 4, 343-366. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S9331>.
- [133] DMKG study group (2003). Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 250(5), 542-545. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1032-1>.
- [134] Schwid, S. R., Covington, M., Segal, B. M., & Goodman, A. D. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *Journal of rehabilitation research and development*, 39(2), 211-224.
- [135] Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C., & Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 260(2), 351-367. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>.
- [136] Wilski, M., & Tasiemski, T. (2016). Illness perception, treatment beliefs, self-esteem, and self-efficacy as correlates of self-management in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 133(5), 338-345. <https://doi.org/10.1111/ane.12465>.
- [137] Assouad, R., Louapre, C., Tourbah, A., Papeix, C., Galanaud, D., Lubetzki, C., & Stankoff, B. (2014). Clinical and MRI characterization of MS patients with a pure and severe cognitive onset. *Clinical neurology and neurosurgery*, 126, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.08.018>.
- [138] Mistri, D., Cacciaguerra, L., Valsasina, P., Pagani, E., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2023). Cognitive function in primary and secondary progressive multiple sclerosis: A multiparametric magnetic resonance imaging study. *European journal of neurology*, 30(9), 2801-2810. <https://doi.org/10.1111/ene.15900>.
- [139] Allanson, J., Bass, C., & Wade, D. T. (2002). Characteristics of patients with persistent severe disability and medically unexplained neurological symptoms: a pilot study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 73(3), 307-309. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.307>.
- [140] Fundació Esclerosi Múltiple. (2024). <https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple/investigacion-esclerosis-multiple/>.
- [141] Instituto de Salud Carlos III. (s.f.). <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/BIOBANCOS/Paginas/RegistroNacionalBiobancos.aspx>.
- [142] Liu, A., Pollard, K. (2015). Biobanking for Personalized Medicine. In: Karimi-Busheri, F. (eds) *Biobanking in the 21st Century. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 864. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20579-3_5.
- [143] Plebani M. (2006). Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 44(6), 750-759. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.123>.
- [144] Annaratone, L., De Palma, G., Bonizzi, G., Sapino, A., Botti, G., Berrino, E., Mannelli, C., Arcella, P., Di Martino, S., Steffan, A., Daidone, M. G., Canzonieri, V., Parodi, B., Paradiso, A. V., Barberis, M., Marchiò, C., & Alleanza Contro il Cancro (ACC) Pathology and Biobanking Working Group (2021). Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 479(2), 233-246. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03151-0>.
- [145] Instituto de Salud Carlos III. (s.f.). <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Paginas/Otras-convocatorias.aspx>.
- [146] Peng, J., Jury, E. C., Dönnies, P., & Ciurtin, C. (2021). Machine Learning Techniques for Personalised Medicine Approaches in Immune-Mediated Chronic Inflammatory Diseases: Applications and Challenges. *Frontiers in pharmacology*, 12, 720694. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.720694>.
- [147] Vrenken, H., Jenkinson, M., Pham, D. L., Guttman, C. R. G., Pareto, D., Paardekooper, M., de Sitter, A., Rocca, M. A., Wotschel, V., Cardoso, M. J., Barkhof, F., & MAGNIMS Study Group (2021). Opportunities for Understanding

- MS Mechanisms and Progression With MRI Using Large-Scale Data Sharing and Artificial Intelligence. *Neurology*, 97(21), 989-999. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012884>.
- [148] Hauser S. L. (2020). Progress in Multiple Sclerosis Research: An Example of Bedside to Bench. *JAMA*, 324(9), 841-842. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1522>.
- [149] Ministerio de Sanidad. (s.f.). Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. <https://www.sanidad.gob.es/areas/carteraServicios/home.htm>.
- [150] NICE guideline NG220. (2022). Multiple sclerosis in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>.
- [151] Ministerio de Sanidad. (s.f.). Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad. <https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/abordajeCronicidad/home.htm>.
- [152] London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun. (NICE Guideline, No. 220.). Evidence reviews for coordination of care: the role of MS nurse specialists and other healthcare professionals: Multiple sclerosis in adults: management: Evidence review B. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585276/>.
- [153] Servicio Madrileño de Salud-DGAP. (2013). Atención integral a las personas cuidadoras de pacientes dependientes. https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/chas/atenci-n_a_la_persona_cuidadora_protocolo_completo.pdf.
- [154] NICE guideline NG150. (2020). Supporting adult carers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng150>.
- [155] Ministerio de Sanidad. (s.f.). Estrategia en Cuidados paliativos. <https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/cuidadosPaliativos/home.htm>.
- [156] Ministerio de Sanidad. (s.f.). Recuperado 1 de julio de 2024. Relación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud designados para la atención o realización de las patologías o procedimientos que se indican. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/ListaCSURact.pdf>.
- [157] Esclerosis Múltiple España (EME). (2020). RECENT-DEM: Percepción de las personas recién diagnosticadas de Esclerosis Múltiple y sus familiares sobre sus necesidades de atención sociosanitaria. Informe de resultados. https://www.esclerosismultiple.com/wp-content/uploads/2020/06/Informe_RECENT-DEM.pdf.
- [158] Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM). (2009). La esclerosis múltiple. Una mirada sociosanitaria. Hacia una información de calidad sobre la EM: Indicadores, análisis y propuestas de actuación. <https://www.esclerosismultiple.com/publicaciones/pdfs/2010/EM%20Una%20mirada%20socio%20sanitaria.pdf>.
- [159] M. Roig, G. Hidalgo y S. Fernández. (2019). Diagnóstico Esclerosis Múltiple. Pautas de abordaje para profesionales del ámbito sociosanitario. <https://www.esclerosismultiple.com/wp-content/uploads/2020/06/DEM-manual.pdf>.
- [160] Ayuso G. I. (2014). Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes [Multiple sclerosis: socioeconomic effects and impact on quality of life]. *Medicina clínica*, 143 Suppl 3, 7-12. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30003-8).
- [161] Esclerosis Múltiple España. (s.f.). ¿Qué es la Esclerosis Múltiple?. <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/>.
- [162] Moral E, Campos F. Impacto Sociosanitario de la Esclerosis Múltiple en España: Cambios en la percepción del paciente en la última década. Póster presentado en el congreso SEN 2019. 49AIII.
- [163] Esclerosis Múltiple España. EMDATA. (2022). Ansiedad y depresión en Esclerosis Múltiple. <https://emdata.esclerosismultiple.com/datos-oficiales-de-esclerosis-multiple-en-espana/ansiedad-depresion/>.
- [164] Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Izquierdo, G., Sánchez-Solís, O., Pérez-Miranda, J., Casado, M. A., & Asociación Española de Esclerosis Múltiple (2006). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*, 7 Suppl 2, S65-S74. <https://doi.org/10.1007/s10198-006-0381-y>.
- [165] Oreja-Guevara, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Eriksson, J., & European Multiple Sclerosis Platform (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(2_suppl), 166-178. <https://doi.org/10.1177/1352458517708672>.
- [166] Esclerosis Múltiple España. EMDATA. (2022). Situación laboral y Esclerosis Múltiple. <https://emdata.esclerosismultiple.com/datos-oficiales-de-esclerosis-multiple-en-espana/situacion-laboral/>.
- [167] Fantoni-Quinton, S., Kwiatkowski, A., Vermersch, P., Roux, B., Hautecoeur, P., & Leroyer, A. (2016). Impact of multiple sclerosis on employment and use of job-retention strategies: The situation in France in 2015. *Journal of rehabilitation medicine*, 48(6), 535-540. <https://doi.org/10.2340/16501977-2093>.
- [168] Plataforma de Organizaciones de Pacientes y Malta Health Network. (2023). La gestión de personas con enfermedad crónica en el entorno laboral. Guía para empresas y empleadores. https://www.plataformadepacientes.org/sites/default/files/guia_laboral_enfermedad_cronica_es.pdf.

