

## Revisión de las novedades del XXXII Congreso ECTRIMS 2016, presentadas en la IX Reunión Post-ECTRIMS (I)

Óscar Fernández, Agustín Oterino, Celia Oreja-Guevara, José M. Prieto, María del Mar Mendibe-Bilbao, Juan A. García-Merino, Lluís Ramió-Torrentà, Ricardo Ginestal, José E. Meca-Lallana, Lucía Romero-Pinel, Delicias Muñoz, Pedro Oliva-Nacarino, M. Carmen Calles-Hernández, Guillermo Izquierdo, M. Luisa Martínez-Ginés, Albert Saiz, Manuel Comabella, Bonaventura Casanova-Estruch, Lluís Brieva, Rafael Arroyo, Alfredo Rodríguez-Antigüedad

**Resumen.** Por noveno año consecutivo se ha celebrado en Madrid (España) la Reunión Post-ECTRIMS con el objetivo de presentar y discutir los temas más debatidos en el congreso ECTRIMS de la mano de reconocidos especialistas en esclerosis múltiple de nuestro país. Fruto de esta actividad científica, avalada por la Sociedad Española de Neurología, se genera este artículo de revisión que sale publicado en dos partes. Esta primera parte aborda la planificación familiar en las mujeres con esclerosis múltiple, el manejo del embarazo y el papel de la lactancia. Se dirige la atención a la población pediátrica, a las características de la resonancia magnética y a los factores de riesgo genéticoambientales para el desarrollo de la enfermedad en niños, sin olvidar los factores de riesgo de progresión en los adultos. Se actualiza la epidemiología del deterioro cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple, las ventajas e inconvenientes de las herramientas de evaluación disponibles, y los enfoques actuales de manejo, y se insiste en la importancia de la afectación cognitiva en el curso de la enfermedad. Además, se introduce el concepto de medicina individualizada y de precisión, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el tratamiento, con las polémicas que inevitablemente surgen en el manejo de los pacientes, principalmente en lo relacionado con el cambio de tratamiento y el manejo de riesgos asociados.

**Palabras clave.** ECTRIMS. Esclerosis múltiple. Post-ECTRIMS.

### Introducción y objetivos de la reunión

ECTRIMS ha celebrado su vigésimo primera edición, y continúa siendo la reunión de referencia de la investigación clínica y básica en esclerosis múltiple (EM), facilitando la comunicación y promoviendo la enseñanza entre los profesionales sanitarios en beneficio último del paciente. La asistencia continúa en alza, y España ha sido el tercer país con más asistentes en la pasada edición de 2016.

La Reunión Post-ECTRIMS, organizada por Teva Neuroscience, es una reunión de gran relevancia en el ámbito de la EM en España, y de forma tradicional reúne a la comunidad de neurólogos especialistas en EM de nuestro país. La edición de 2016 ha sido la novena celebrada con el claro objetivo de analizar los principales progresos y revisar los temas más debatidos en ECTRIMS de la mano de reconocidos especialistas nacionales.

### Planificación familiar, embarazo y lactancia

La EM es una enfermedad que afecta mayoritariamente a mujeres en edad fértil. En la actualidad, no

hay datos concluyentes que demuestren que la enfermedad disminuya la fertilidad, aunque sí parece que las mujeres con EM tienden a tener un menor número de hijos y probablemente no sólo por una menor decisión reproductiva. El uso de técnicas de reproducción asistida es más frecuente en esta población y, aunque la evidencia es escasa y en poblaciones muy pequeñas, los resultados apuntan en una misma dirección: si la técnica no es exitosa, en los siguientes tres meses al tratamiento con técnicas de reproducción asistida puede haber un aumento en los brotes [1], sobre todo cuando se emplean agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. La enfermedad no parece afectar negativamente al embarazo, y tampoco se ha demostrado que el embarazo afecte a la discapacidad de la madre a largo plazo.

Un tema de importancia para la práctica clínica es el del uso de los fármacos para la EM en las pacientes con deseo gestacional. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense recientemente ha reemplazado, para los nuevos fármacos, la clasificación teratogénica de riesgo en el embarazo (A, B, C, D y X) [2] por un nuevo sistema basado en riesgos potenciales y planea reescribir la clasifica-

Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga (O. Fernández). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla; Santander, Cantabria (A. Oterino). Hospital Clínico San Carlos; Madrid (C. Oreja-Guevara). Hospital Clínico Universitario de Santiago; Santiago de Compostela, A Coruña (J.M. Prieto). Hospital Clínico Universitario de Cruces; Bilbao (M.M. Mendibe-Bilbao). Hospital Universitario Puerta de Hierro; Madrid (J.A. García-Merino). Hospital Universitario Doctor Josep Trueta; Hospital Santa Caterina de Salt; Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, IDIBGI (L. Ramió-Torrentà). Hospital Universitario. Fundación Jiménez Díaz; Madrid (R. Ginestal). Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia (J.E. Meca-Lallana). Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (L. Romero-Pinel). Hospital Alvaro Cunqueiro; Vigo, Pontevedra (D. Muñoz). Hospital Universitario Central de Asturias; Oviedo, Asturias (P. Oliva-Nacarino). Hospital Universitario Son Espases; Palma de Mallorca (M.C. Calles-Hernández). Hospital Universitario Virgen Macarena; Sevilla (G. Izquierdo). Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid (M.L. Martínez-Ginés). Hospital Clínico; Barcelona (A. Saiz). Hospital Universitari Vall d'Hebron; Barcelona (M. Comabella). Hospital Universitario y Politécnico La Fe; Valencia (B. Casanova-Estruch). Hospital Universitari Arnau de Vilanova; Lleida (L. Brieva). Hospital Universitario Quironsalud; Madrid (R. Arroyo). Hospital Universitario de Cruces; Barakaldo, Bizkaia (A. Rodríguez-Antigüedad).

#### Correspondencia:

Dr. Óscar Fernández Fernández. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Hospital Universitario Regional de Málaga. Universidad de Málaga. Avda. Carlos Haya, s/n. E-29010 Málaga.

#### E-mail:

oscar.fernandez.sspa@gmail.com

#### Declaración de intereses:

El grupo de trabajo Post-ECTRIMS

cuenta con una ayuda no condicionada a la educación médica continuada de TEVA Neuroscience España. O.F. ha recibido honorarios como asesor en comités, como moderador o ponente en congresos y reuniones científicas, ha participado en ensayos clínicos y en otros proyectos de investigación promovidos por Biogen, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva, Novartis, Genzyme, Almirall, Allergan, Actelion y Roche. A.O. ha recibido compensación económica como conferenciante de Teva, Biogen, Sanofi-Genzyme, Novartis, Allergan, Almirall, Glaxo, Merck y Metz, y como asesor, de Biogen, Roche, Novartis, Sanofi, Genzyme y Allergan. Además, ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Allergan, Novartis, Lilly, Sanofi-Genzyme, Roche y Alder. C.O.G. ha recibido honorarios como conferenciante de Teva, Novartis, Merck, Genzyme, Roche y Biogen. J.M.P. es consultor de Bayer HealthCare, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva, Roche Pharma y Almirall Prodesfarma. Ha intervenido como conferenciante en reuniones o simposios organizados por Almirall Prodesfarma, Bayer HealthCare, Biogen Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Sanofi-Aventis y Teva. Ha recibido financiación de Almirall Prodesfarma, Biogen Idec, Novartis y Sanofi-Genzyme para la realización de proyectos de investigación. J.A.G.M. ha recibido compensación para gastos de viaje, honorarios por presentaciones y asesoría de Bayer, Merck, Teva, Biogen Idec, Novartis, Roche, Almirall, Sanofi-Aventis y Genzyme. U.R.T. ha recibido honorarios por reuniones, formación, congresos y consultoría por parte de Teva, Novartis, Biogen, Merck-Serono, Bayer y Sanofi. R.G. ha recibido compensaciones económicas por participar como investigador en ensayos clínicos, formar parte de grupos asesores e impartir ponencias científicas de Bayer, Merck, Novartis, Teva, Biogen Idec, Genzyme, Roche y Almirall. J.E.M.L. ha recibido honorarios como asesor y conferenciante de Almirall, Biogen, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche y Teva. L.R.P. ha recibido compensaciones honorarias por participar en consejos asesores, actuando como consultor y conferenciante para Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Merck-Serono, Novartis y Bayer-Schering. D.M. ha colaborado con ponencias en congresos y reuniones de Teva, Biogen, Novartis, Merck, Sanofi y Almirall. P.O.N. ha recibido honorarios por la impartición de charlas científicas para Almirall, Biogen Idec, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono y Teva. Ha participado en proyectos de investigación financiados por Biogen Idec, Merck-Serono, Sanofi-Genzyme y Teva. M.C.C.H. ha

**Tabla I.** Resultados de embarazos en pacientes con esclerosis múltiple (EM) expuestas a fármacos y recomendaciones de manejo en la práctica clínica.

