

## XVI Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2023 (II)

Óscar Fernández, Xavier Montalbán, Eduardo Agüera, Yolanda Aladro, Ana Alonso, Rafael Arroyo, Luis Brieva, Carmen Calles, Lucienne Costa-Frossard, Sara Eichau, José M. García-Domínguez, Miguel Á. Hernández, Lamberto Landete, Miguel Llana, Sara Llufríu, José E. Meca-Lallana, Virginia Meca-Lallana, Ester Moral, José M. Prieto, Lluís Ramió-Torrentà, Nieves Téllez, Lucía Romero-Pinel, Andreu Vilaseca, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

**Resumen.** Los días 20 y 21 de octubre se celebró en Sevilla la XVI edición de la reunión Post-ECTRIMS, en la que neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) resumieron las principales novedades presentadas en el congreso del ECTRIMS 2023, celebrado en Milán del 11 al 13 de octubre. El objetivo de este artículo es sintetizar las ponencias que tuvieron lugar en la reunión Post-ECTRIMS en un artículo desglosado en dos partes. En esta segunda parte se abordan la salud de la mujer y del paciente mayor con EM, las nuevas tendencias en el tratamiento del deterioro cognitivo, con especial mención a la meditación, la neuroeducación y la rehabilitación cognitiva, y se introduce el concepto de fatigabilidad, poco utilizado en la EM. El papel clave de la digitalización y la inteligencia artificial en un futuro teóricamente cercano es objeto de debate, junto con las expectativas que pueden ofrecer. Se repasa la investigación más reciente sobre los distintos algoritmos de tratamiento, y su eficacia y seguridad en el manejo de la enfermedad. Por último, se exponen los datos más relevantes sobre la cladribina y el evobrutinib, y se presentan las futuras estrategias terapéuticas actualmente en investigación.

**Palabras clave.** Algoritmo terapéutico. ECTRIMS. Esclerosis múltiple. Fatigabilidad. Inteligencia artificial. Post-ECTRIMS.

### Introducción

Los días 20 y 21 de octubre de 2023 se celebró en Sevilla la XVI edición de la reunión Post-ECTRIMS. Un año más, algunos de los neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) más relevantes de España presentaron un resumen de las principales novedades del congreso ECTRIMS celebrado en Milán del 11 al 13 de octubre.

Este artículo (parte II) se centra en el contenido más novedoso sobre salud de la mujer y del paciente mayor con EM, síntomas de deterioro cognitivo y fatigabilidad, digitalización e inteligencia artificial, eficacia y seguridad de los algoritmos de tratamiento, y futuras estrategias terapéuticas.

### Salud de la mujer y cuidado del paciente adulto mayor con esclerosis múltiple

#### Salud de la mujer

La salud de la mujer, especialmente el embarazo y la lactancia, es un tema recurrente en ECTRIMS.

La EM es más frecuente entre las mujeres y tanto sus necesidades sanitarias como de investigación deben estar al día.

En los últimos años, el desarrollo de estudios observacionales ha sufrido un incremento espectacular, con más de 200 estudios publicados, aunque por el momento pocos ensayos clínicos incluyen el embarazo. Los resultados de estos estudios son claros en concluir que no hay una estrategia terapéutica preventiva eficaz de los brotes en el posparto, más allá de lograr la estabilidad de la enfermedad antes de la concepción.

Si la EM está activa, la lactancia materna puede disminuir el riesgo de brotes en el posparto, pero en menor medida que reiniciar el tratamiento modificador de la enfermedad (TME) poco después del parto [1], que es la recomendación actual. Los efectos duraderos de los fármacos anti-CD20 y cladribina antes del embarazo pueden proporcionar un control eficaz de la enfermedad sin exponer al bebé. Por tanto, si se planifica con antelación, no debería verse afectado el tratamiento de la EM, porque existen soluciones. Es más, un estudio basado en la implementación de un protocolo de aten-

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga (Ó. Fernández). Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA) (Ó. Fernández). Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología (A. Alonso). Hospital Universitario Regional de Málaga-Universidad de Málaga, Málaga (Ó. Fernández). CEMCAT. Hospital Universitari Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona (X. Montalbán, A. Vilaseca). Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple. Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS. Barcelona (S. Llufríu). Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía. Córdoba (E. Agüera). Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Y. Aladro). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirónsalud (R. Arroyo). CSUR de Esclerosis Múltiple. Hospital Universitario Ramón y Cajal (L. Costa-Frossard). Hospital Universitario Gregorio Marañón (J.M. García-Domínguez). Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid (V. Meca-Lallana). Hospital Universitari Arnau de Vilanova-Universitat de Lleida. Lleida (L. Brieva). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca (C. Calles). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (S. Eichau). Servicio de Neurología. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (M.Á. Hernández). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (L. Landete). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Miguel Llana). Unidad de Neuroinmunología Clínica



y CSUR Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca) (J.E. Meca-Lallana). Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple. Universidad Católica San Antonio (UCAM). Murcia (J.E. Meca-Lallana). Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario Moisés Broggi. Sant Joan Despí (E. Moral). Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Santiago de Compostela (J.M. Prieto). Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple Territorial de Girona (UNIEMTG). Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (L. Ramió-Torrentà). Hospital Santa Caterina (L. Ramió-Torrentà). Grup Neurodegeneració i Neuroinflamació. IDIBGI (L. Ramió-Torrentà). Departamento de Ciencias Médicas. Universitat de Girona. Girona (L. Ramió-Torrentà). Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid (N. Téllez). Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (L. Romero-Pinel). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, España (A. Rodríguez-Antigüedad).

#### Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández.  
Departamento de Farmacología.  
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Avenida de Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

#### E-mail:

oscar.fernandez.sspa@gmail.com

#### Contribución de los autores:

Todos los autores del Grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración de este artículo.

#### Agradecimientos:

Los autores quisieran mostrar su agradecimiento a Isabel Caballero y Laura Prieto del Val de Evidenze Health España, SLU, por los servicios de redacción médica prestados en la realización del artículo.

#### Financiación:

La elaboración de este artículo ha sido financiada por Merck.

#### Aceptado tras revisión externa:

31.05.24.

#### Conflicto de intereses:

Ó.F. ha recibido honorarios como consultor en consejos asesores y como moderador o conferenciante en reuniones. Ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering; Merck, Teva, Novartis, Actelion, Ammirall, Genzyme, Roche, Allergan, Orizon, Araclon y Ala Diagnostics.

ción personalizada por obstetras ha demostrado el impacto positivo de la discusión proactiva y el tratamiento de la EM antes de la concepción en los resultados de actividad clínica y radiológica posparto [2]. Como novedades, cabe destacar que, por primera vez, se demuestra que la fecundación *in vitro* no incrementa el riesgo de brotes en el posparto [3-5], que la excreción de ofatumumab a la leche materna es mínima [6] y que existe una tasa acelerada de atrofia cerebral de la sustancia gris tras la menopausia [7,8].

### Cuidado del adulto mayor con esclerosis múltiple

El papel de la edad en el curso clínico de la enfermedad es indiscutible [9]. El componente inflamatorio de la EM se reduce con la edad, cuando empiezan a predominar los procesos neurodegenerativos y la EM de inicio tardío ralentiza la evolución a una forma progresiva. Esto, junto con un mayor riesgo de infecciones agudas en los adultos mayores, ha suscitado preocupación sobre el beneficio de los TME en este grupo de edad. Según los ponentes, conocer la verdadera edad biológica del paciente ayudaría a evitar planes de tratamiento inadecuados. Tres formas de hacerlo, aunque poco aplicables en la práctica clínica, serían medir la longitud de los telómeros, ya que su acortamiento se ha relacionado con un mayor grado de discapacidad [10], el nivel de metilación del ADN, que está aumentado en pacientes con EM, y la reserva ovárica en mujeres, que también se relaciona con la discapacidad [11]. Un método más sencillo sería utilizar el índice de edad biológica *National Health and Nutrition Examination Survey*, basado en parámetros pulmonares, circulatorios, metabólicos, renales, hepáticos, inmunológicos e inflamatorios.

El mayor riesgo de comorbilidad y de hospitalización con la edad [12] puede traducirse en mayores riesgos del tratamiento. Cuanto mayor es el paciente, mayor es el riesgo de seroconversión de anticuerpos anti-JVC y de desarrollar una forma agresiva de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Hasta ahora, sólo se disponía de datos observacionales limitados sobre la reactivación de la actividad inflamatoria tras el cese de algunos TME; por ello, son importantes los resultados del ensayo clínico DISCOMS, que, aunque no logra demostrar la no inferioridad entre la continuación y la interrupción del tratamiento, muestra una tendencia favorable hacia la continuación del TME en los adultos mayores de 55 años [13]. Un problema recurrente sigue siendo que los ensayos clínicos apliquen límites de edad y restricciones a la comorbilidad.

### Nuevas tendencias en el tratamiento del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple

La rehabilitación de la memoria es beneficiosa para los pacientes con EM a corto y medio plazo [14], pero la eficacia con los enfoques de tratamiento farmacológico no convence, de ahí que se estén investigando estrategias alternativas. La meditación, como método terapéutico, no se relaciona directamente con la cognición, aunque parece que su práctica regular ayuda a controlar situaciones de estrés, puede mejorar la memoria e influir en la estructura cerebral, y aumentar el volumen del hipocampo y reducir el volumen de la amígdala. También parece afectar a la biología de los telómeros y al envejecimiento celular [15,16].

La neuroeducación es un concepto más moderno que busca mitigar la 'angustia' del paciente. Se trata de una intervención didáctica que facilita la comprensión de los procesos neurológicos que subyacen al funcionamiento mental. Un estudio reciente nuestra que la combinación de la neuroeducación con sesiones de meditación basada en *mindfulness* tiene efectos significativos en la autopercepción de los déficits cognitivos, la fatiga cognitiva, la autoeficacia, el estrés y el afrontamiento [17], pero a nivel de cognición sólo muestra efectos en la memoria de trabajo visuoespacial.