- [169] MS International Federation. (2021). Seven principles to improve quality of life. Seven principles for quality of life based on the insights and experience of people affected by MS. <https://www.msif.org/living-with-ms/whatinfluences-quality-of-life/seven-principles-to-improve-quality-of-life/>.
- [170] Ministerio de Sanidad. (2023). Evaluación de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Informe de resultados. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Informe_resultados_ACCESIBLE.pdf.
- [171] Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Fredrikson, S., & Jönsson, B. (2006). Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(8), 918-926. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090365>.
- [172] Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J., Gannedahl, M., Eriksson, J., MSCOI Study Group, & European Multiple Sclerosis Platform (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), 1123-1136. <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>.
- [173] Fernández, O., Calleja-Hernández, M. A., Meca-Lallana, J., Oreja-Guevara, C., Polanco, A., & Pérez-Alcántara, F. (2017). Estimate of the cost of multiple sclerosis in Spain by literature review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 17(4), 321-333. <https://doi.org/10.1080/1473716720171358617>.
- [174] Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado* núm. 274 (2002).
- [175] Real Decreto 124/2007, de 2 de febrero, por el que se regula el Registro nacional de instrucciones previas y el correspondiente fichero automatizado de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado* núm. 40 (2007).
- [176] Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. *Boletín Oficial del Estado* núm. 72 (2021).
- [177] Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado* núm. 307 (2015).
- [178] Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W. A., Tourtellotte, W. W., & Willmon, T. L. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122, 552-568. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>.
- [179] Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13(3), 227-231. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>.
- [180] McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 50(1), 121-127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>.
- [181] Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*, 58(6), 840-846. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>.
- [182] 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. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
- [183] Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 372(9648), 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7).
- [184] Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet. Neurology*, 11(2), 157-169. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70274-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70274-5).
- [185] Gherlano, R., Ciccarelli, O., Barkhof, F., De Stefano, N., Enzinger, C., Filippi, M., Hofer, M., Paul, F., Preziosa, P., Rovira, A., DeLuca, G. C., Kappos, L., Yousry, T., Fazekas, F., Frederiksen, J., Gasperini, C., Sastre-Garriga, J., Evangelou, N., Palace, J., & MAGNIMS study group (2018). The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature reviews. Neurology*, 14(4), 199-213. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.14>.
- [186] Wattjes, M. P., Ciccarelli, O., Reich, D. S., Banwell, B., de Stefano, N., Enzinger, C., Fazekas, F., Filippi, M., Frederiksen, J., Gasperini, C., Hachemi, Y., Kappos, L., Li, D. K. B., Mankad, K., Montalban, X., Newsome, S. D., Oh, J., Palace, J., Rocca, M. A., Sastre-Garriga, J., ... North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group (2021). 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 20(8), 653-670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8).
- [187] Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B. L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J. J. G., Paul, F., Reich, D. S., Toosy, A. T., Traboulsee, A., Wattjes, M. P., Yousry, T. A., Gass, A., Lubetzki, C., Weinshenker, B. G., & Rocca, M.

- A. (2019). Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain: a journal of neurology*, 142(7), 1858-1875. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>.
- [188] Villar, L. M., Sádaba, M. C., Roldán, E., Masjuan, J., González-Forqué, P., Villarrubia, N., Espiño, M., García-Trujillo, J. A., Bootello, A., & Alvarez-Cermeño, J. C. (2005). Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *The Journal of clinical investigation*, 115(1), 187-194. <https://doi.org/10.1172/JCI22833>.
- [189] Villar, L. M., Masterman, T., Casanova, B., Gómez-Rial, J., Espiño, M., Sádaba, M. C., González-Forqué, P., Coret, F., & Alvarez-Cermeño, J. C. (2009). CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 211(1-2), 101-104. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.03.003>.
- [190] Filippini, G., Comi, G. C., Cosi, V., Bevilacqua, L., Ferrarini, M., Martinelli, V., Bergamaschi, R., Filippi, M., Citterio, A., & D'Incerti, L. (1994). Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 241(3), 132-137. <https://doi.org/10.1007/BF00868339>.
- [191] Brownlee, W. J., Miskiel, K. A., Tur, C., Barkhof, F., Miller, D. H., & Ciccarelli, O. (2018). Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology*, 91(12), e1130-e1134. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006207>.
- [192] Vidal-Jordana, A., Rovira, A., Arrambide, G., Otero-Romero, S., Río, J., Comabella, M., Nos, C., Castelló, J., Galán, I., Cabello, S., Moncho, D., Rahnema, K., Thonon, V., Rodríguez-Acevedo, B., Zabalza, A., Midaglia, L., Auger, C., Sastre-Garriga, J., Montalban, X., & Tintoré, M. (2021). Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology*, 96(4), e482-e490. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011339>.
- [193] Petzold, A., de Boer, J. F., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A., Calabresi, P. A., & Polman, C. (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 9(9), 921-932. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X).
- [194] Petzold, A., Balcer, L. J., Calabresi, P. A., Costello, F., Frohman, T. C., Frohman, E. M., Martinez-Lapiscina, E. H., Green, A. J., Kardon, R., Outteryck, O., Paul, F., Schippling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L. J., & ERN-EYE IMSVISUAL (2017). Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 16(10), 797-812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8).
- [195] Saidha, S., Al-Louzi, O., Ratchford, J. N., Bhargava, P., Oh, J., Newsome, S. D., Prince, J. L., Pham, D., Roy, S., van Zijl, P., Balcer, L. J., Frohman, E. M., Reich, D. S., Crainiceanu, C., & Calabresi, P. A. (2015). Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Annals of neurology*, 78(5), 801-813. <https://doi.org/10.1002/ana.24487>.
- [196] Martinez-Lapiscina, E. H., Arnow, S., Wilson, J. A., Saidha, S., Preiningerova, J. L., Oberwahrenbrock, T., Brandt, A. U., Pablo, L. E., Guerrieri, S., Gonzalez, I., Outteryck, O., Mueller, A. K., Albrecht, P., Chan, W., Lukas, S., Balk, L. J., Fraser, C., Frederiksen, J. L., Resto, J., Frohman, T., ... IMSVISUAL consortium (2016). Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet. Neurology*, 15(6), 574-584. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00068-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00068-5).
- [197] van der Vurst de Vries, R. M., Mescheriakova, J. Y., Wong, Y. Y. M., Runia, T. F., Jafari, N., Samijn, J. P., de Beukelaar, J. W. K., Wokke, B. H. A., Siepmann, T. A. M., & Hintzen, R. Q. (2018). Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurology*, 75(11), 1392-1398. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2160>.
- [198] Dixon, C., & Robertson, D. (2018). To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 18(5), 355-357. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1464392>.
- [199] Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800-805. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>.
- [200] Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., Keegan, B. M., Donlon, S., Hua, leH., Vidal-Jordana, A., Montalban, X., Rovira, A., Tintoré, M., Amato, M. P., Brochet, B., de Seze, J., Brassat, D., Vermersch, P., De Stefano, N., Sormani, M. P., ... Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP) (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>.
- [201] Zimek, D., Miklusova, M., & Mares, J. (2023). Overview of the Current Pathophysiology of Fatigue in Multiple Sclerosis, Its Diagnosis and Treatment Options - Review Article. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 19, 2485-2497. <https://doi.org/10.2147/NDT.S429862>.
- [202] Goodman, A. D., Brown, T. R., Krupp, L. B., Schapiro, R. T., Schwid, S. R., Cohen, R., Marinucci, L. N., Blight, A. R., & Fampridine MS-F203 Investigators (2009). Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 373(9665), 732-738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60442-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60442-6).