	Exposiciones de embarazos	Resultados	Qué hacer en la práctica clínica
<b>Teriflunomida</b>	70 embarazos con exposición (estudios en fase III TEMSO, TOWER, TENERE, TOPIC)	Sin mayores complicaciones en comparación con la población general (no sana) (Kieseier et al, <i>Neurol Ther</i> 2014. 3; 133-8)	Retirar el fármaco antes del embarazo y hacer una eliminación rápida o esperar dos años
<b>Fingolimod</b>	240 embarazos expuestos a fecha de febrero de 2015 (registro Gilenya® y base de datos de seguridad de Novartis)	No hay asociación entre la exposición al fármaco y un incremento de malformaciones congénitas comparado con otras poblaciones de EM (Mult Scler 2015; 23 (Suppl 11): S293 (abstract P611).	Se recomienda su retirada dos meses antes del embarazo y, en caso de exposición accidental, hacer ecografías seriadas
<b>Natalizumab</b>	363 resultados de embarazo en 355 pacientes (registro TPER, de exposición a Tysabri®)	No se observa un patrón específico de malformaciones que sugiere un efecto del fármaco, y la tasa de aborto espontáneo es consistente con la población general (Friend et al, <i>BMC Neurol</i> 2016)	Con el natalizumab existe el problema del posible efecto rebote tras su retirada. Lo más conservador es optar por su retirada 2-3 meses antes. Si se deja durante el embarazo, sólo hasta la semana 26 porque en el tercer trimestre aparecen anomalías hematológicas
<b>Alemtizumab</b>	193 embarazos expuestos a fecha de julio de 2015, 185 de los cuales ocurrieron cuatro meses después de la última dosis	Los resultados del embarazo fueron comparables a la población general. Se observó una crisis tirotóxica en una madre con enfermedad de Graves (Achiron et al, <i>ECTRIMS London</i> , 2016)	Se recomienda su interrupción antes de la gestación y mantener la contracepción hasta cuatro meses después de su interrupción.
<b>Daclizumab</b>	Pocos datos; hasta la fecha, 38 exposiciones	Los datos no sugieren un mayor riesgo de resultados adversos fetales o maternos, aunque los números son demasiado pequeños para conclusiones definitivas	—

ción de los fármacos ya existentes en los próximos años. Hasta ahora, los datos disponibles de los fármacos para EM en el embarazo han sido limitados. Por ello, a falta de guías de práctica clínica y ateniéndose a las indicaciones de ficha técnica, se ha aconsejado discontinuar el tratamiento previo a la gestación. Desde el año 2014, los resultados obstétricos y de embarazos expuestos a medicación han ido aumentando de forma exponencial, sobre todo con los fármacos clásicos, como interferones y acetato de glatiramero. Con el acetato de glatiramero, por ejemplo, teníamos constancia de 300 embarazos expuestos [3], mientras que en la actualidad se disponen de datos de más de 7.000 embarazos. Los datos son bastante más limitados con los nuevos fármacos (Tabla I). En cuanto a la neuromielitis óptica, su fisiopatología es diferente, y también funciona diferente en el embarazo; los datos con rituximab son limitados, y se aconseja la concepción tras 12 meses desde su retirada [4].

El impacto de la lactancia exclusiva en algunos estudios se asocia con una disminución del riesgo de recaídas en los primeros seis meses después del parto [5].

Sin embargo, estos resultados son controvertidos, puesto que puede haber un sesgo de selección en ellos. No obstante, en pacientes con una elevada actividad se desaconseja la lactancia materna y se recomienda reiniciar lo antes posible el tratamiento.

Sobre el uso de anticonceptivos orales, los datos son escasos y contradictorios en cuanto al riesgo de padecer EM. Se necesitarían más de 25.000 casos de exposición a anticonceptivos orales para obtener un caso adicional de EM. La propia Dra. Hellwig pone en duda sus últimos hallazgos [6] al no poder demostrar que el riesgo de padecer EM aumente con el tiempo de exposición a los anticonceptivos orales. Lo más interesante es que se trata de un trabajo pionero al evaluar los resultados en función del contenido de progestágenos. Cabe señalar que la drospirenona, un antiandrógeno muy utilizado hoy en día, no aumenta el riesgo de EM, a diferencia del levonorgestrel. El 'ambiente hormonal' durante el embarazo se ha intentado reproducir [7], con resultados moderados en cuanto a la reducción de la actividad en resonancia magnética (RM) con dosis altas de estrógenos. El estudio POPART'MUS [8], diseñado para determinar si la ingesta de hor-

monas sexuales a niveles del embarazo protege de los brotes posparto, no ofreció buenos resultados. En definitiva, la inmunobiología del embarazo es más compleja que un tema únicamente hormonal.