Los beneficios de la rehabilitación cognitiva parecen más evidentes, como lo demuestran la resonancia magnética funcional [18] y una plasticidad cerebral mejorada [19,20]. Estas mejoras derivadas del entrenamiento cognitivo pueden verse, sin embargo, limitadas por la heterogeneidad en la respuesta. Un estudio ha investigado la eficacia de un programa de entrenamiento cognitivo informatizado y las características asociadas con una respuesta satisfactoria al entrenamiento [21]. De forma inesperada, no se observó una mejora significativa en la atención después de la intervención y sólo una modesta mejora inmediata en la memoria de trabajo. No hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas entre pacientes respondedores y no respondedores, ni en el rendimiento cognitivo basal ni en la cantidad de atrofia y daño microestructural. Sin embargo, los pacientes respondedores mostraron una baja conectividad funcional entre la red por defecto y la red ventral, que es alta en los no respondedores. Este modelo predijo con exactitud el 81,8% de los no respondedores y el 54,5% de los respondedores. Son datos importantes para la traslación a la práctica clínica de la resonancia magnética funcional.

## Fatigabilidad en personas con esclerosis múltiple

La fatigabilidad es un concepto poco utilizado en la EM y es difícil distinguirla de la fatiga subjetiva más habitual. Se refiere a una disminución objetiva del rendimiento de una tarea con el paso del tiempo, que puede afectar al aspecto motor, cognitivo y psicosocial, y este último es más complejo de valorar.

La fatigabilidad motora o cognitiva puede deberse a factores periféricos (por ejemplo, pérdida de fuerza muscular o disminución de la función contráctil) o factores centrales (atrofia cerebral o alteración de la conectividad funcional). La fatiga subjetiva puede ser consecuencia de una disfunción hipotalámica o un deterioro de la regulación central de la actividad física, o bien de medicamentos, sueño deficiente, estado de ánimo, motivación o depresión, que son en sí mismos factores de riesgo de fatiga [22,23].

Existen pruebas neuropsicológicas, como el test de símbolos y dígitos, el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) o la tarea *N-back*, para medir la fatigabilidad cognitiva, pero únicamente la administración de la prueba más exigente PASAT-2 (prueba de dos segundos) ha conseguido demostrar diferencias en comparación con los controles sanos. Parece que la medida de la fatigabilidad cognitiva requiere pruebas lo suficientemente exigentes para reflejar la complejidad de las situaciones de la vida real. En ensayos clínicos, fampridina no ha conseguido demostrar una mejora de la fatigabilidad cognitiva medida por el PASAT, pero la estimulación magnética transcraneal parece mejorar el tiempo de reacción [24].

La fatigabilidad motora es distinta de la debilidad muscular y no se relaciona con la sensación de fatiga ni con la fatiga cognitiva. Puede medirse a nivel de la función corporal (por ejemplo, disminución de la fuerza de agarre) y al caminar (reducción de la velocidad o cambios en el patrón de la marcha). La disminución de más del 30% en la contracción isométrica sostenida durante 30 segundos en un dinamómetro indica fatigabilidad motora [25]. La incapacidad de superar o incluso alcanzar la velocidad de la marcha inicial en la prueba de marcha de seis minutos indica fatigabilidad al caminar [26,27]. En la actualidad se están validando umbrales de cambio en las características de la marcha (asimetría, ritmo y control postural) que ayuden a distinguir entre pacientes con EM y personas sanas.

Los pacientes con EM refieren habitualmente dificultades mientras realizan una doble tarea, debido a una interferencia cognitivo-motora. El esfuerzo motor sostenido que a una persona con EM le exige

una tarea automática como caminar se asocia con una reducción en la activación de las redes atencionales. La realización simultánea de la prueba de marcha de seis minutos y una tarea atencional evidencian alteraciones en el tiempo de reacción y parámetros de marcha en pacientes con discapacidad moderada o grave.

## Inteligencia artificial en el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la enfermedad

El abordaje de la inteligencia artificial resulta esencial por su potencial para acelerar y mejorar la práctica clínica. Por ejemplo, la aplicación de un modelo de aprendizaje profundo convolucional ha logrado una tasa de detección del 76% de lesiones corticales y de la sustancia blanca, con un porcentaje de falsos positivos del 29% en comparación con el método de referencia de segmentación manual [28]. Igualmente, la aplicación de aprendizaje profundo sobre imágenes de resonancia magnética convencional mejora el diagnóstico de imitadores de EM, principalmente la neuromielitis óptica y la vasculitis, en comparación con la evaluación del neurorradiólogo [29]. El futuro cercano está en la adquisición de protocolos de imagen acelerados para reducir la dosis de gadolinio, y en la detección automatizada de nuevos biomarcadores de diagnóstico y pronóstico como lesiones con anillo paramagnético y el signo de la vena central. El proceso de evaluación del signo de la vena central en lesiones previamente segmentadas manualmente fue en torno a 600 veces más rápido aplicando el modelo de aprendizaje automático en comparación con la evaluación visual humana (cuatro segundos frente a 40 minutos) [30].

Razones regulatorias, administrativas, la incertidumbre del resultado y la interpretabilidad de los modelos dificultan la aplicación inmediata en la práctica clínica; de hecho, la principal reflexión fue que aún estamos muy lejos de poder utilizar algoritmos para predecir el pronóstico y monitorizar la enfermedad [31]. La EM presenta retos específicos en cuanto al desarrollo de un modelo predictivo debido a la mirada de resultados en términos de actividad y progresión de la enfermedad.

Se presenta un estudio interesante sobre el desarrollo de un modelo de aprendizaje profundo capaz de predecir el estado actual de la enfermedad, entrenado con datos clínicos longitudinales de 22.748 pacientes del registro sueco (SMSReg). Los datos muestran que el modelo identificó a pacientes con EM secundaria progresiva antes que el neurólogo

X.M. ha recibido honorarios por conferencias y gastos de viaje por su participación en reuniones científicas, ha sido miembro del comité directivo de ensayos clínicos o ha participado en consejos asesores de ensayos clínicos en los últimos años con Abbvie, Actelion, Alexion, Biogen, Bristol-Myers Squibb/Celgene, EMD Serono, Genzyme, Hoffmann-La Roche, Immunic, Janssen Pharmaceuticals, Medday, Merck, Mylan, Nervgen, Novartis, Sandoz, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceutical, TG Therapeutics, Excemed, MSIF y NMSS. E.A. ha recibido honorarios como ponente de Roche, Novartis, Merck, Sanofi y Biogen. Y.A. ha recibido financiación para proyectos de investigación o en forma de honorarios de conferencias, tutoría y asistencia para asistir a conferencias de Bayer, Biogen, Roche, Merck, Novartis, Almirall y Sanofi-Genzyme, Janssen y BMS. A.A. ha recibido honorarios como ponente o consultor por parte de Almirall, Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche y Sandoz. R.A. ha sido ponente en reuniones científicas o ha participado en *advisory boards* con Merck, Novartis, Roche, Janssen, BMS, Teva, Biogen y Sanofi. L.B. ha recibido financiación para proyectos de investigación de su grupo o en forma de honorarios por conferencias, tutorías y ayuda para asistencia a congresos por parte de Bayer, Teva, Celgene, Biogen, Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Almirall, Viatris, BMS y Janssen. C.C. ha recibido honorarios por participar como ponente en reuniones científicas o asesoría en *advisory boards* por parte de Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi, Teva. L.C.F. ha recibido honorarios por su participación en conferencias, servicios de consultoría, investigaciones clínicas y ayuda a desplazamientos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myer Squibb, Horizon, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme y Viatris. S.E. ha recibido honorarios por su participación en conferencias, servicios de consultoría de Biogen, Novartis, Merck, Bayer, Sanofi Genzyme, Roche, Janssen, Bristol-Meyers y Teva. J.M.G. ha recibido compensación como ponente, investigador o asesor de Biogen, Sanofi, Merck, Johnson& Johnson, Zenas Biopharma, Novartis, Almirall y Bristol-Myers-Squibb. M.A.H. ha recibido apoyo a la investigación, por consultoría y participación en conferencias de Biogen, Novartis, Roche, Merck, Janssen y Sanofi. L.L. declara haber recibido pagos por la participación en asesorías, actividades científicas y formativas de Almirall S.A., Bayer,

Biogen Idec S.L., Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Genzyme, Merck S.L., Novartis Pharmaceuticals, Ucb Pharma, Roche y Teva Neuroscience. M.L. declara haber recibido honorarios por su participación en asesorías, actividades científicas y eventos formativos de Almirall, Bayer, Biogen, BMS, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, UCB, Roche, Teva, Viatriis y Janssen. S.L. ha recibido honorarios por charlas científicas y ayudas para asistir a congresos por parte de Merck, Biogen, BMS, Roche, Jansen y Novartis. J.E.M.L. ha recibido honorarios por trabajos de consultoría, docencia o investigación, y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación de Alexion, Biogen Bristol-Meyers-Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz y Sanofi. V.M.L. ha recibido honorarios por conferencias, actividades científicas o para asistencia a congresos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme, Terumo y Teva. E.M. ha recibido honorarios como consultor en comités asesores, y como presidente o conferencista en reuniones y asistencia a congresos, y también ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Actelion, Almirall, Bayer, Biogen-Idec, Bristol Myers Squibb, Merck-Serono, Teva, Novartis, Roche y Sanofi-Genzyme. J.M.P. declara honorarios personales y consultorías, así como participaciones como ponente/moderador en reuniones y/o simposios de Bayer Pharmaceuticals, Biogen, Daiichi Sankyo, Genzyme Corporation, Janssen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, Sandoz, Teva, Roche, Almirall y Celgene. L.R.T. ha recibido honorarios por conferencias o consultoría, asistido a actividades científicas organizadas por Merck, Biogen, Novartis, Sanofi, Roche, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, Sandoz y Horizon, y participado en consejos asesores organizados por Sanofi, Merck, Roche, Biogen, Novartis y Bristol-Myers-Squibb. N.T. declara haber recibido honorarios por actividades de consultoría y asesoría y ponencias invitadas de Bayer Schering Pharma, Biogen Idec, MerckSerono, Novartis, Sanofi-Aventis, TevaPharmaceuticals, Roche Pharma y Bristol Myers Squibb. L.R.P. ha recibido honorarios o pagos por participar en asesorías o colaborar como consultor y en comunicaciones científicas y ha recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Roche, Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck, Genzyme, Sanofi, Bayer, Almirall, Horizon y Celgene. →

clínico en el 54,7% de los casos y coincidió con la evaluación del clínico en el 33,8%. El modelo también fue capaz de asignar correctamente el curso de la enfermedad a pacientes con la forma remitente-recurrente y EM secundaria progresiva desde el inicio del diagnóstico, con una precisión del 83,7 y el 92,6%, respectivamente [32].