- [203] Vecchio, M., Chiaramonte, R., & DI Benedetto, P. (2022). Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 58(3), 387-396. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07217-3>.
- [204] Chisari, C. G., Sgarlata, E., Arena, S., D'Amico, E., Toscano, S., & Patti, F. (2020). An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 21(18), 2249-2263. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1757649>.
- [205] Oreja-Guevara, C., Montalban, X., de Andrés, C., Casanova-Estruch, B., Muñoz-García, D., García, I., Fernández, Ó., & Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (2013). Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple [Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología]. *Revista de Neurología*, 57(8), 359-373.
- [206] Caminero, A., & Bartolomé, M. (2011). Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 309(1-2), 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.015>.
- [207] Wilkins A. (2017). Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 8, 312. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00312>.
- [208] Penner, I. K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., & Calabrese, P. (2009). The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(12), 1509-1517. <https://doi.org/10.1177/1352458509348519>.
- [209] Goh, H. T., Stewart, J., & Becker, K. (2024). Validating the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC) in chronic stroke. *NeuroRehabilitation*, 54(2), 275-285. <https://doi.org/10.3233/NRE-230189>.
- [210] Grothe, M., Gross, S., Süße, M., Strauss, S., & Penner, I. K. (2022). The Seasonal Fluctuation of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 13, 900792. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.900792>.
- [211] Hassanzadeh, M., Banitaba, S. M., & Azizi, S. (2023). Validation of Persian Multiple Sclerosis quality of life-29 (P-MSQOL-29) questionnaire. *Acta neurologica Belgica*, 123(6), 2201-2211. <https://doi.org/10.1007/s13760-023-02222-0>.
- [212] Baker, G., Nair, K. P. S., Baster, K., Rosato, R., & Solari, A. (2019). Reliability and acceptability of the Multiple Sclerosis Quality of Life-29 questionnaire in an English-speaking cohort. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(11), 1539-1542. <https://doi.org/10.1177/1352458518776583>.
- [213] Neto, L. O., Ruiz, J. A., & Gromisch, E. S. (2024). Perceived health- related quality of life in persons with multiple sclerosis with and without a vascular comorbidity. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 33(2), 573-581. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03546-3>.

8. Anexos

Anexo I. Diagnóstico

No se dispone de ningún marcador biológico o test específico que permita hacer un diagnóstico de la enfermedad con total seguridad; por tanto, este se ha establecido en base al cumplimiento de una serie de ‘criterios diagnósticos’ que se han desarrollado y modificado a lo largo de los años según han ido surgiendo nuevas evidencias que han permitido mejorar los previos.

Desde los primeros criterios diagnósticos de Schumacher en 1965 [178], se han desarrollado otras 5 versiones más de criterios diagnósticos (Poser 1983 [179], McDonald 2001 [180], McDonald 2005 [181], McDonald 2010 [182], McDonald 2017 [71]) y están a punto de salir los nuevos criterios que estarán vigentes durante los próximos años. Estos últimos se han expuesto ya en distintos congresos, pero aún no están publicados, motivo por el cual nos referiremos a los criterios de 2017 [71].

La aplicación de dichos criterios diagnósticos debe hacerse ante un cuadro clínico **típico y sugestivo** de esta enfermedad, lo que se ha llamado **síndrome clínico aislado (SCA)**, para los casos de las formas RR de la enfermedad. Aunque los síntomas clínicos de la enfermedad van a depender de la localización de la lesión, existen patrones de afectación y conjuntos de síntomas/signos que se dan con más frecuencia, siendo éstos los relacionados con la afectación inflamatoria y desmielinizante del nervio óptico, la médula espinal y las estructuras de fosa posterior (tronco del encéfalo y cerebelo). El SCA es la primera manifestación clínica de la enfermedad (primer brote) y se comporta como un episodio transitorio de disfunción neurológica, para cuyo diagnóstico o sospecha diagnóstica nos basamos sobre todo en una detallada anamnesis [183] [184]; pueden darse otras presentaciones más infrecuentes (crisis epilépticas, otro tipo de síntomas paroxísticos, síntomas cognitivos, etc.) lo que complica el diagnóstico diferencial y en estos casos, la aplicación de los criterios diagnósticos, o no puede hacerse o debe hacerse con especial cautela (*vide infra*). La presentación de un SCA requiere siempre la exclusión de todas aquellas causas que den síntomas o signos similares correspondientes a procesos nosológicos diferentes, es decir, realizar un exhaustivo **diagnóstico diferencial**; excluidos estos diagnósticos diferenciales, para hacer el diagnóstico de EM, se debe demostrar la existencia de **diseminación en el espacio y diseminación en el tiempo** [71] [178] [179] [180] [181] [182]. La diseminación en espacio requiere demostrar que existen al menos dos áreas del SNC afectadas por un proceso inflamatorio-desmielinizante dentro de las siguientes localizaciones: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial y medular. La diseminación en tiempo requiere demostrar que se han producido al menos dos eventos desmielinizantes en distintos momentos temporales, separados entre sí al menos un mes libre de la aparición de nuevos síntomas o empeoramiento marcado de alguno de los existentes.