## Población pediátrica

Un 5% de los pacientes diagnosticados de EM presenta los primeros síntomas antes de los 18 años. En 2013 se actualizaron las definiciones de las distintas enfermedades desmielinizantes que ocurren en la infancia. El pronóstico de la EM pediátrica no es tan favorable como se creía históricamente. Los pacientes se mantienen en una evolución remitente recurrente durante más tiempo, pero pueden alcanzar una forma secundariamente progresiva a una edad más temprana que los adultos. Hoy en día disponemos de fármacos que han demostrado eficacia y seguridad en formas remitentes recurrentes, por lo que se aconseja considerar tratar la enfermedad desde el inicio, ya que el tratamiento temprano reduce el número de brotes y retrasa la acumulación de la discapacidad [9]. Se recomienda el tratamiento con interferón  $\beta$  y acetato de glatiramero solicitado fuera de ficha técnica [10], con especial precaución en menores de 11 años, particularmente con interferón  $\beta$ , debido a casos de hepatotoxicidad. Los pacientes pediátricos presentan una elevada actividad inflamatoria, por lo que el natalizumab (solicitado fuera de ficha técnica) puede ser una opción eficaz, sobre todo en pacientes con serología del virus JC negativa. En la actualidad hay ensayos clínicos en marcha con nuevos fármacos inmunosupresores, como el fingolimod y la teriflunomida, aunque, dada la dificultad de reclutamiento en pacientes infantiles, los datos por el momento son escasos. El principal problema que se presenta con el tratamiento con inmunosupresores es el de la inmunosenescencia precoz a largo plazo, dado el relevante papel del timo en la edad pediátrica.

También se está estudiando el daño oligodendroglial y la remielinización en la población pediátrica, en la que una mejor y más rápida recuperación de los brotes podría atribuirse a un proceso de recuperación más eficiente. El análisis inmunohistoquímico de muestras de biopsias muestra que, efectivamente, en población pediátrica hay una menor pérdida de la mielina y un mayor número de oligodendrocitos [11]. Estos hallazgos están en línea con los resultados obtenidos en ensayos clínicos en niños que revelan una disminución de la capacidad de remielinización durante la edad adulta [12], y en modelos experimentales que muestran

que la remielinización tras una desmielinización tóxica se observa acelerada en ratones jóvenes comparados con adultos, producto de una proliferación precoz y aumentada de células precursoras de oligodendrocitos [13].

El deterioro cognitivo afecta a más del 30% de los niños con EM [14]. Los pacientes que comienzan a una menor edad presentan puntuaciones más bajas en el *Symbol Digit Modalities Test* y el *Trail Making Test* con el paso del tiempo; de hecho, la edad de inicio es el factor predictor más importante del deterioro cognitivo a largo plazo [15], lo cual aleja un poco la idea generalizada de que, a una menor edad, la plasticidad cerebral podría contrarrestar la agresividad de la EM. Dada la gran repercusión que la afectación cognitiva va a tener a nivel intelectual, en las actividades de la vida diaria y en las relaciones familiares y sociales [16], se recomienda incluir a los niños y adolescentes en un programa de seguimiento de la EM, pero sobre todo porque prácticamente la totalidad de los niños con afectación cognitiva presentan afectación psiquiátrica en forma de depresión o ansiedad [17].

## Deterioro cognitivo en el adulto

El estudio MINIMUS [18], con más de 1.000 pacientes incluidos, muestra que existe una mayor prevalencia de afectación cognitiva en las formas progresivas de la enfermedad, si bien el hallazgo más relevante es que el 35% de los pacientes con síndrome clínico aislado (CIS) también presentará disfunción cognitiva, sobre todo en los cinco primeros años, una tasa que prácticamente se duplica, conviertan o no a EM, y sin presentar cambios en la puntuación de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [19].

El hecho de que las formas secundarias progresivas sean las más afectadas se relaciona con el tiempo de evolución. Un análisis *post hoc* en pacientes con afectación cognitiva en el momento del diagnóstico y una evolución de la EM  $\leq 1$  año muestra que el trastorno cognitivo comenzó con anterioridad y, en caso de haber realizado una RM, estos pacientes hubieran mostrado un síndrome radiológico aislado. De hecho, algunos estudios en síndrome radiológico aislado muestran que el 27% de los pacientes tiene deterioro cognitivo [16]. Esto sugiere que son pacientes con CIS o EM con deterioro cognitivo, pero que, al no ser evaluados cognitivamente, no se les diagnostica de forma correcta.

El deterioro cognitivo en el 45% de los pacientes con EM 'benigna' [20] lleva a pensar que para definir una EM 'benigna' se debería incluir como requi-

participado como ponente o consultor en reuniones patrocinadas por Sersono, Schering, Teva, Genzyme, Biogen, Novartis y Almirall. G.I. ha recibido ayudas de Biogen, Bayer, Merck, Teva, Roche, Novartis y Almirall. A.S. ha recibido honorarios como asesor y conferenciante de Bayer-Schering, Merck-Sersono, Biogen Idec, Sanofi-Aventis, Teva y Novartis. B.C. ha recibido honorarios como conferenciante y asesor en comités de Merck-Sersono, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche, Biogen Idec, Teva y Almirall. R.A. ha participado como ponente experto o ha realizado asesoramiento profesional en comités con Almirall, Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva. A.R.A. ha recibido honorarios como ponente o moderador en reuniones científicas y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen Idec, Bayer-Schering, Merck-Sersono, Teva, Novartis, Genzyme y Roche. El resto de autores no declara tener conflictos de interés en relación con este artículo.