## Salud digital en la esclerosis múltiple

### Desde la perspectiva del paciente

La iniciativa del proyecto global PROMS [33] es establecer prioridades en la aplicación de los resultados digitales comunicados por los pacientes, junto con las personas con EM. Han analizado las herramientas digitales disponibles en un catálogo de acceso público (<https://msda.emif-catalogue.eu/>), para que cualquier proveedor pueda contribuir. El objetivo es impulsar el uso de la salud digital para favorecer la atención personalizada centrada en el paciente y desarrollar un marco regulador para su implementación en la investigación y la práctica clínica. A pesar de las múltiples aplicaciones móviles, el problema sigue siendo la baja tasa de retención y compromiso en la utilización, incluso cuando son recomendadas por el médico. Como alternativas se está estudiando la dinámica de pulsación del teclado móvil y su relación con la actividad de la enfermedad y la situación clínica del paciente [34], y el uso de los dispositivos electrónicos en contacto con el cuerpo (*wearable systems*), que parecen correlacionar con la *Expanded Disability Status Scale* [35], la marcha o la progresión [36]. El principal problema de este flujo masivo de datos clínicos es su análisis eficiente en la práctica. La inteligencia artificial podría facilitar y ejemplo de ello es el proyecto europeo *CLinical impact through AI-assisted MS care* (CLAIMS), que, mediante la integración y análisis de datos demográficos, clínicos, de resonancia magnética, de potenciales evocados, de neurofilamentos, de tomografía de coherencia óptica y el uso de herramientas de salud digital pretende obtener una imagen de la EM de cada individuo lo más holística y detallada posible (<https://cordis.europa.eu/project/id/101112153>).

### Desde la perspectiva del clínico

El debate se centró en las herramientas digitales como respuesta/solución al desafío actual en la clínica de registros en papel, a menudo incompletos, poco tiempo por paciente y pocas visitas al año. La digitalización de medidas conocida como la eEDSS-

Neurostatus se está probando en ensayos clínicos [37,38]. Presenta la ventaja de ser un método estandarizado que permite un control de consistencia en tiempo real, aunque requiere entrenamiento, es de aplicación más lenta, tiene captación limitada de síntomas 'invisibles' y está muy centrada en el médico [37,38]. El uso de aplicaciones móviles en consulta permitiría una evaluación más frecuente y la captura de síntomas invisibles más centrada en el paciente, con el inconveniente del precio, la falta de estandarización y el sesgo de respuesta. Las principales barreras para su implementación en la práctica diaria incluyen la gestión eficiente de un gran volumen de información por parte del médico, la puesta en común de las distintas aplicaciones utilizadas por el paciente y, lo más importante, que el uso de estas aplicaciones hace que la enfermedad esté muy presente para el paciente en su día a día [39].

El modelo de salud tradicional ha cambiado con el desarrollo de tecnologías sanitarias digitales, pero debemos tener en cuenta que su uso óptimo requiere una retroalimentación con el paciente; es decir, el flujo de información bidireccional médico-paciente capacita al paciente y mejora la participación en su propio autocuidado. Así lo demuestra el modelo virtual del gemelo digital, que permite simulaciones y la toma de decisiones más efectivas al incorporar información sobre las perspectivas, las preferencias y las experiencias de los pacientes [40]. Además, la integración del modelo de atención digital basado en el itinerario del paciente (*patient journey*) en el marco del gemelo digital brinda una oportunidad única para establecer objetivos e hitos asistenciales, y apoyar la toma de decisiones compartida entre el equipo multidisciplinar involucrado y el paciente [41].

El futuro se dirige hacia un sistema sanitario guiado por los datos al que hemos de adaptarnos, pero es necesario establecer salvaguardas.

## Eficacia de los distintos algoritmos de tratamiento para la esclerosis múltiple

El hasta ahora convencional enfoque de escalado terapéutico ha venido dictado por las guías de la mayoría de las sociedades y autoridades regulatorias en la mayoría de los países. La principal razón es el mayor riesgo de toxicidad que conlleva el inicio de un tratamiento altamente eficaz. Sin embargo, la llegada al mercado de los tratamientos de alta eficacia y los datos recopilados de vida real arrojan evidencia de un mayor control de la enfermedad y mejores resultados de discapacidad con el uso precoz de estos

tratamientos [42]. De hecho, un gran estudio retrospectivo con más de 8.000 pacientes ha demostrado un efecto beneficioso del inicio de la terapia de alta eficacia en los dos primeros años del comienzo de la enfermedad en la reducción de la discapacidad tras 6-10 años [43]. En la misma línea, los datos del registro italiano en 4.878 pacientes confirman que un inicio temprano de la terapia de alta eficacia mejora los resultados clínicos a largo plazo minimizando la acumulación de daño neurológico [44].

Debido al efecto subóptimo sobre la progresión de algunas terapias y al empeoramiento latente de la enfermedad, se aconseja un enfoque proactivo en la intensificación de la terapia, en el que se ha de considerar la edad y los factores pronósticos al inicio del tratamiento, y en el que sin duda ayudarán los biomarcadores.

La edad es un factor limitante de la eficacia de los TME, incluidos los fármacos de mayor eficacia [45], y nuevos datos lo respaldan. Un estudio con 5.259 pacientes del registro italiano muestra que el beneficio de los fármacos de alta eficacia desaparece a partir de los 45 años, pero es posible que, a nivel individual, el inicio temprano con alta eficacia sea beneficioso [46]. También se observó que, en los pacientes mayores de 45 años, una exposición más prolongada a los TME, independientemente de su nivel de eficacia, reduce la acumulación de la discapacidad, confirmando de nuevo la importancia del inicio temprano del tratamiento.

El efecto de los TME en la EM de inicio tardío (a partir de 50 años) también fue objeto de debate, y se aboga por que estos pacientes sean igualmente considerados para el tratamiento, dada la similar probabilidad de respuesta en los dos primeros años, en comparación con la EM de inicio más temprano [47]. Los pacientes con EM de inicio tardío comienzan el tratamiento con un mayor grado de discapacidad y menos actividad clínica y radiológica, pero la prescripción de los TME y los resultados del tratamiento, incluyendo el estado de no evidencia de la actividad de la enfermedad-3, son comparables a los de los pacientes menores de 50 años [47].

## Seguridad de los distintos algoritmos de tratamiento para la esclerosis múltiple

### Tratamiento modificador de la enfermedad y riesgo de infección

La mayoría de los TME actúan modulando el sistema inmunitario, lo que aumenta la susceptibilidad del paciente a las infecciones. Los clínicos recono-

**Figura 1.** Posibles problemas de infección a largo plazo, y estrategias de control y mitigación del riesgo. anti-HBc: anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B; EID: dosificación a intervalos prolongados; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; RM: resonancia magnética; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus del herpes simple; VPH: virus del papiloma humano; VVZ: virus de la varicela-zóster.

Fármacos	Infección	Estrategias
Anti-CD20 Cladribina Alemtuzumab	VHB, VHC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (anti-HBs, anti-HBc, HBsAg, VHC)</li> <li>• Vacunación si seronegativos</li> <li>• Entecavir, tenofovir, lamivudina si seropositivos</li> </ul>
S1P Alemtuzumab	VPH	Seropositivos: vacunación
Todos	SARS-CoV2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vacunar antes del inicio</li> <li>• Vacunar 2-6 meses tras alemtuzumab, cladribina, anti-CD20</li> </ul>
S1P Alemtuzumab Cladribina	VVZ	Vacunar seronegativos
Alemtuzumab	VHS	Profilaxis aciclovir
Natalizumab	LMP	Anti-JC; RM/6 meses; EID

cen el reto que supone anticiparse y reconocer este riesgo para prevenirlo o minimizarlo, de ahí la importancia de adoptar estrategias de control y mitigación tanto en el diagnóstico como en el inicio de un nuevo TME (Fig. 1).

### Vacunación

Se habló de la necesidad de integrar la vacunación como parte del enfoque holístico del tratamiento del paciente y se repasaron distintas recomendaciones del primer consenso europeo de vacunación en EM [48], entre otra evidencia disponible para ayudar a guiar el mejor cuidado en cada caso (Fig. 2).

Además de las infecciones nuevas y oportunistas, puede haber reactivación de patógenos latentes o un empeoramiento de infecciones crónicas asintomáticas. Disponer del historial de enfermedades infecciosas con exámenes sanguíneos u otras exploraciones con el fin de descartarlas o tratarlas si están presentes ayudaría en el manejo durante el TME (Fig. 3).