Además de una detallada anamnesis, una serie de pruebas paraclínicas o hallazgos de laboratorio nos ayudarán a confirmar el diagnóstico permitiéndonos demostrar la diseminación en tiempo y espacio de las lesiones desmielinizantes:

- 1) **RM cerebral y medular.** Es la técnica más sensible para detectar lesiones desmielinizantes sugestivas y típicas de esta enfermedad [185] [186] [187]. En **secuencias potenciadas en T2**, las lesiones desmielinizantes se comportan como hiperinten-

sas y son múltiples, de tamaño relativamente pequeño, morfología redondeada u ovoidea y repartidas en general por todo el neuroeje; con la evolución de la enfermedad, estas lesiones pueden hacerse confluentes y aumentar de tamaño. En ocasiones las lesiones de EM pueden ser de gran tamaño (superior a 2 cm); a este tipo de lesiones se les llama ‘tumefactivas’. Las lesiones tienen predisposición a localizarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular, el cuerpo calloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial y los cordones posteriores de la médula espinal, constituyendo éstas las regiones típicas que permitirán el diagnóstico de EM. En secuencias potenciadas en T1 tras administración de contraste, la captación de contraste indica la existencia de un daño inflamatorio agudo, por extravasación del material de contraste (gadolinio) hacia el tejido cerebral, consecuencia de la ruptura de la BHE. La captación de contraste dura, generalmente, 3-4 semanas, y se resuelve dejando una cicatriz permanente visible en secuencias T2 de RM. La captación de contraste desaparece con el uso de corticoides, hasta 2-3 meses tras su suspensión.

- 2) **Estudio del LCR mediante punción lumbar.** No suele haber células en el LCR o éstas se presentan en número inferior a 50 células/microlitro, generalmente de tipo mononuclear. Asimismo, el estudio bioquímico del LCR es normal (no existe aumento de proteínas, ni hipoglucorraquia). En el 95% de los pacientes, en cambio, se detectan unas proteínas llamadas bandas oligoclonales de tipo IgG, que son la consecuencia de la síntesis intratecal de inmunoglobulinas y sugestivas de un proceso inflamatorio autoinmune dentro del SNC. La técnica más precisa para su detección es el isoelectroenfoque, técnica de difícil interpretación y que es sustituida, en algunos centros, por una tinción inmuno-específica, cuya sensibilidad es menor y por tanto subóptima. Es necesario demostrar que el patrón de bandas sea de tipo oligoclonal, es decir, presentes en el LCR, pero ausentes en suero, y que haya, al menos, dos o más bandas de IgG en el LCR. A pesar de ser una técnica muy sensible y por tanto con alto valor predictivo negativo (evita falsos diagnósticos positivos), su especificidad es limitada, puesto que también están presentes en otras enfermedades neurológicas. En un 30% de pacientes aproximadamente, además de las BOC de tipo IgG, se pueden detectar BOC de tipo IgM; la presencia de este tipo de bandas, si son lipidoespecíficas, parece que puede relacionarse con un curso más agresivo de la enfermedad, y mayor actividad inflamatoria [188] [189].
- 3) **Potenciales evocados (PE).** Permiten estudiar la velocidad de conducción de determinadas vías nerviosas sensitivas dentro del SNC (vía visual, auditiva y somatosensorial). Son de especial utilidad los PE visuales, pues la vía visual está típicamente afectada en muchos pacientes con esta enfermedad. Los PE en esta enfermedad, cuando están alterados, muestran retraso en la latencia de las ondas características de cada registro, sin afectación de su morfología, lo que traduce un patrón de afectación desmielinizante (en contra del patrón axonal) [190]. Esta técnica permite detectar afectación subclínica de la vía óptica, lo que puede permitir un diagnóstico más precoz de la enfermedad en casos de SCA [191] [192].
- 4) **Tomografía de coherencia óptica.** Técnica simple, no invasiva, que permite obtener imágenes de la retina y con ello medir el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (que se mide en la papila donde se sitúa la cabeza del nervio óptico) y de la capa de células ganglionares (que se mide junto con la capa plexiforme interna).

Esta técnica no solo detecta una lesión aguda en el nervio óptico, en el contexto del daño axonal producido durante un brote de neuritis óptica, sino también lesiones previas, como consecuencia de neuritis ópticas pasadas [193] [194]; detecta, por tanto, daño axonal difuso dentro del SNC. Estudios longitudinales, utilizando esta técnica, han visto que el grosor de ambas capas correlaciona con los procesos neurodegenerativos de esta enfermedad, con el grado de atrofia cerebral [195] y con la discapacidad en pacientes con formas RR [196]. Además, esta técnica, junto con los PE visuales y la RM del nervio óptico, permiten detectar afectación de la vía óptica.

- 5) Los exámenes de sangre.** Permiten descartar enfermedades que puedan dar síntomas clínicos o hallazgos de neuroimagen o de LCR similares a los de la EM; es decir, ayudan en el diagnóstico diferencial.

Con la evolución de los criterios diagnósticos, la demostración de diseminación en tiempo y espacio ha pasado de estar basada en hallazgos puramente clínicos (necesidad de que el paciente presenta al menos dos brotes que sugieran afectación de dos áreas distintas del SNC) a estar respaldada por los estudios paraclínicos que se acaban de comentar, especialmente la RM, que permite aumentar la sensibilidad para la detección de lesiones desmielinizantes dentro del SNC, clínicas o subclínicas. Desde la introducción de los hallazgos de RM en los criterios diagnósticos de McDonald 2001 [180], nuevas evidencias han modificado la forma de evidenciar diseminación en tiempo y espacio, lo que ha permitido aumentar la sensibilidad diagnóstica de los criterios sin menoscabar la especificidad; ello ha permitido hacer un diagnóstico lo más precoz posible sin aumentar el número de falsos positivos, es decir, simplificar el diagnóstico diferencial [197].

En los criterios diagnósticos de McDonald 2017, se hace una diferenciación entre el diagnóstico de diseminación en tiempo y espacio para las formas RR y las formas progresivas de inicio (figura 16).