### Nota:

Todos los autores del grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración de esta revisión.

Aceptado tras revisión externa: 28.04.17.

### Cómo citar este artículo:

Fernández O, Oterino A, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Mendibilbao MM, García-Merino JA, et al. Revisión de las novedades del XXXII Congreso ECTRIMS 2016, presentadas en la IX Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol* 2017; 65: 31-40.

English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2017 Revista de Neurología

sito la ausencia de afectación cognitiva [21]. La RM nos ayudaría, ya que el deterioro cognitivo se relaciona con una mayor carga lesional en la sustancia blanca y en  $T_2$ , un menor volumen cortical y una menor transferencia de magnetización global y regional [22].

Por todo ello, se insta a realizar una valoración cognitiva en la práctica clínica de forma anual, ya que, además, es un factor pronóstico de conversión a EM en pacientes con CIS [23], de mayores puntuaciones en la EDSS a los cinco y siete años en los pacientes con EM remitente recurrente precoz [24], y de alcanzar más rápidamente una puntuación en la EDSS de cuatro y de evolución a secundaria progresiva a los 10 años si está presente en el momento del diagnóstico [25]. Sería de gran utilidad para los clínicos poder disponer de una herramienta para identificar la afectación cognitiva en su práctica diaria, y se recomienda la batería BICAMS porque no requiere un equipamiento especial y por los escasos 15 minutos que conlleva su aplicación.

En cuanto al tratamiento, la estimulación cognitiva tiene evidencia de clase I de utilidad y eficacia, al mejorar significativamente la curva de aprendizaje y mantenerla durante seis meses [26]. A pesar de que los tratamientos modificadores de la enfermedad reducen la carga lesional en  $T_1$  y en  $T_2$ , la progresión de atrofia cerebral y el número de lesiones inflamatorias en áreas subcorticales de asociación, no existe evidencia en la actualidad para recomendar un determinado tratamiento modificador de la enfermedad o un tratamiento sintomático, basándose en el estado cognitivo, debido a los problemas de diseño que tienen los ensayos clínicos. Hasta la fecha no hay ningún ensayo clínico que presente como variable principal el deterioro cognitivo.

## Factores de riesgo de progresión

### Factores genéticos

Nueve años después de los primeros hallazgos de factores familiares asociados con la susceptibilidad y el curso clínico de la EM [27], sigue sin conocerse ningún determinante genético implicado en la progresión de la discapacidad a pesar de los numerosos estudios genéticos realizados en la pasada década.

De una forma muy crítica, se revisa el valor de los datos genéticos en la EM derivados de los estudios de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), de asociación de genoma completo (GWAS) y de riesgo asociado al complejo mayor de histocompatibilidad. Se concluye que las variantes gené-

ticas individuales tienen un impacto muy pequeño en el riesgo de EM, que los datos agregados explican un 30% de la susceptibilidad y que el valor predictivo es escaso, principalmente por la ausencia de una única variante o grupos de variantes.

La prevalencia de la EM hereditaria se estima en torno a un 3-5%, e indica una herencia poligénica. Los estudios de ligamiento y GWAS revelan que el antígeno leucocitario humano (HLA) es el determinante genético más robusto, pero también son necesarias variantes genéticas que contribuyan de forma más modesta. Se revisa el significado funcional de la asociación con el HLA, y se lanza la idea de que las alteraciones genéticas a este nivel tendrían un efecto sobre la tolerancia central y periférica, es decir, en las primeras fases del desarrollo de la alteración inmunológica en la cascada de acontecimientos inmunopatogénicos de la EM. Sin embargo, las asociaciones no HLA, que podrían ser el doble de las hasta ahora 100 identificadas, ocurren, en su mayoría, en genes que no guardan relación con la alteración neurológica, sino con la función del sistema inmunológico; es decir, las alteraciones genéticas estarían más relacionadas con la inmunopatogenia subyacente de la enfermedad que con la alteración del sistema nervioso central.

### Factores ambientales

Estudios observacionales identifican el virus de Epstein-Barr, el tabaco, la vitamina D y la ingesta de sodio como factores contribuyentes; sin embargo, son muchas las limitaciones de los estudios observacionales, y de ahí la importancia de estudiarlos en cohortes controladas. Además, para conocer su posible papel pronóstico, deberían analizarse desde el primer episodio de la enfermedad, y esto es lo que se evaluó en el estudio BENEFIT. En este estudio, ni los niveles aumentados de anticuerpos anti-virus de Epstein-Barr, ni los niveles elevados de cotinina, indicativos de consumo de tabaco, se asociaron con un incremento en el riesgo de conversión a EM ni con la evolución clínica o radiológica a los cinco años [28].