### Secuenciación e inmunodepresión crónica

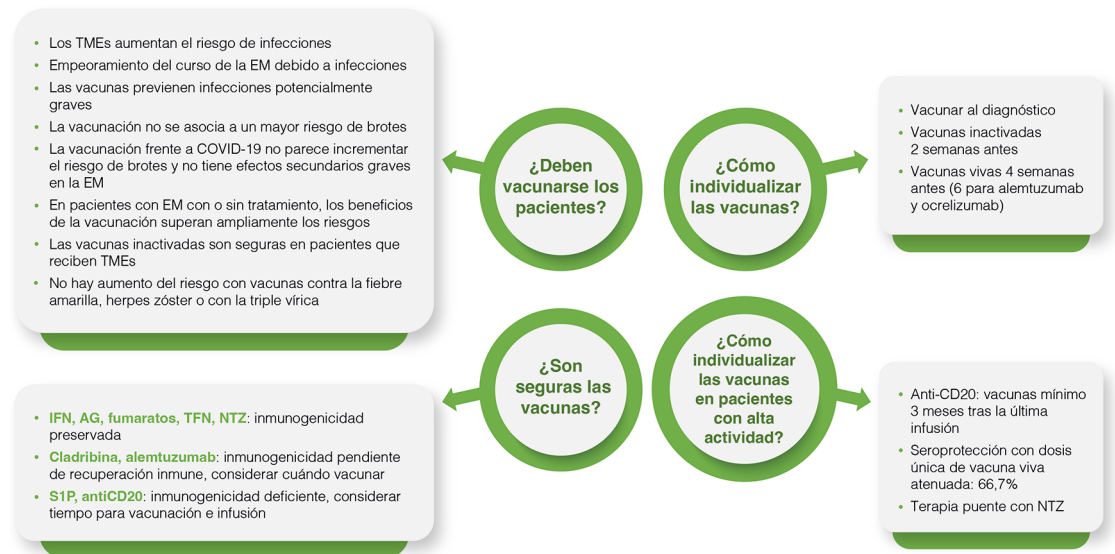
En otra línea, se habló del impacto de los fármacos en la secuenciación y en la inmunodepresión crónica, y de la importancia de tener en cuenta de qué fármaco vienen los pacientes. Como ejemplo, se menciona la menor eficacia de alemtuzumab o de

A.V. declara que ha recibido una beca Rio Hortega (CM22/00247) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). A.R.A. ha participado en grupos de trabajo y reuniones científicas y proyectos de investigación de Biogen, Janssen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, BMS, Sandoz y Roche.

**Cómo citar este artículo:** Fernández Ó, Montalbán X, Agüera E, Aladro Y, Alonso A, Arroyo R, et al. XVI Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2023 (II). Rev Neurol 2024; 79: 51-66. doi: 10.33588/rn.7902.2024174.

© 2024 Revista de Neurología

**Figura 2.** Prevención primaria: hacia una estrategia de prevención individualizada. AG: acetato de glatiramero; EM: esclerosis múltiple; IFN: interferones; NTZ: natalizumab; TFN: teriflunomida; TME: tratamiento modificador de la enfermedad [48-62].



ocrelizumab que se observa en pacientes que cambian desde fingolimod, posiblemente por la retención linfocitaria de este último. Sin embargo, la evidencia de la secuenciación de fármacos de alta eficacia es limitada, y son necesarios más estudios.

Respecto a la inmunodepresión crónica, se recordó que la hipogammaglobulinemia no sólo ocurre con los fármacos anti-CD20, que, aunque suele aparecer entre la segunda y la tercera décadas de vida, puede manifestarse en pacientes mayores de 50 años [63], incluso antes de iniciar el TME, que puede asociarse a infecciones graves, aunque responde bien a la reposición de inmunoglobulina intravenosa, y que el desescalado en estos pacientes podría ser una buena estrategia terapéutica.

Centrándonos en natalizumab, la opción de extender el intervalo de dosis en función de los títulos serológicos del fármaco se plantea como una posibilidad, según los resultados preliminares del estudio NEXT-MS. Es notable que el 96% de los pacientes tratados con dosis estándar de cuatro semanas presente una concentración del fármaco en sangre de 10 µg/mL, que puede mantenerse hasta siete semanas con la dosis extendida; sin embargo, no se observan diferencias en los niveles de neurofilamentos, anti-JVC y *Expanded Disability Status Scale*, aunque sí en brotes y actividad en la resonancia magnética [64]. Una gran noticia es la valida-

ción y la futura disponibilidad de una prueba genética para detectar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, que ayudará a prevenir futuros casos en pacientes en tratamiento con natalizumab o candidatos a recibir el fármaco. Se ha observado que en pacientes con EM portadores de las cuatro variantes genéticas validadas, el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva es 10 veces mayor [65].

### Discontinuación y desescalado

La discontinuación de los fármacos plataforma en pacientes con EM remitente-recurrente estable ( $\geq 5$  años sin brotes,  $< 3$  lesiones nuevas en  $T_2$  o  $< 2$  lesiones con realce de contraste) no ha demostrado los resultados esperados en el estudio DOT-MS y el ensayo se interrumpió de forma prematura. Los pacientes que discontinuaron el tratamiento mostraron un número de brotes y actividad en la resonancia magnética por encima del límite predefinido. La cuestión es si la presencia de dos brotes en los únicos seis pacientes que mostraron actividad inflamatoria es relevante desde el punto de vista clínico y si la edad de la población es generalizable [66]. El estudio STOP-I-SEP arrojará evidencia sobre la discontinuación en mayores de 50 años con la forma secundaria progresiva.

**Figura 3.** Manejo de infecciones latentes y crónicas en pacientes en tratamiento. EASL: European Association for the Study of the Liver; IAM: infarto agudo de miocardio; LCR: líquido cefalorraquídeo; NTZ: natalizumab; RM: resonancia magnética; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus del herpes simple; VHZ: virus del herpes zóster; VPH: virus del papiloma humano; VVZ: virus de la varicela-zóster.

LMP	Hepatitis	Herpes virus	Virus papiloma
<p>No cura, no vacuna Diagnóstico precoz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RM 3-6 meses</li> <li>• Si sospecha, discontinuar NTZ</li> <li>• VJC en LCR, monitorizar con RM</li> </ul>	<p>VHC: cura VHB: múltiples tratamientos según las guías EASL 2017, EASL 2020</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHS 1, 2, VVZ, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8</li> <li>• VHZ: <b>3/1.000 pacientes/año</b> <b>&gt;80 años: 10/1.000</b> pacientes/año</li> <li>• Complicaciones VHZ: dolor, pérdida de agudeza visual, meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis</li> <li>• Aumento riesgo IAM, ictus</li> <li>• Mayor riesgo con fingolimod, natalizumab, cladribina, alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, corticoides</li> </ul> <p><b>Seronegativos:</b> vacuna viva 4-6 semanas antes del TME</p> <p><b>Infección previa VVZ:</b> vacuna inactivada 2-3 semanas antes del TME</p> <p><b>Linfopenia grado 4, alemtuzumab:</b> aciclovir</p>	<p><b>80% mujeres positivas</b> en algún momento de su vida <b>Papanicolaou y VPH-DNA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pap-/VPH+: iniciar TME, salvo VPH 16-18 (tratamiento ginecológico antes de TME)</li> <li>• Pap+/VPH+: tratamiento ginecológico antes de iniciar TME</li> <li>• <b>Prevención primaria:</b> vacuna 9-valente (VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)</li> </ul>

El desescalado a fármacos plataforma puede ser una estrategia beneficiosa, sobre todo en pacientes de mayor edad. Un estudio del registro danés muestra que >50% de los pacientes que desescala desde natalizumab o fingolimod no muestra empeoramiento de la *Expanded Disability Status Scale* ni brotes en los dos primeros años, y el 75% no experimenta un aumento de la *Expanded Disability Status Scale* [67].

### Algoritmos de tratamiento tras terapias de alta eficacia en la esclerosis múltiple: desescalado frente a cambio lateral

Aunque el uso de tratamientos de alta eficacia desde fases iniciales está muy en boga, se insiste en que la secuenciación del tratamiento debe hacerse en función de cada etapa vital. Ejemplos de ello son el desafío que supone el riesgo acumulado de brotes durante el embarazo si no se tratan y la seguridad en el paciente de edad avanzada, en quienes, además de un mayor riesgo de infecciones, existe una mayor incidencia de neoplasias, pero también un riesgo de *rebound* similar al de un paciente joven si se discontinúa el fármaco [68].

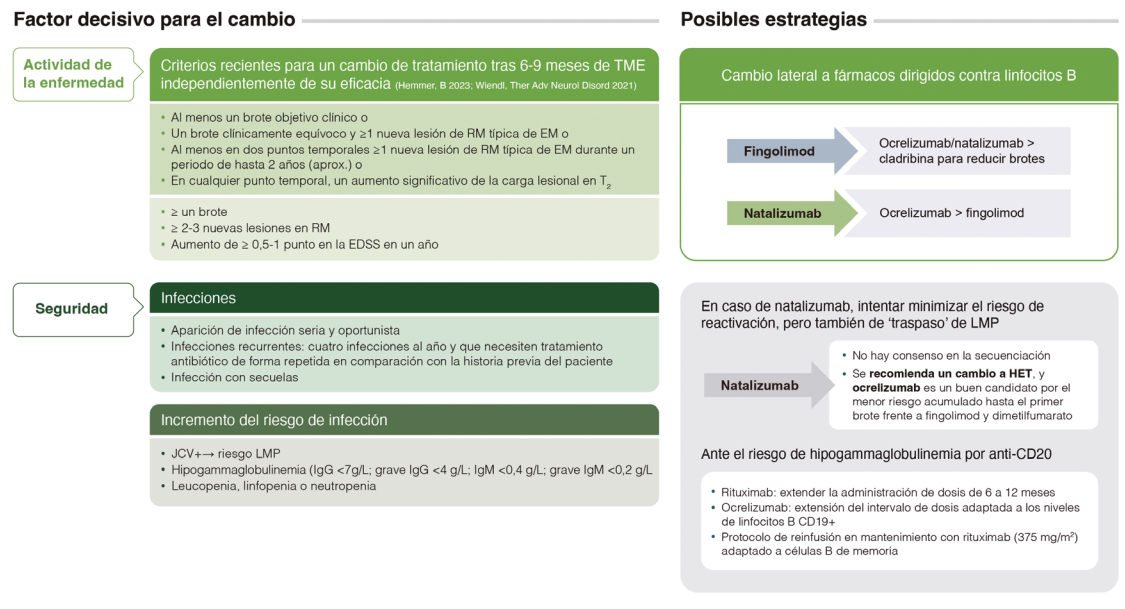
Se discutió el cambio lateral como una opción prometedora en casos de actividad bajo fármacos de alta eficacia y otras posibles estrategias ante infecciones (Fig. 4). La guía ECTRIMS/EAN de tratamiento en la EM [75] tiene en cuenta cuatro factores para elegir el tratamiento: a) características del

paciente y comorbilidades; b) actividad y gravedad de la enfermedad; c) seguridad del fármaco; y d) acceso al fármaco. De estos factores, el único susceptible de protocolizar es la actividad de la enfermedad. Hay publicados dos consensos que definen unos criterios de actividad decisivos para cambiar el TME, pero la resonancia magnética es determinante. Un artículo recientemente publicado muestra que la presencia de brotes (1-≥2), combinada con una actividad sustancial en la resonancia magnética (≥3 nuevas lesiones en T<sub>2</sub>) durante el primer año con TME oral de moderada eficacia, se asocia con peores resultados a corto plazo [76].