Figura 16. Criterios diagnósticos de McDonald 2017

Criterios diagnósticos de EMRR ¹	
Presentación clínica	Criterios adicionales necesarios
≥ 2 brotes ² ; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un brote en el pasado ³	Ninguno ⁴
≥ 2 brotes ² ; evidencia clínica objetiva de ≥ 1 lesión	DIS demostrada por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM ⁵
Un brote ² ; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	DIT demostrada por la presencia de un nuevo brote o por RM ⁶ o demostración de BOC en LCR ⁷
Un brote ² ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	DIS demostrada por la presencia de un nuevo brote en una topografía diferente o por RM ⁸ Y DIT demostrada por la presencia de un nuevo brote o por RM ⁶ o demostración de BOC en LCR ⁷
Criterios diagnósticos de EMPP ¹	
Demostración de progresión de la discapacidad durante 1 año (determinado de forma retrospectiva o prospectiva) y al menos 2 de los siguientes criterios:	
1. Presencia de al menos 1 lesión hiperintensa en secuencias T2 en al menos un área característica de EM: cortico-yuxtacortical, periventricular o infratentorial	
2. Presencia de al menos 2 lesiones ⁴ medulares en secuencias T2.	
3. Presencia de BOC en LCR.	
¹ Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Si se sospecha EM por la manifestación clínica pero no se cumplen los criterios de McDonald 2017, el diagnóstico es de posible EM. Si se produce otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no será de EM.	
² Se define brote como un episodio clínico monofásico con síntomas reportados por el paciente acompañados de hallazgos objetivos típicos de EM, que traducen una afectación focal o multifocal del SNC, que se instaura de forma aguda o subaguda y tiene una duración de más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección.	
³ La evidencia histórica razonable de un brote previo, en ausencia de hallazgos objetivos, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característicos de EM, no obstante, se requiere que al menos un brote esté respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia clínica objetiva se recomienda precaución.	
⁴ No se requiere demostración adicional de DIS y DIT. No obstante, a no ser que no sea posible o estuviera contraindicado, se debería obtener una RM cerebral en todos los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de EM. Además, se debería considerar realizar también una RM medular o un análisis de LCR en pacientes con datos objetivos insuficientes (clínicos o radiológicos) o con manifestaciones atípicas. Si los resultados de estas pruebas son negativos se debe tener precaución y antes de diagnosticar de EM se tendrían que considerar diagnósticos alternativos.	
⁵ DIS según se ha definido.	
⁶ DIT según se ha definido.	
⁷ La presencia de BOC no demuestran DIT por sí mismas, pero pueden substituir el requisito de demostrarlo.	
Fuente: Adaptado de Thompson AJ, et al. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2): 162-73.	
Fuente: Tintoré Subirana M. y Vidal Jordana A. Criterios diagnósticos. En [68].	

Formas de EMRR. La *diseminación en espacio* tras la presencia de un SCA requiere la detección de al menos una lesión típica de EM en al menos 2 de 4 áreas del SNC: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial y medular [71]. La *diseminación en tiempo* requiere que, tras un SCA se demuestre una de dos: la presencia simultánea de lesiones que captan y que no captan contraste en una misma RM o el desarrollo de al menos una nueva lesión (que realza o no con contraste) en una RM realizada en cualquier momento tras la previa con la que se está comparando. Por otro lado, la presencia de BOC en el LCR también permite diagnosticar diseminación en tiempo, incluso sin la presencia de los hallazgos de RM que acabamos de mencionar.

Formas de EMPP. La *diseminación en espacio* requiere que se detecte, al menos, una lesión típica de EM en al menos una de las siguientes regiones cerebrales: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial, más la presencia de al menos dos lesiones en la médula espinal y/o la presencia de BOC. Para la *diseminación en tiempo* es necesario que se haya documentado, retrospectiva o prospectivamente, una progresión de la discapacidad con independencia de la presencia de brotes durante un mínimo de 12 meses.

La incorrecta aplicación de estos criterios diagnósticos con la intención de establecer un diagnóstico diferencial entre EM y otras enfermedades con comportamiento clínico y/o radiológico similar, puede dar lugar a muchos diagnósticos erróneos, pues la aplicación de los mismos solo debe hacerse en aquellos pacientes que tienen un SCA típico para determinar si tienen riesgo elevado de un segundo brote, lo que concluiría en un diagnóstico clínico de EM [198], puesto que fueron estudiados para este fin.

La detección incidental de lesiones en RM que cumplen los criterios de diseminación en espacio o incluso de diseminación en tiempo, en ausencia de clínica compatible (en forma de brotes o de progresión) es lo que hoy en día se conoce como síndrome radiológico aislado [199]. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar síntomas en los años siguientes, por lo que requieren una valoración evolutiva [200].

Anexo II. Tratamiento

Bases para el tratamiento de la EM

El tratamiento de la EM se basa en tres pilares básicos: por un lado, el tratamiento de los brotes; el tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático.

Tratamiento del brote clínico de la enfermedad

Se realiza a través de la administración de metilprednisolona intravenosa 1g durante 5 días, o equivalentes por vía parenteral u oral, o bien mediante plasmaféresis en casos de mala respuesta a los corticoides.

Tratamiento modificador de la enfermedad

El tratamiento debe realizarse valorando la actividad de la enfermedad en cada paciente en concreto, así como los factores pronósticos, que son muchos y muy variados (clínicos, radiológicos y biológicos). Es importante siempre considerar la relación riesgo-beneficio de los fármacos, así como factores relacionados con la conveniencia y situaciones específicas de cada paciente en cada momento evolutivo (deseo gestacional, presencia de otras comorbilidades, etc.).

Tratamiento sintomático de la enfermedad

Las terapias sintomáticas están encaminadas a mejorar o proporcionar alivio ante los distintos síntomas que los pacientes van desarrollando, como consecuencia de secuelas de brotes o acúmulo progresivo de síntomas que conducen a discapacidad.

Los **tratamientos aplicados en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM** (Tabla 2) y los **tratamientos sintomáticos** (Tabla 3) se detallan a continuación.