El resultado negativo no contradice los resultados observados previamente de que el tabaco es un factor que favorece la evolución a una forma secundariamente progresiva, ya que el estudio BENEFIT analizó pacientes en las primeras fases de la enfermedad y, además, la evolución a cinco años es un período muy corto para responder a la pregunta de su contribución a largo plazo.

Sobre la vitamina D, la evidencia sigue aumentando, pero hoy en día los datos como posible trata-



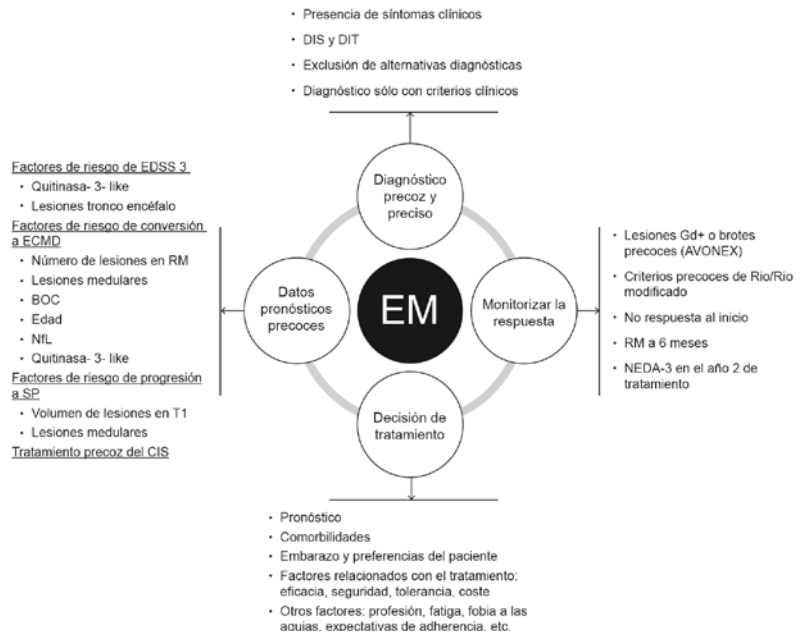
miento para la EM todavía no son concluyentes [29]. El estudio BENEFIT analizó el estado de la vitamina D a un año, para eliminar las posibles diferencias estacionales, y evaluó los resultados obtenidos a los cinco años [30]. Los pacientes con menores niveles de vitamina D convirtieron antes a EM clínicamente definida. También se observó un mayor número de lesiones activas en los cinco años posteriores en los pacientes con menores niveles de vitamina D, así como una mayor carga lesional, pérdida de volumen cerebral y progresión de la discapacidad. Son datos que hay que tomar con cautela, pues se refieren a una determinada población de pacientes con un determinado tratamiento, aspectos que hay que tener en cuenta a la hora de extrapolarlos a otros grupos. En la cohorte de CIS de Barcelona [31], el 72% presentó niveles bajos de 25-OH-vitamina D (< 20 ng/mL), una deficiencia que no se asoció con el riesgo de convertir a EM por McDonald, pero sí con el riesgo de discapacidad (EDSS, 3). Los niveles bajos de cotinina (< 14 ng/mL), presentes en el 57% de los pacientes, se asociaron a un menor riesgo de alcanzar una puntuación en la EDSS de 3, pero el impacto en conversión a EM fue menos consistente.

La ingesta de sal sigue siendo un tema controvertido. Aunque estudios *in vitro* e *in vivo* muestran una asociación con la progresión de la discapacidad [32], los datos del estudio BENEFIT, mediante el análisis del sodio en la orina y la creatinina cada seis meses como medida aproximada a la ingesta de sal, no mostraron ninguna asociación con la conversión a EM, ni con la actividad clínica o por RM [33].

### Medicina personalizada en la EM

La medicina individualizada y de precisión comienza a ser factible en el abordaje de la EM. En las cohortes combinadas de los estudios FORTE y GALA se han identificado SNP asociados con la respuesta a acetato de glatiramer que cuyo poder discriminativo y especificidad se confirmaron posteriormente en un análisis independiente de cinco cohortes adicionales [34]. Estos SNP están involucrados en la respuesta inmunomoduladora al tratamiento y en la patogénia de la enfermedad. Los resultados son de gran interés porque el alelo involucrado es el HLA-DQB2, fuertemente asociado a DRB\*15, que en modelos animales confiere susceptibilidad a la enfermedad. La utilidad clínica de estos SNP radica en su potencial para discriminar a los pacientes que van a sufrir brotes o presentar lesiones en la RM, o

**Figura.** Medicina personalizada en la esclerosis múltiple (EM). BOC: bandas oligoclonales; CIS: síndrome clínico aislado; DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; EM: esclerosis múltiple; EMCD: esclerosis múltiple clínicamente definida; NEDA: *no evidence of disease activity*; NFL: neurofilamentos de cadena ligera; RM: resonancia magnética; SP: secundaria progresiva.



bien que van a progresar e incluso lograr NEDA (*no evidence of disease activity*).