### Desescalada o interrupción del tratamiento de alta eficacia en el paciente de edad avanzada

El cambio de un fármaco de alta eficacia en pacientes de edad avanzada no solo atiende a la inmunosenescencia, sino a un estado de inflamación crónica (*inflammaging*) que caracteriza el envejecimiento biológico y que puede provocar actividad. Asimismo, estos cambios del sistema inmunitario se asocian a una menor capacidad de contrarrestar infecciones y tumores, como se ha comentado previamente. De hecho, a partir de los 45 años se observa un impacto negativo de la edad en el perfil de seguridad de los fármacos de alta eficacia que podría explicar hasta un 23% de la variabilidad en la tasa de neoplasias [77]. Aunque no parece haber un aumento del riesgo de cáncer invasivo con fingoli-

**Figura 4.** Cambio lateral como opción prometedor en casos de actividad bajo fármacos de alta eficacia y otras posibles estrategias ante infecciones [69-74]. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; HTE: *high-efficacy therapy*; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; RM: resonancia magnética.



mod, natalizumab y rituximab en comparación con la población general, parece que la tendencia es más elevada con fingolimod [78].

Considerando estas premisas, se comentaron las siguientes posibilidades para el desescalado o 'distanciamiento del tratamiento': desde natalizumab a anti-CD20 o alemtuzumab y desde fingolimod a natalizumab, anti-CD20 o alemtuzumab [79]. En el caso de los anti-CD20, las estrategias serían discontinuar, reducir la dosis o distanciar, o cambiar a un TME de moderada eficacia [79]. Las terapias de reconstitución inmune, como cladribina y alemtuzumab, suponen una muy buena alternativa para la discontinuación del tratamiento de alta eficacia, dado el elevado porcentaje de pacientes que permanecen libres de enfermedad tras 10 años sin tratamiento, del 58 y el 53%, respectivamente [80,81].

Y sobre cómo proceder durante el embarazo, hay evidencia con fingolimod y natalizumab de un riesgo de reactivación tras su discontinuación [82,83], pero no se recomienda mantenerlos durante el embarazo, a pesar de que, por ejemplo, en el caso de natalizumab no hay evidencia de un incremento de anomalías congénitas [84,85] ni de alteraciones en el desarrollo [86], y hay una baja excreción (<10%) en la leche materna [87,88]. El primer estudio de cohortes con cladribina de 39 embarazos

muestra excelentes resultados de control de la enfermedad durante el embarazo y el período posparto, con un único brote registrado en cada periodo. Solo en un bebé de los 27 nacidos hasta la fecha se observó una malformación congénita [89].

### Lo más destacado de ECTRIMS 2023 sobre la cladribina y el evobrutinib

La presencia de cladribina y evobrutinib en esta edición ha sido importante. La tabla I resume los principales resultados de los estudios en curso.

### Futuras estrategias terapéuticas

A pesar del buen manejo de la inflamación, los pacientes siguen progresando y las opciones terapéuticas están limitadas. La presentación de nuevos candidatos ha tenido un hueco en esta sesión. Más allá de las estrategias dirigidas a células B y de los moduladores del receptor SP1, las nuevas dianas terapéuticas ya estarían presentes en la presentación clínica inicial: disfunción mitocondrial, alteraciones en el metabolismo del hierro, agregados foliulares linfoides y una barrera hematoencefálica



**Tabla I.** Resumen de los nuevos datos de cladribina y evobrutinib presentados en ECTRIMS 2023.

	Diseño/metodología	Análisis	Principales resultados
<b>Cladribina</b>			
MAGNIFY-MS [90]	Estratificación de 211 pacientes en función de la presencia de lesiones CUA en basal y tras 24 meses de iniciar el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sin lesiones CUA (BL CUA = 0, M24 CUA = 0)</li> <li>Resolución de lesiones CUA (BL CUA &gt; 0, M24 CUA = 0)</li> <li>Con lesiones residuales (BL CUA &gt; 0, M24 CUA &gt; 0)</li> </ul>	Cambio en el recuento de subconjuntos linfocitarios y su relación con los resultados de RM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de lesiones CUA en el grupo con lesiones CUA resueltas en M24 y lesiones residuales</li> <li>El grupo de lesión CUA residual muestra un mayor aumento de células B de memoria desde el nadir en el mes 12</li> </ul>
Análisis retrospectivo del estudio CLARITY [91]	Análisis retrospectivo sobre patrones de atrofia en pacientes tratados con cladribina y placebo durante dos años de seguimiento	Atrofia de volumen cerebral global, sustancia gris profunda, tálamo y tronco cerebral [91]	El tratamiento con cladribina se asoció con una menor atrofia regional
CLOBAS [92]	Estudio de fase IV en curso de seis años de seguimiento, que incorpora biomarcadores clínicos, hematológicos, bioquímicos, epigenéticos, radiológicos y cognitivos de la enfermedad	Relación entre los niveles basales de NfL y GFAP con la probabilidad de alcanzar NEDA-3 en los 30 primeros meses en 156 pacientes	Sólo se observó una asociación significativa entre los niveles basales de NfL y NEDA-3
MAVEN-4 [93]	Estudio observacional prospectivo en curso de siete años de seguimiento	Datos actualizados tras dos años en 246 pacientes	Tras dos años de tratamiento con cladribina: <ul style="list-style-type: none"> <li>La TAB se redujo en un 68% (siendo superior en pacientes <i>naive</i> para el TME)</li> <li>El 85% de los pacientes estaba libres de progresión</li> <li>El 96,4% no requirió un cambio de tratamiento</li> <li>Menor persistencia del fármaco en pacientes procedentes de TME de alta eficacia</li> </ul> Conclusión: funciona mejor en fases precoces de EM
Serie italiana [94]	Estudio observacional prospectivo de dos años de seguimiento	Datos a dos años en 106 pacientes <i>naive</i>	Tras dos años de tratamiento con cladribina: <ul style="list-style-type: none"> <li>El 80% de los pacientes estaba libre de brotes</li> <li>El 75% alcanzó el estado NEDA-3</li> </ul> Conclusiones: <ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente <i>naive</i> es el candidato ideal para el uso de cladribina</li> <li>El uso temprano potenciaría el beneficio del fármaco</li> </ul>
Serie australiana [95]	Estudio prospectivo de cinco años de seguimiento	Datos a cuatro años en 255 pacientes con una edad media > 50 años y 2,7 tratamientos previos	Tras cuatro años de tratamiento con cladribina: <ul style="list-style-type: none"> <li>El 80% de los pacientes no empeora en su EDSS, incluso el 20% mejora</li> <li>Reducción de la TAB a partir del mes 12, que se mantiene</li> <li>La cinética de linfopenia se compara con la de pacientes más jóvenes</li> <li>El porcentaje de pacientes con linfopenia de grado 4 es del 0,5%</li> <li>La incidencia de AA de infección es similar a la de los estudios pivotaes y otras series</li> <li>Los niveles de IgG e IgM no disminuyen de forma significativa</li> </ul>
Serie española unicéntrica del Hospital Clínico San Carlos [96]	Cohorte observacional de cinco años de seguimiento en estadios tempranos de la enfermedad	Actividad de la enfermedad y necesidad de cursos adicionales en 100 pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>Datos a 3-4 años (<math>n = 45</math>)</li> <li>Datos a cinco años (<math>n = 21</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El 82% están libres de actividad</li> <li>13/45 pacientes muestran actividad y 10 necesitan un tercer ciclo de cladribina</li> <li>15/21 pacientes están estables clínica y radiológicamente, pero inician un ciclo adicional de cladribina basándose en factores de mal pronóstico</li> </ul>