Tabla 2. Tratamientos en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM				
Fármaco	Dosis	Administración	Reacciones adversas más relevantes	
			Menores	Mayores
Acetato de Glatiramero	20 mg/día o 40 mg 3 veces/semana	Subcutánea	Reacciones en el lugar de la inyección y reacción vasodilatadora postinyección	Lipoatrofia necrosis cutánea anafilaxia
Interferon-beta 1b	0,25 mg cada 2 días	Subcutánea	Síntomas parecidos a los de la gripe, dolor de cabeza, transaminitis, depresión	Ideación suicida, anafilaxia, lesión hepática, empeoramiento de condiciones reumatológicas,
Interferon beta 1a	22 mg o 44 mg 3 veces/semana o 30 µg 1 vez/semana	Subcutánea o intramuscular	Síntomas parecidos a los de la gripe, dolor de cabeza, transaminitis, depresión, reacciones en el lugar de la inyección	insuficiencia cardíaca congestiva, discrasias sanguíneas,
Interferon beta 1a pergilado	125 µg cada 14 días	Subcutánea		convulsiones, hepatitis autoinmune

Tabla 2. Tratamientos en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM.
Elaboración propia. (Continuación)

Fármaco	Dosis	Administración	Reacciones adversas más relevantes	
			Menores	Mayores
Teriflunomida	14 mg 1 vez/día	Oral	Efectos secundarios gastrointestinales, náuseas, caída del cabello	Transaminitis, teratogenicidad (hombres y mujeres), tuberculosis latente, neuropatía, hipertensión
Dimetilfuramato	<i>Dosis de titulación:</i> 120 mg 2 veces/día × 7 días <i>Dosis de mantenimiento:</i> 240 mg 2 veces/día	Oral	Flushing, síntomas gastrointestinales	Transaminitis, linfopenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Diromixelfumarato	<i>Dosis de titulación:</i> 231 mg 2 veces/día × 7 días <i>Dosis de mantenimiento:</i> 462 mg 2 veces/día	Oral		
Fingolimod	0,50 1 comprimido/día	Oral	Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos > 200), transaminitis, infecciones, dolor de cabeza	Bradicardia, bloqueo cardíaco, hipertensión, riesgo de infecciones (herpética, leucoencefalopatía multifocal progresiva, meningitis por Cryptococcus), linfopenia (recuento absoluto de linfocitos < 200), edema macular, cáncer de piel, vía aérea reactiva
Siponimod	<i>Dosis de ajuste de mantenimiento 2 mg/día</i> (ajuste a los 5 días): 0,25 mg los días 1 y 2; 0,5 mg el día 3; 0,75 mg el día 4; 1,25 mg el día 5. <i>Dosis de ajuste de mantenimiento 1 mg/día</i> (ajuste a los 4 días): 0,25 mg los días 1 y 2; 0,5 mg el día 3; 0,75 mg el día 4. <i>Dosis de mantenimiento:</i> 1 ó 2 mg una vez/día dependiendo del genotipo CYP2C9	Oral	Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos > 200), transaminitis, infecciones, cefalea	Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos < 200), bradicardia y bradiarritmia al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión, reactivación del VZV, leucoencefalopatía multifocal progresiva

Tabla 2. Tratamientos en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM.
Elaboración propia. (Continuación)

Fármaco	Dosis	Administración	Reacciones adversas más relevantes	
			Menores	Mayores
Ozanimod	<i>Ajuste de dosis</i> (diariamente): 0,23 mg los días 1 a 4; 0,46 mg los días 5 a 7; 0,92 mg los días 8 y posteriormente <i>Dosis de mantenimiento:</i> 0,92 mg una vez al día	Oral		Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos < 200), bradicardia y bradiarritmia al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión, reactivación del VZV, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Ponesimod	<i>Ajuste de dosis</i> (diariamente): 2 mg los días 1 a 2; 3 mg los días 3 a 4; 4 mg los días 5 a 6; 5 mg el día 7; 6 mg el día 8; 7 mg el día 9; 8 mg el día 10; 9 mg el día 11; 10 mg días 12-14 <i>Dosis de mantenimiento:</i> 20 mg una vez/día a partir del día 15	Oral	Linfopenia (recuento absoluto de linfocitos > 200), transaminitis, infecciones (nasofaringitis, URI), dolor de cabeza	
Natalizumab	300 mg cada 4 semanas	Intravenosa	Reacciones relacionadas con la perfusión, dolores de cabeza, dolor en las articulaciones, fatiga, fenómeno de desaparición del efecto	Leucoencefalopatía multifocal progresiva, infecciones, herpes zóster, insuficiencia hepática
Rituximab	<i>Dosis inicial</i> 500 mg IV <i>Dosis de mantenimiento</i> 500 mg cada 6 meses	Intravenosa		Reacciones graves relacionadas con la perfusión, reactivación del VHB, infecciones graves o recurrentes
Ocrelizumab	<i>Dosis inicial:</i> 300 mg IV seguidos de 300 mg IV 2 semanas después de la dosis inicial <i>Dosis de mantenimiento:</i> 600 mg IV cada 6 meses	Intravenosa	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones leves (URI/ITU)	
Ofatumumab	<i>Dosis inicial:</i> 20 mg administrados en las semanas 0, 1 y 2 <i>Posología posterior:</i> 20 mg administrados mensualmente, a partir de la semana 4	Subcutánea	Reacciones relacionadas con la inyección, reacciones locales en el lugar de la inyección, reducción de inmunoglobulinas, infecciones leves, cefalea	Infecciones recurrentes o graves, reactivación del VHB

Tabla 2. Tratamientos en la reducción del riesgo de nuevos eventos y en la progresión en EM.
Elaboración propia. (Continuación)

Fármaco	Dosis	Administración	Reacciones adversas más relevantes	
			Menores	Mayores
Alemtuzumab	<i>Primer ciclo:</i> 12 mg IV al día × 5 días <i>Segundo ciclo:</i> 12 mg IV al día × 3 días, 12 meses desde el primer ciclo <i>Tercer ciclo</i> (según necesidad): 12 mg IV al día × 3 días cuando sea apropiado según el curso de la enfermedad	Intravenosa	Reacciones relacionadas con la perfusión	Enfermedad autoinmune secundaria (disfunción tiroidea, PTI, síndrome de Goodpasture, hepatitis), linfopenia, infecciones (HSV, VZV, Listeria), síndrome coronario agudo, linfohistiocitosis hemofagocítica, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos e isquémicos, neoplasias malignas, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Cladribina	Dosis acumulada de 3,5 mg/kg dividido en dos ciclos de tratamiento (1,75 mg/kg por ciclo de tratamiento); cada ciclo de tratamiento se divide en dos ciclos de tratamiento durante 2 años	Oral	Cefalea, fatiga	Toxicidad hepática, toxicidad hematológica, linfopenia, infecciones, riesgo de reactivación del virus de varicela-zoster, riesgo de neoplasia, riesgo de teratogenicidad, enfermedad de injerto contra huésped
Trasplante autólogo de medula ósea Técnica específica realizada en centros entrenados		Junto a la administración de citostáticos	Efectos adversos importantes	
Fármacos inmunosupresores		Actualmente uso muy limitado		

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Tratamientos sintomáticos en EM.