Ahora bien, es necesario continuar avanzando en la identificación de factores de mayor precisión que permitan determinar con exactitud el pronóstico y la respuesta al tratamiento; hasta entonces, la medicina personalizada en EM seguirá basándose en conceptos como la mejora del diagnóstico, el pronóstico, la vigilancia de la respuesta terapéutica y la monitorización del tratamiento (Figura).

### Diagnóstico precoz y preciso

Hasta la fecha se han definido múltiples criterios diagnósticos con la intención de minimizar errores, unificar criterios que se emplearán en los ensayos clínicos y manejar un lenguaje común, aunque no siempre basados en la evidencia clínica.

Todas las formas de evolución de EM se basan al menos en un episodio clínico [35]. En el síndrome radiológico aislado, aproximadamente dos tercios de las personas presentan progresión radiológica, y un tercio desarrollan síntomas neurológicos durante un período de seguimiento de cinco años. Las le-

siones medulares cervicales son un importante predictor de conversión clínica. Dado que un tercio de los pacientes con síndrome radiológico aislado tendrá un episodio desmielinizante al cabo de cinco años [36], queda pendiente definir la necesidad de tratamiento si presentan diseminación en el tiempo y en el espacio, si aparecen nuevas lesiones, así como deterioro cognitivo, atrofia o agujeros negros. Los criterios de la RM para el diagnóstico de la EM se han actualizado recientemente [37]: se incluyen las lesiones en el nervio óptico para la diseminación en el espacio, se agrupan las lesiones corticales con las yuxtacorticales, se incrementan a tres el número de lesiones periventriculares y se incluyen las lesiones sintomáticas en el recuento. La exclusión de alternativas diagnósticas es especialmente relevante en fases precoces de la enfermedad, en las que existe una mayor dificultad de diagnóstico diferencial entre neuromielitis óptica y CIS [38], sobre todo porque algunos tratamientos para la EM pueden empeorar el curso de la neuromielitis óptica [39].

El diagnóstico se puede realizar sólo con elementos de carácter clínico; de hecho, hay pacientes sin lesiones en la RM en el momento del CIS que desarrollan una EM clínicamente definida [40,41]. En los últimos criterios MAGNIMS de diagnóstico [37], los agujeros negros no tienen valor en el diagnóstico cuando se cumple la diseminación en el espacio, y un estudio reciente muestra que en pacientes que no cumplen criterios de diseminación en el espacio y en el tiempo, la presencia de bandas oligoclonales más  $\geq 3$  lesiones en T<sub>2</sub> o bandas oligoclonales más  $\geq 1$  lesiones en T<sub>2</sub> con localización típica podría ayudar a predecir un segundo brote [42].

### Datos pronósticos y precoces

En la cohorte con CIS de Barcelona se definieron factores de alto, medio y bajo riesgo de conversión a EM clínicamente definida y de alcanzar una puntuación en la EDSS de 3. Las bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo, además de duplicar el riesgo de un segundo brote [43], se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de la discapacidad (evaluada por el tiempo a alcanzar una puntuación en la EDSS de 3) [44]. Las bandas oligoclonales de IgM también podrían desempeñar un papel pronóstico relevante [45] asociándose con una mayor atrofia cerebral [46], aunque actualmente hay cierta reticencia a incluirlas como biomarcador [44]. Las lesiones en el tronco del encéfalo, pero no las cerebelosas, aumentan el riesgo de alcanzar una puntuación en la EDSS de 3 [47], y las lesiones medulares disminuyen la probabilidad de preservar la for-

ma de CIS [48]. El volumen de lesiones en T<sub>1</sub> y las lesiones medulares son factores predictivos de progresión del CIS, cuya sensibilidad es del 75% [49].

Los neurofilamentos de cadenas ligeras en el líquido cefalorraquídeo se siguen confirmando como biomarcador pronóstico al incrementar el riesgo de conversión a EM clínicamente definida y correlacionar con la atrofia cerebral a uno y cinco años [50]. La quitinasa 3-like 1 (CHI3L1) ( $> 170$  ng/mL) aumenta también el riesgo de conversión y de alcanzar una puntuación en la EDSS de 3 [51], y se valida asimismo como biomarcador pronóstico de conversión a EM en un reciente estudio internacional con más de 800 muestras de líquido cefalorraquídeo y 15 países europeos participantes [52]. Publicaciones recientes de grupos independientes refuerzan el papel de la CHI3L1 en el desarrollo de la discapacidad neurológica [53-55].