**Tabla I.** Resumen de los nuevos datos de cladribina y evobrutinib presentados en ECTRIMS 2023 (cont.).

	Diseño/metodología	Análisis	Principales resultados
<b>Cladribina</b>			
Serie española del Hospital Virgen de la Arrixaca [97]	Cohorte observacional de cuatro y cinco años de seguimiento en estadios tempranos de la enfermedad	Factores de riesgo para el retratamiento en 92 pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos a cuatro años (<math>n = 31</math>)</li> <li>• Datos a cinco años (<math>n = 12</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7/43 muestran actividad</li> <li>Paciente respondedor:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;45 años</li> <li>• Tratamiento precoz</li> <li>• Sin lesiones Gd/lesiones medulares</li> </ul> </li> </ul>
Serie española del Hospital Virgen de la Macarena [98]	Cohorte observacional en estadios tempranos de la enfermedad	Datos a cinco años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilización de la EDSS</li> <li>• Reducción mantenida de la TAB</li> </ul>
CLADRIGAL [99]	Cohorte observacional en estadios tempranos de la enfermedad	Datos a dos años	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilización de la EDSS</li> <li>• Reducción mantenida de la TAB</li> </ul>
CLARENCE [100]	Cohorte observacional de cinco años de seguimiento	Análisis de la persistencia al tratamiento tras cinco años ( $n = 2.684$ ) y evolución de la EDSS tras dos años ( $n = 955$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El 7% necesitó un cambio de tratamiento, debido a un fracaso terapéutico en el 3,6%</li> <li>• El 85% no mostró un empeoramiento de la EDSS</li> </ul>
<b>Evobrutinib</b>			
OLE [101]	Fase de extensión abierta (OLE) del ensayo clínico de fase II doble ciego comparado con placebo	Nuevos datos a cinco años en pacientes que cambiaron desde evobrutinib 75 mg/día (durante 49,8 semanas) a 75 mg/2 × día	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción en la TAB de 0,2 (75 mg/día) a 0,11 (75 mg/2 × día)</li> <li>• Aumento en el porcentaje de pacientes libres de lesiones Gd (70,9%, 75 mg/día, frente a 76,1%, 75 mg/2 × día)</li> <li>• El 87,1% de los pacientes no mostró empeoramiento clínico (sin brotes y sin progresión de la discapacidad) en el quinto año</li> <li>• No se observaron hallazgos de seguridad inesperados</li> <li>• El 2,4% experimentó AA graves relacionados</li> </ul>
Phase II [102]	Ensayo clínico de fase II aleatorizado doble ciego y controlado con placebo	Nuevos datos de vitalidad y salud mental medidas con la escala de salud SF-36 a 48 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los dominios fatiga, vitalidad y salud mental mejoraron de forma significativa con la dosis 75 mg/2 × día</li> </ul>
evolutionRMS (1 y 2) [103]	Ensayos clínicos de fase III aleatorizados doble ciegos y con doble simulación de evobrutinib (45 mg/2 × día) frente a teriflunomida	Análisis de las características basales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El 96,1%, con EMRR</li> <li>• El 67%, mujeres</li> <li>• Duración media de la enfermedad: 4,7 años</li> <li>• Puntuación media de la EDSS: 2,8</li> <li>• El 63,5%, <i>naïve</i> para TME</li> <li>Importante: son los primeros ensayos clínicos que incluyen como objetivos secundarios el análisis de biomarcadores y PRO</li> </ul>

AA: acontecimiento adverso; BL: basal; CUA: lesiones activas únicas combinadas; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; Gd: gadolinio; GPFA: proteína ácida fibrilar glial; Ig: inmunoglobulina; M24: mes 24; NEDA: no evidencia de la actividad de la enfermedad; Nfl: neurofilamentos de cadena ligera; PRO: *patient-reported outcomes*; RM: resonancia magnética; TAB: tasa anualizada de brotes; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

cerrada [104]. La tabla II recoge los ensayos clínicos en curso con los potenciales candidatos, que verán resultados en 2024-2025.

Se repasó el potencial papel de la inhibición de la BTK en el proceso inmunopatológico de la enfermedad y de reparación de la mielina [111] basándose en la evidencia obtenida en modelos experimen-

tales *ex vivo* e *in vivo* [112], pero su lugar en el algoritmo de tratamiento no se abordó. Los agentes actualmente en fase de investigación clínica para las formas remitentes y progresivas son evobrutinib, tolebrutinib, fenebrutinib, remibrutinib y orelabrutinib, que, a diferencia de los BTKi de primera generación, son más selectivos y en teoría más segu-

**Tabla II.** Potenciales candidatos en investigación.

	Diseño	Candidato	Justificación para el estudio	Objetivo principal de eficacia
MS-STAT2, en EMSP [105]	Ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo	Simvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor prevalencia de factores de riesgo CV en pacientes con formas progresivas de EM frente a controles sanos</li> <li>Menos tratados que la población general</li> <li>Mayor daño vascular a nivel cerebral</li> </ul>	Tasa anualizada de atrofia cerebral
LAMPS, en EMSP [106]	Ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo	Ácido lipoico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antioxidante endógeno</li> <li>Protege del daño mitocondrial</li> <li>Reduce la liberación de radicales libres de oxígeno</li> <li>Estabiliza la BHE</li> <li>Efecto antiinflamatorio</li> <li>Reduce la expresión del receptor de tipo Toll</li> </ul>	Porcentaje de cambio del volumen cerebral
OCTOPUS	Estudio multibrazo y multifase de ácido lipoico comparado con metformina	Ácido lipoico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia del AL en modelos animales que sugiere una mejora de la tasa de atrofia cerebral</li> <li>Evidencia de metformina en modelos animales que sugiere una mejora de la función de oligodendrocitos y la remielinización</li> </ul>	Tasa de atrofia cerebral
CALLIPER, en pacientes con formas progresivas (NCT05054140)	Ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Vidofludimús cálcico, un inhibidor de la enzima mitocondrial DHODH de nueva generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propiedades inmunomoduladoras selectivas separadas de los efectos antiproliferativos y de los acontecimientos adversos observados con el inhibidor-DHODH de primera generación teriflunomida [107]</li> <li>Efectos neuroprotectores no relacionados con la DHODH, que se cree que están asociados a su capacidad para activar la proteína Nurr1, una proteína con actividad neuroprotectora y antineuroinflamatoria</li> </ul>	Cambio porcentual en el volumen cerebral
EMPhASIS, en EMRR [108]	Estudio de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo			Número medio de lesiones activas únicas combinadas
NACPMS en formas progresiva [109]	Estudio de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	N-acetilcisteína, añadida al TME	Capacidad de eliminar los radicales libres y restaurar el glutatión neuronal	Progresión de marcadores radiológicos, clínicos y biológicos
NCT05630547	Estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dos brazos paralelos	SAR443820, inhibidor de la proteína transmembrana RIPK1 que regula la liberación de citocinas y la necroptosis [110]	La inhibición de RIPK1 podría traducirse en una inhibición de la destrucción neuronal a través de su efecto en los niveles séricos de NFL	Niveles de NFL en suero

AL: ácido lipoico; BHE: barrera hematoencefálica; CV: cardiovascular; DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa; EM: esclerosis múltiple; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva; NFL: neurofilamentos de cadena ligera; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

ros. Su doble acción tanto a nivel periférico como central los convierte en candidatos prometedores, pero actualmente no hay expectativas de una pronta aprobación regulatoria.

Los resultados del estudio fase 2 FENopta con fenebrutinib muestran su capacidad para penetrar en el líquido cefalorraquídeo y reducir de forma temprana la actividad lesional de Gd<sup>+</sup> hasta en un 90% y las nuevas lesiones en T<sub>2</sub> hasta en un 95% en las primeras 12 semanas [113]. La concentración media de fenebrutinib observada en el líquido cefalorraquídeo de 11 pacientes fue de 43,1 ng/mL, suficiente para reducir *in vitro* la actividad de células B y la microglía [114].

Los nuevos modelos de tratamiento con terapia de células CAR-T ponen el foco en otras células del sistema inmunitario, como los monocitos de tipo II que modulan la enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central mediada por células T [115]. Estudios en modelos animales de encefalomiелitis opticoespinal muestran que, a diferencia de los anti-CD20, la terapia CAR-T anti-CD19 no sólo elimina los agregados linfoides meníngeos de forma más intensa, sino también mantenida en el tiempo [116]. La ‘otra cara’ de la terapia con células CAR-T es el riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citocinas o el síndrome ICANS de neurotoxicidad asociada a células inmunofectoras. La terapia con células CAAR-T, a diferencia de las CAR-T, se dirige a un autoanticuerpo y ataca específicamente a los linfocitos B autorreactivos en enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos, como se ha demostrado en un modelo de reingeniería en el péñfigo vulgar [117]. Por último, los receptores synNotch constituyen uno de los enfoques más flexibles para reprogramar la función y el comportamiento celular. Así pues, las células T SynNotch pueden utilizarse como plataforma para personalizar la administración de proteínas terapéuticas (por ejemplo, antiinflamatorias) directamente al sistema nervioso central y remodelar el microambiente local [118].

## Conclusiones

Como conclusiones, se destaca que el tratamiento de la mujer con EM y deseo gestacional no debería verse afectado si se planifica con antelación; de hecho, una atención personalizada por obstetras y la discusión proactiva sobre el tratamiento antes de la concepción parecen tener un efecto positivo en la actividad clínica y radiológica después del parto. Se pone el foco en la edad como aspecto fundamental

en el manejo de la enfermedad no sólo porque se reduce el componente inflamatorio, sino porque aumenta el riesgo de infecciones, de ahí la importancia de adoptar estrategias de control y mitigación en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento. A esto se une que, en general, el beneficio de los fármacos de alta actividad tiende a desaparecer a partir de los 45 años, lo que afecta al enfoque proactivo en la intensificación de la terapia en este grupo de edad. La discontinuación de los fármacos plataforma en pacientes con enfermedad estable no ha demostrado los resultados esperados, pero sí el desescalado a fármacos plataforma, sobre todo en pacientes de mayor edad. Se insiste en que la secuenciación del tratamiento debe atender a cada etapa vital.

Los estudios con cladribina y evobrutinib siguen mostrando datos interesantes en la EM recurrente. El inicio temprano de cladribina maximiza la efectividad, y en pacientes mayores de 50 años muestra una elevada eficacia y un perfil de seguridad favorable. Evobrutinib 75 mg dos veces al día muestra una rapidez de acción radiológica y un beneficio clínico a largo plazo sin afectar a la seguridad del fármaco.