Síntoma	Pacientes con el síntoma (%)	Tratamientos
Fatiga [201]	96%	Tratar aspectos relacionados con fatiga (alteraciones del ánimo, dolor, alteraciones del sueño, etc.) <i>Amantadina</i> (100-200 mg/día, vo) <i>Modafinilo</i> (100-400 mg/día, vo) Antidepresivos ISRS Derivados anfetamínicos (menos evidencia) Fisioterapia (adaptación al esfuerzo)
Alteración de la marcha	75%	Tratar aspectos que la causan: fatiga, debilidad, trastornos de sensibilidad, espasticidad, ataxia, etc. Fisioterapia y ejercicio terapéutico <i>Fampyra</i> 10 mg cada 12 horas, en ayunas [202]
Síntomas urinarios [91] [203]	70-80%	Vejiga hiperrefléxica: <i>Anticolinérgicos</i> vo (<i>tolterodina</i> 4 mg/día; <i>oxibutinina</i> 5-20 mg/día; <i>solifenacina</i> 5 mg/día; <i>fesoterodina</i> , etc.) <i>Agonistas beta-adrenérgicos</i> vo (<i>mirabegron</i> 50 mg/día) <i>Desmopresina</i> Cannabinoides (pulverización oral) Toxina botulínica infiltrada localmente Fisioterapia de suelo pélvico Fisioterapia (neuromodulación tib posterior) Vejiga hiporrefléxica: Bloqueantes alfa1 adrenérgicos vo (<i>tamsulosina</i> 0,4 mg/día) Autocateterismos vesicales intermitentes Sondaje vesical permanente Fisioterapia de suelo pélvico Disinergia vesico-esfinteriana: <i>Tamsulosina</i> <i>Baclofeno</i> <i>Anticolinérgicos</i> Autocateterismos intermitentes Fisioterapia de suelo pélvico
Disfunción intestinal	70%	Dieta rica en fibra Productos que ablandan las heces <i>Loperamida</i> Fisioterapia de suelo pélvico
Disfunción sexual	75%	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 vo (<i>sildenafil</i> 25-100 mg; <i>varденаfilo</i> 5-20 mg; <i>tadalafilo</i> 5-20 mg) Cremas de estrógenos para aplicación vaginal <i>Bupropion</i> (puede mejorar el deseo sexual) Fisioterapia de suelo pélvico

Tabla 3. Tratamientos sintomáticos en EM. (Continuación)

Síntoma	Pacientes con el síntoma (%)	Tratamientos
Dolor [204]	Frecuencia variable según la entidad (dolor neuropático en extremidades, neuropatía trigeminal, signo de Lhermitte, espasmos dolorosos, etc.)	Neuromoduladores <i>Gabapentina</i> vo 900-3600 mg/día <i>Pregabalina</i> vo 300-600 mg/día <i>Lamotrigina</i> vo 200-400 mg (menos evidencia) <i>Carmamacepina</i> 200-1200 mg (elección en neuralgia trigeminal) <i>Levetiracetam</i> , <i>Topiramato</i> Antidepresivos <i>Duloxetina</i> vo 60-120 mg/día Tricíclicos (<i>amitriptilina</i> , <i>nortriptilina</i>): 10-75 mg/día Toxina botulínica (dosis según músculo inyectado) Cannabinoides (1-12 puff/día) Relajantes musculares (<i>tizanidina</i> , <i>baclofeno</i>) Opioides Neuromodulación central y periférica
Espasticidad [205]	80%	Relajantes musculares de acción central <i>Baclofeno</i> vo 15-75 mg/día <i>Tizanidina</i> 2-4 mg/día <i>Gabapentina</i> <i>Diazepam</i> <i>Dantroleno</i> Cannabinoides: THC/CBD 1-12 puff/día Toxina botulínica local Baclofeno intratecal Fisioterapia y ejercicio terapéutico
Alteraciones del sueño [206]	– Insomnio 50% – Síndrome de piernas inquietas 20% – SAOS 21%	Evaluar posibles causas asociadas Benzodiacepinas/Antidepresivos/Melatonina Agonistas dopaminérgicos vo/ <i>Clonazepam</i> / <i>Gabapentina</i> CPAP
Ataxia y temblor [207]		<i>Propranolol</i> <i>Primidona</i> , <i>gabapentina</i> , <i>levetiracetam</i> , <i>topiramato</i> <i>Diazepam</i> y <i>clonazepam</i> <i>Isoniazida</i> Fisioterapia y ejercicio terapéutico
Depresión		Antidepresivos (<i>bupropion</i> si fatiga asociada; <i>mirtazapina</i> sin insomnio asociado, Inhibidores duales (<i>duloxetina</i> , <i>venlafaxina</i> , <i>desvenlafaxina</i>), ISRS Corriente directa transcraneal y estimulación magnética transcraneal

Fuente: Elaboración propia A.B. Caminero. (Abreviaturas: ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SAS: síndrome de apnea del sueño; vo: vía oral; THC: tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea).

Anexo III. Líneas prioritarias de investigación en EM

- Datos epidemiológicos de la enfermedad a lo largo de todo el territorio nacional y sus variaciones a lo largo del tiempo (estadística aplicada).
- Causas y factores de riesgo generales o específicos, genéticos o ambientales, que influyen en el desarrollo de la enfermedad o en la resistencia a la misma, en su agresividad y/o en resultados terapéuticos. Detección de sujetos en riesgo. Estudios de asociación genética.
- Identificación de subgrupos clínico-biológicos que permitan avanzar hacia una personalización de los cuidados y la terapéutica.
- Mecanismos neurobiológicos de la EM.
- Marcadores biológicos (diagnóstico, pronóstico, respuesta terapéutica).
- Estrategias (farmacológicas y no farmacológicas) destinadas a modificar el curso de la enfermedad, prevenir discapacidad y progresión y producir mejoras en calidad de vida a nivel personal, familiar, laboral y social.
- Efectos a largo plazo de los distintos DMT, en discapacidad, en progresión, en calidad de vida, así como en efectos secundarios y mortalidad por distintas causas.
- EMP.
- Nuevas dianas terapéuticas.
- Desarrollo de técnicas de IA y aprendizaje automático para el análisis de imagen y predictores pronósticos, por evaluación de grandes masas de datos anonimizados, con su posterior difusión libre y gratuita a los centros asistenciales.
- Cuidados y rehabilitación física, cognitiva, funcional y ocupacional. Favorecer la investigación traslacional en Neurorrehabilitación.
- Efectos de la EM a nivel familiar (cuidadores informales), en cuidadores profesionales, a nivel laboral y social.
- Intervención psico-social, mejora de la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

Anexo IV. Organización de los Dispositivos Asistenciales de EM

Introducción

En la actualidad, la introducción masiva de la RM, la determinación de biomarcadores en LCR y suero y la actualización permanente de los criterios diagnósticos, ha facilitado la detección y el diagnóstico precoz de una EM. Siguen existiendo casos de difícil diagnóstico, en los que la consideración de ‘banderas rojas’ presentes en estos pacientes (clínicas, epidemiológicas, radiológicas, etc.), un amplio escrutinio de otras alternativas y un seguimiento estrecho ayudan a alcanzar el diagnóstico definitivo certero. Por ello, hoy en día el diagnóstico puede ser realizado en consultas generales de neurología.