En cuanto al abordaje del deterioro cognitivo, la rehabilitación cognitiva parece mejorar la función mnésica, la calidad de vida y la depresión, y se espera que la resonancia magnética funcional sea útil en el futuro para predecir la probabilidad de respuesta a dicha terapia. Se introduce el concepto de fatigabilidad como una disminución objetiva del rendimiento de una tarea con el paso del tiempo, aunque es difícil de valorar. Por último, el uso óptimo de tecnologías sanitarias digitales requiere un flujo bidireccional médico-paciente, pero el bajo compromiso del paciente en la utilización es un obstáculo. También estamos muy lejos de poder utilizar la inteligencia artificial en la práctica diaria para predecir el curso de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Haben S, Ciplea AI, Tokic M, Timmesfeld N, Thiel S, Gold R, et al. Early postpartum treatment strategies and early postpartum relapses in women with active multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95: 151-7.
2. Chung K. The impact of proactive discussion and management of multiple sclerosis preconception. In *The 9th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting*. Milan, Italy, 2023.
3. Bove R, Rankin K, Lin C, Zhao C, Correale J, Hellwig K, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler* 2020; 26: 1410-9.
4. Graham EL, Bakkensen JB, Anderson A, Lancki N, Davidson A, Perez Giraldo G, et al. Inflammatory activity after diverse fertility treatments: a multicenter analysis in the modern multiple sclerosis treatment era. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10: e200106.
5. Mainguy M, Tillaut H, Degremont A, Le Page E, Mainguy C, Duros S, et al. Assessing the risk of relapse requiring

- corticosteroids after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2022; 99: e1916-25.
6. Anderson A, Rowles W, Poole S, Balan A, Bevan C, Brandstadter R, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in postpartum women with neurological conditions. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10: 2053-64.
  7. Lorefice L, Fenu G, Fronza M, Murgia F, Frau J, Coghe G, et al. Menopausal transition in multiple sclerosis: relationship with disease activity and brain volume measurements. *Front Neurol* 2023; 14: 1251667.
  8. Morales-Rodriguez D, Anderson A, Nylander A, Hsu S, Singh J, Rowles W, et al. Well-being at midlife: correlates of mental health in ambulatory menopausal women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023; 29: 1493-502.
  9. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023; 22: 66-77.
  10. Krysko KM, Henry RG, Cree BAC, Lin J, University of California San Francisco MS-EPIC Team, Caillier S, et al. Telomere length is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 86: 671-82.
  11. Graves JS, Henry RG, Cree BAC, Lambert-Messerlian G, Greenblatt RM, Waubant E, et al. Ovarian aging is associated with gray matter volume and disability in women with MS. *Neurology* 2018; 90: e254-60.
  12. Asemota AO, Schneider EB, Mowry EM, Venkatesan A. Common comorbid and secondary conditions leading to hospitalization in multiple sclerosis patients in the United States. *Clin Neurol Neurosurg* 2023; 232: 107851.
  13. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 568-77.
  14. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10: CD008754.
  15. Holzel BK, Carmody J, Vangel M, Congleton C, Yerramsetti SM, Gard T, et al. Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry Res* 2011; 191: 36-43.
  16. Schutte NS, Malouff JM, Keng SL. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychol Health* 2020; 35: 901-15.
  17. Baetge SJ, Filser M, Renner A, Raithel LM, Lau S, Pottgen J, et al. Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms. *J Neurol* 2023; 270: 3058-71.
  18. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bruck W, Chen JT, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 349-60.
  19. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler* 2019; 25: 1348-62.
  20. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and structural brain plasticity enhanced by motor and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neural Plast* 2015; 2015: 481574.
  21. Prouskas SE, Schoonheim MM, Huiskamp M, Steenwijk MD, Gehring K, Barkhof F, et al. A randomized trial predicting response to cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: is there a window of opportunity? *Mult Scler* 2022; 28: 2124-36.
  22. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 662-75.
  23. Zijdwind I, Prak RF, Wolkorte R. Fatigue and fatigability in persons with multiple sclerosis. *Exerc Sport Sci Rev* 2016; 44: 123-8.
  24. Walker LAS, Lindsay-Brown AP, Berard JA. Cognitive fatigability interventions in neurological conditions: a systematic review. *Neurol Ther* 2019; 8: 251-71.
  25. Severijns D, Lamers I, Kerkhofs L, Feys P. Hand grip fatigability in persons with multiple sclerosis according to hand dominance and disease progression. *J Rehabil Med* 2015; 47: 154-60.
  26. Chen S, Sierra S, Shin Y, Goldman MD. Gait speed trajectory during the six-minute walk test in multiple sclerosis: a measure of walking endurance. *Front Neurol* 2021; 12: 698599.
  27. Goldman MD, Chen S, Motl R, Pearsall R, Oh U, Brenton JN. Progression risk stratification with six-minute walk gait speed trajectory in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2023; 14: 1259413.
  28. La Rosa F, Abdulkadir A, Fartaria MJ, Rahmzadeh R, Lu PJ, Galbusera R, et al. Multiple sclerosis cortical and WM lesion segmentation at 3T MRI: a deep learning method based on FLAIR and MP2RAGE. *Neuroimage Clin* 2020; 27: 102335.
  29. Rocca MA, Anzalone N, Storelli L, Del Poggio A, Cacciaguerra L, Manfredi AA, et al. Deep learning on conventional magnetic resonance imaging improves the diagnosis of multiple sclerosis mimics. *Invest Radiol* 2021; 56: 252-60.
  30. Maggi P, Fartaria MJ, Jorge J, La Rosa F, Absinta M, Sati P, et al. CVSnet: a machine learning approach for automated central vein sign assessment in multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2020; 33: e4283.
  31. Eshaghi A. AI & MS prognosis and monitoring. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
  32. Sreenivasan AP. Predicting disease course in multiple sclerosis using deep learning on clinical data. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
  33. Leocani L. Patient's perspectives: digital patient-relevant outcomes in MS - the PROMS initiative. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
  34. Lam KH, Twose J, McConchie H, Licitra G, Meijer K, de Ruiter L, et al. Smartphone-derived keystroke dynamics are sensitive to relevant changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2022; 29: 522-34.
  35. Block VJ, Lizee A, Crabtree-Hartman E, Bevan CJ, Graves JS, Bove R, et al. Continuous daily assessment of multiple sclerosis disability using remote step count monitoring. *J Neurol* 2017; 264: 316-26.
  36. Block VJ, Bove R, Zhao C, Garcha P, Graves J, Romeo AR, et al. Association of continuous assessment of step count by remote monitoring with disability progression among adults with multiple sclerosis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e190570.
  37. D'Souza M, Papadopoulou A, Girardey C, Kappos L. Standardization and digitization of clinical data in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 119-25.
  38. De Angelis M, Lavorgna L, Carotenuto A, Petruzzo M, Lanzillo R, Brescia Morra V, et al. Digital technology in clinical trials for multiple sclerosis: systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 2328.
  39. Katrine W, Ritzel SB, Caroline K, Marie L, Olsgaard BS, Lasse S. Potentials and barriers of using digital tools for collecting daily measurements in multiple sclerosis research. *Digit Health* 2021; 7: 20552076211055552.
  40. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgun K, Ziemssen T. Digital twins for multiple sclerosis. *Front Immunol* 2021; 12: 669811.
  41. Voigt I, Benedict M, Susky M, Scheplitz T, Frankowitz S, Kern R, et al. A digital patient portal for patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2020; 11: 400.
  42. Kalincik T. Sequencing and escalation. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
  43. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307-16.
  44. Iaffaldano P. Ten-year comparison of disability trajectories in multiple sclerosis patients treated with early intensive and escalation approach: a study from the Italian MS Register. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.

45. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017; 8: 577.
46. Betti M. Evaluating age dependent efficacy of multiple sclerosis treatments in a real-life cohort. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
47. Al-Araji S. Assessing outcomes of disease modifying therapies in late onset relapsing remitting MS patients in a real-world cohort. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
48. Otero-Romero S, Lebrun-Frenay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al. ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler* 2023; 29: 904-25.
49. Carvajal R, Zabalza A, Carbonell-Mirabent P, Martínez-Gomez X, Esperalba J, Pappolla A, et al. Vaccine safety and immunogenicity in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e246345.
50. Carvajal R, Tur C, Martínez-Gomez X, Bollo L, Esperalba J, Rodríguez M, et al. A single-dose strategy for immunization with live attenuated vaccines is an effective option before treatment initiation in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2023; 29: 1841-8.
51. Disanto G, Sacco R, Bernasconi E, Martinetti G, Keller F, Gobbi C, et al. Association of disease-modifying treatment and anti-CD20 infusion timing with humoral response to 2 SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1529-31.
52. Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L, Harris S, Douglas M, Smith MD, et al. Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *EBioMedicine* 2021; 73: 103636.
53. Tortorella C, Aiello A, Gasperini C, Agrati C, Castilletti C, Ruggieri S, et al. Humoral- and T-cell-specific immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with MS using different disease-modifying therapies. *Neurology* 2022; 98: e541-54.
54. Zabalza A, Arrambide G, Otero-Romero S, Pappolla A, Tagliani P, Lopez-Maza S, et al. Is humoral and cellular response to SARS-CoV-2 vaccine modified by DMT in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases? *Mult Scler* 2022; 28: 1138-45.
55. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020; 95: e1999-e2008.
56. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: a review. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102439.
57. Huttner A, Eperon G, Lascano AM, Roth S, Schwob JM, Siegrist CA, et al. Risk of MS relapse after yellow fever vaccination: a self-controlled case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e726.
58. Papeix C, Mazoyer J, Maillart E, Bensa C, Dubessy AL, Goujon C, et al. Multiple sclerosis: is there a risk of worsening after yellow fever vaccination? *Mult Scler* 2021; 27: 2280-3.
59. Otero-Romero S, Lebrun-Frenay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Eur J Neurol* 2023; 30: 2144-76.
60. Nabizadeh F, Seyedalhosseini Z, Balabandian M, Reza Rostami M. Psychological outcomes of the COVID-19 pandemic in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *J Clin Neurosci* 2022; 102: 101-8.
61. Grimaldi L, Papeix C, Hamon Y, Buchard A, Moride Y, Benichou J, et al. Vaccines and the risk of hospitalization for multiple sclerosis flare-ups. *JAMA Neurol* 2023; 80: 1098-104.
62. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol* 2020; 77: 184-91.
63. Huq ME, Bhatnagar NK, Hostoffer RW. Hypogammaglobulinemia. Treasure Island (FL): StatPearls; 2024.
64. Toorop A. Prospective trial of natalizumab personalized extended interval dosing by therapeutic drug monitoring in relapsing remitting multiple sclerosis (NEXT-MS). In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
65. Hatchwell E. A progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk genetic test to identify at-risk patients on natalizumab and accompanying biological insights. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
66. Coerver E. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in stable multiple sclerosis (DOT-MS): an early-terminated multicenter randomized controlled trial. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
67. Elberling F. De-escalation of disease modifying therapy in Denmark – a nationwide registry study. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
68. Chappuis M, Rousseau C, Bajeux E, Wiertelowski S, Laplaud D, Le Page E, et al. Discontinuation of second- versus first-line disease-modifying treatment in middle-aged patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2023; 270: 413-22.
69. Schuckmann A, Steffen F, Zipp F, Bittner S, Pape K. Impact of extended interval dosing of ocrelizumab on immunoglobulin levels in multiple sclerosis. *Med* 2023; 4: 361-72e3.
70. Starvaggi-Cucuzza C, Longinetti E, Ruffin N, Evertsson B, Kockum I, Jagodic M, et al. Sustained low relapse rate with highly variable B-cell repopulation dynamics with extended rituximab dosing intervals in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 10: e200056.
71. Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Ahle G, Goudot M, Fleury M, et al. Ocrelizumab versus fingolimod after natalizumab cessation in multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol* 2022; 269: 3295-300.
72. Zhu C, Zhou Z, Roos I, Merlo D, Kalincik T, Ozakbas S, et al. Comparing switch to ocrelizumab, cladribine or natalizumab after fingolimod treatment cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 1330-7.
73. Hemmer B. Diagnose und therapie der multiplen sklerose, neuromyelitis-optica-spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-leitlinie. Leitlinien für diagnostik und therapie in der neurologie, 2021. Disponible en : URL: <http://www.dgn.org/leitlinien>. Fecha última consulta: 25.05.2024.
74. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Maurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211039648.
75. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 96-120.
76. Ruggieri S, Prosperini L, Al-Araji S, Annovazzi PO, Bisecco A, Ciccarelli O, et al. Assessing treatment response to oral drugs for multiple sclerosis in real-world setting: a MAGNIMS Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95: 142-50.
77. Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: a meta-regression. *Mult Scler* 2021; 27: 1391-402.

78. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2020; 87: 688-99.
79. Van Pesch V. De-escalation or discontinuation of highly effective DMT in the ageing MS patient. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
80. Coles A. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 10 years in RRMS patients: CARE-MS I follow-up (TOPAZ Study). In ECTRIMS 2021, 13-15 October, 2021. Poster presentation P733.
81. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, Edan G, Freedman MS, Montalban X, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: an ambispective study. *Mult Scler* 2023; 29: 719-30.
82. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, Esters N, Spicher C, Timmesfeld N, et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2144750.
83. Hellwig K, Tokic M, Thiel S, Hemat S, Timmesfeld N, Ciplea AI, et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following cessation of fingolimod for pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; 10: e200126.
84. Landi D, Bovis F, Grimaldi A, Annovazzi PO, Bertolotto A, Bianchi A, et al. Exposure to natalizumab throughout pregnancy: effectiveness and safety in an Italian cohort of women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; [Online ahead of print].
85. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: fetal risks. *Neurology* 2018; 90: e823-31.
86. Portaccio E, Pasto L, Razzolini L, Moiola L, Martinelli V, Annovazzi P, et al. Natalizumab treatment and pregnancy in multiple sclerosis: a reappraisal of maternal and infant outcomes after 6 years. *Mult Scler* 2022; 28: 2137-41.
87. Callegari I, Schneider M, Aebischer V, Voortman MM, Proschmann U, Ziemssen T, et al. Natalizumab in cerebrospinal fluid and breastmilk of patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2023; 16: 17562864221150040.
88. Proschmann U, Haase R, Inojosa H, Akgun K, Ziemssen T. Drug and neurofilament levels in serum and breastmilk of women with multiple sclerosis exposed to natalizumab during pregnancy and lactation. *Front Immunol* 2021; 12: 715195.
89. Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea AI, Gold R, Hellwig K. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: the first cohort study. *Mult Scler* 2023; 29: 461-5.
90. Hodgkinson S. Investigation of changes in lymphocyte subset counts and their relationship with MRI outcomes in the Magnify-MS study. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 80: 105237.
91. Barrantes-Cepas M. Treatment with cladribine tablets is associated with slower regional atrophy: a retrospective study on atrophy patterns in multiple sclerosis. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
92. Maltby VE. Cladribine: a multicentre, LOng-term efficacy and Biomarker Australian Study (CLOBAS) – Results from the first 30 months. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
93. Aladro-Benito Y. 24-month follow-up of Maven4: a phase IV non interventional, prospective, Spanish multicenter study to assess the long-term effectiveness of cladribine tablets in real-world clinical practice. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
94. Mantero V. Cladribine in naive patients: a multicenter observational study in an Italian real-life cohort. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
95. O'Neill D. The Sydney cladribine cohort: five-year data. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
96. Oreja-Guevara C. Long-term experience with cladribine tablets in multiple sclerosis patients. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
97. Meca-Lallana V. Real-world evidence with cladribine tablets in multiple sclerosis after 4 years and beyond. Risk factors for retreatment. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
98. Torres C. Experience with cladribine tablets beyond year 4: the challenge of the long-term management. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
99. Pato A. Real life efficacy and tolerability of cladribine after 2 years of treatment: multicenter study in Galicia (CLADRIGAL). In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
100. Brownlee W. Cladribine tablets in patients with multiple sclerosis in England: an updated analysis from the CLARENCE study. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
101. Montalbán X. Update on long-term safety and efficacy of evobrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, over 5 years from an ongoing Phase II open-label extension. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
102. Vermersch P. Effect of evobrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, on patient-reported vitality and mental health in patients with relapsing multiple sclerosis in a Phase 2 trial. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
103. Montalbán X. Design and baseline characteristics of Phase 3, double-blind, randomised trial evaluating the efficacy and safety of evobrutinib versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS 1 and 2). In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
104. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2022; 18: 40-55.
105. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 2213-21.
106. Spain R, Powers K, Murchison C, Heriza E, Wings K, Yadav V, et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: a randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e374.
107. Muehler A, Peelen E, Kohlhof H, Groppe M, Vitt D. Vidofludimus calcium, a next generation DHODH inhibitor for the Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 43: 102129.
108. Fox RJ, Wiendl H, Wolf C, De Stefano N, Sellner J, Gryb V, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial evaluating the selective dihydroorotate dehydrogenase inhibitor vidofludimus calcium in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; 9: 977-87.
109. Schoeps VA, Graves JS, Stern WA, Zhang L, Nourbakhsh B, Mowry EM, et al. N-Acetyl Cysteine as a Neuroprotective Agent in Progressive Multiple Sclerosis (NACPMS) trial: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled add-on phase 2 trial. *Contemp Clin Trials* 2022; 122: 106941.
110. Clucas J, Meier P. Roles of RIPK1 as a stress sentinel coordinating cell survival and immunogenic cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023; 24: 835-52.
111. Le Page E. Place of BTK inhibitors in treatment algorithm. In The 9<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
112. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, Stankoff B, Lubetzki C, Boschert U, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition promotes myelin repair. *Brain Plast* 2020; 5: 123-33.
113. Bar-Or A. Cerebrospinal fluid and MRI analyses of fenebrutinib treatment in multiple sclerosis reveal brain penetration and early reduction of new lesion activity:

- results from the phase II FENopta study. In The 9<sup>th</sup> Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting. Milan, Italy, 2023.
114. Weber MS. Compared with evobrutinib and tolebrutinib, fenebrutinib displays highest in vitro potency on both b cells and myeloid progenitor lineage cells. In AAN 2021 Virtual Annual Meeting; April 17-22, 2021.
115. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med* 2007; 13: 935-43.
116. Mitsdoerffer M, Di Liberto G, Dotsch S, Sie C, Wagner I, Pfaller M, et al. Formation and immunomodulatory function of meningeal B cell aggregates in progressive CNS autoimmunity. *Brain* 2021; 144: 1697-710.
117. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016; 353: 179-84.
118. Roybal KT, Williams JZ, Morsut L, Rupp LJ, Kolinko I, Choe JH, et al. Engineering T cells with customized therapeutic response programs using synthetic notch receptors. *Cell* 2016; 167: 419-32.e416.

### XVI Post-ECTRIMS Meeting: review of the new developments presented at the 2023 ECTRIMS Congress (II)

**Abstract.** The XVI Post-ECTRIMS meeting was held in Seville on 20 and 21 October 2023, where expert neurologists in multiple sclerosis (MS) summarised the main new developments presented at the ECTRIMS 2023 congress, which took place in Milan from 11 to 13 October. The aim of this article is to summarise the content presented at the Post-ECTRIMS Meeting, in an article in two parts. This second part covers the health of women and elderly MS patients, new trends in the treatment of cognitive impairment, focusing particularly on meditation, neuroeducation and cognitive rehabilitation, and introduces the concept of fatigability, which has been used to a limited extent in MS. The key role of digitalization and artificial intelligence in the theoretically near future is subject to debate, along with the potential these technologies can offer. The most recent research on the various treatment algorithms and their efficacy and safety in the management of the disease is reviewed. Finally, the most relevant data for cladribine and evobrutinib are presented, as well as future therapeutic strategies currently being investigated.

**Key words.** Artificial intelligence. ECTRIMS. Fatigability. Multiple sclerosis. Post-ECTRIMS. Therapeutic algorithm.