La creación de **Dispositivos Asistenciales de EM**, viene motivada por:

- La monitorización de tratamientos inmunosupresores.
- La necesidad de identificar de forma precoz los fracasos terapéuticos.
- El tratamiento de los síntomas.
- El tratamiento de las secuelas neurológicas.
- La integración laboral y social.
- El apoyo a los familiares y cuidadores en general.

La complejidad terapéutica de la EM será la que guíe la organización de los Dispositivos.

El modelo propuesto entraña dos niveles asistenciales:

- Dispositivo Asistencial de EM (descrito más abajo).
- Hospital de Referencia de la C. A. donde se lleven a cabo los procedimientos y cuidados definidos de mayor complejidad: Trasplante de Médula Ósea, terapia Celular, tratamiento de la espasticidad grave, tratamiento del dolor, así como aquellos procedimientos que por necesidades estructurales no se puedan hacer en el primer nivel.

Modelo dinámico de los Dispositivos Asistenciales de EM

La complejidad, heterogeneidad y variabilidad de la enfermedad a lo largo de su curso evolutivo, así como las necesidades cambiantes de los pacientes en cuanto a terapias y cuidados sanitarios, han hecho que sean muchos los profesionales que deban involucrarse para conseguir una atención integral del paciente con EM.

Situando al paciente en el centro de la atención y atendiendo a sus necesidades terapéuticas y de cuidados, se propone una organización dinámica de los dispositivos, con las siguientes características:

El Dispositivo Asistencial de EM debe formar parte del Servicio de Neurología.

Las recomendaciones propuestas para la organización de los dispositivos asistenciales deben entenderse como una base común, adaptable a las necesidades, características or-

ganizativas, volumen de pacientes y forma de gestión de los recursos de cada Comunidad Autónoma, respetando su autonomía en la planificación sanitaria.

1. Recursos específicos

1.1. Recursos humanos

El número de especialidades involucradas dependerá del nivel asistencial en que se encuentre un paciente; de forma ideal, estos Dispositivos pueden estar en Hospitales de segundo nivel y los Hospitales de Referencia solo serían necesarios para intervenciones específicas.

- Neurólogos: un mínimo de 2 neurólogos con especial dedicación de la jornada laboral a EM.
- Enfermera Gestora de casos con el objetivo de garantizar la continuidad del Plan asistencial, favoreciendo la coordinación de los procesos diagnósticos y terapéuticos y gestionando la continuidad de la atención entre los distintos ámbitos asistenciales.
- Enfermeras/os necesarias para la atención y cuidados de pacientes/familiares/cuidadores.
- Administrativo (al menos a tiempo parcial).
- Profesionales relacionados con experiencia en las demandas asistenciales de estos pacientes: oftalmólogos, urólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, radiólogos, psicólogos, inmunólogos (cuando estén disponibles en los hospitales), neurofisiólogos, farmacéuticos hospitalarios, pediatras, ginecólogos, psiquiatras, matronas, logopedas, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, etc.

Formación básica de los miembros del equipo

- Tiempo de experiencia de neurólogos en EM: al menos 2 años.
Se debe integrar al **Equipo de Atención Primaria (EAP)** en sesiones (telemáticas o presenciales) con una cadencia pactada. El Dispositivo debe tener identificado el Centro de Salud de referencia, así como el médico de familia asignado a cada paciente, y tendrán establecido un protocolo de coordinación.

1.2. Equipamiento específico

- Espacios físicos adecuados adaptados.
- Hospital de día.
- Disponibilidad de RM mínimo de 1,5 T.
- Disponibilidad de aparato de OCT (Tomografía de Coherencia Óptica).
- Disponibilidad de estudios neurofisiológicos.
- Disponibilidad de estudios bioquímicos LCR y sangre.
- Disponibilidad de estudios neuroinmunológicos.
- Disponibilidad de estudios cognitivos.
- Sala de fisioterapia con equipación para la atención de pacientes neurológicos.
- Base de datos o registro de pacientes adecuado a la legislación vigente.

2. Experiencia

2.3. Actividad

- o Número de pacientes calculados para un promedio de 2 días de consulta a la semana: 600-700 pacientes al año (estimación de 20-30 pacientes nuevos anuales, una media de 90 minutos de consulta inicial).

Asegurar el bagaje profesional del Dispositivo de EM y su implantación y disponibilidad en el mayor número de hospitales. Se debe asegurar la formación continuada de los profesionales implicados en la atención de estos pacientes.

- o **Actuaciones clínicas:** escalas estandarizadas para asegurar la calidad del Dispositivo de EM:
 - Escalas específicas de fatiga [208] [209] [210].
 - Escala de calidad de vida [211] [212] [213].
 - Escala de discapacidad (EDSS) [50].

- o Disponibilidad de **protocolos** para situaciones particulares:
Como mínimo:

Protocolos de administración de fármacos (sobre todo para los anticuerpos monoclonales) y su monitorización periódica.

Protocolos de seguimiento y monitorización ajustados al fármaco que recibe el paciente.

Protocolos de espasticidad.

Protocolos de tratamiento del dolor.

Otros.

2.4. Investigación, formación y docencia

2.5. Agenda programada de Sesiones propias

Abordaje de la Esclerosis Múltiple es una herramienta clave para orientar una atención sanitaria y social más equitativa, eficiente y centrada en las personas afectadas por esta compleja enfermedad neurodegenerativa. Elaborado por el Ministerio de Sanidad en colaboración con expertos clínicos, sociedades científicas, asociaciones de pacientes y representantes institucionales, este documento actualiza el conocimiento disponible y propone criterios comunes para un abordaje integral en todas las comunidades autónomas. Basado en evidencia científica y consenso multidisciplinar, el texto recorre desde la definición, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, hasta los aspectos sociales, organizativos y éticos más relevantes. Este abordaje estratégico apuesta por una atención coordinada y personalizada, poniendo en el centro al paciente, su familia y su entorno, y reafirma el compromiso del Sistema Nacional de Salud con la calidad, la equidad y la innovación.