La influencia del tratamiento en el pronóstico del CIS fue analizada en la serie de CIS de Barcelona [44] en un total de 401 pacientes, con una edad media de 29 años y un seguimiento de más de 10 años. La mayoría de los pacientes (79%) convirtió a EM (según McDonald 2010), el 24% alcanzó una puntuación en la EDSS de 3, y el 4%, de 6. Cabe señalar que el 47% no había recibido tratamiento. El análisis comparativo entre los pacientes tratados y no tratados mostró que el CIS se suele tratar en los fenotipos más agresivos y que, en general, se espera mucho tiempo para introducir un tratamiento, en torno a cuatro años en los pacientes más benignos y dos años en las formas más agresivas. Consecuentemente, al tratar pacientes más graves, éstos evolucionarán peor. En comparación con series de historia natural, la serie de Barcelona muestra una menor proporción de pacientes que alcanzan una elevada discapacidad a los 15 años (EDSS de 3, 71% frente a 51%; EDSS de 6, 53% frente a 12%). Sin embargo, cuando se compara con la serie actual de pacientes con CIS tratados del estudio BENEFIT [56], los datos son similares, con un 30% y un 6% de los pacientes que alcanzan una puntuación en la EDSS de 3 y de 6, respectivamente, frente al 27% y 7% en la serie de Barcelona. En definitiva, el tratamiento temprano parece prevenir la acumulación de la discapacidad y la progresión a la forma secundariamente progresiva. Otros estudios de bases de datos y pronóstico a largo plazo ofrecen una medida del grado en que los medicamentos clásicos han cambiado la historia natural de la enfermedad [57].

### Respuesta al tratamiento

Identificar correctamente a los pacientes responde-

dores es fundamental para hacer un uso personalizado de los tratamientos, aunque en la práctica no sea fácil. Los trabajos deberían ir encaminados a medir la respuesta, en pro de una más rápida, pero sobre todo más adecuada y óptima decisión terapéutica. Una revisión de Sormani y De Stefano [58] concluye en la utilización de la EDSS, los brotes y la RM, pero no hay un acuerdo, debido en parte a que la definición de no respuesta más sensible sería la progresión de un punto en la EDSS (confirmada en seis meses), mientras que una actividad sustancial en la RM, particularmente en combinación con brotes, sería el criterio más exacto de fracaso terapéutico; todo ello en función de la definición que tomemos de no respondedor.

A partir del seguimiento del estudio pivotal de interferón  $\beta$ -1a, sabemos que los pacientes con lesiones realzadas con gadolinio o brotes precoces tendrán un mayor incremento de la puntuación en la EDSS a los 15 años [59]; estos pacientes se pueden definir como no respondedores, respondedores parciales, con respuesta insuficiente o activos a pesar del tratamiento. Otras definiciones de no respuesta se basan en los criterios de Río o de Río modificados [60], que de forma aislada o bien combinados predicen una respuesta subóptima a largo plazo con interferón. Los pacientes que no son respondedores al inicio se comportan como los tratados con placebo. Hay criterios de RM muy recientes [61], pero lo más importante es definir el momento de realizar la RM basal para poder comparar la respuesta al tratamiento; ello dependerá de la rapidez de acción del medicamento, y se toman los seis meses como un buen plazo [62,63]. Una revisión sistemática de 31 ensayos clínicos muestra que el efecto del tratamiento en cuanto a RM en los seis primeros meses predice el efecto del mismo tratamiento al cabo de dos años en cuanto a brotes. Pero más importante a la hora de tomar una decisión terapéutica son los resultados combinados clínicos (brotes) y de RM [64], y especialmente las nuevas lesiones en  $T_2$  o lesiones aumentadas en  $T_2$  durante el primer año, ya que predicen discapacidad al segundo año. La localización infratentorial o espinal de la nueva lesión en  $T_2$  es mejor predictor del riesgo futuro de empeoramiento de la discapacidad que el recuento de las lesiones [65].

Sabemos que los pacientes con NEDA 3 en el segundo año de tratamiento tendrán un incremento nulo o mínimo de la puntuación de la EDSS a los siete años, aunque menos del 20% alcanzará un NEDA 3 a partir del tercer año. También es conocido que la discapacidad y la atrofia se relacionan sobre todo si se añade la carga lesional en  $T_2$  [66], y

que los pacientes con una mayor pérdida de volumen cerebral a lo largo del tiempo estarán peor clínicamente y con una mayor discapacidad en el cuarto año [67].

Se plantea también la cuestión de si deberíamos considerar nuevos objetivos de tratamiento. La atrofia cerebral, como medida relacionada con la progresión, podría incorporarse al concepto NEDA y permitir una evaluación más global y equilibrada de actividad de la enfermedad difusa y focal. El concepto NEDA es un objetivo terapéutico importante, pero difícil de utilizar y conseguir en la práctica clínica, y tal vez no deberíamos ser tan estrictos y esperar a no tener ningún tipo de actividad para hablar de respuesta al tratamiento. Por ello se introduce un nuevo concepto: el *minimal evidence of disease activity* (MEDA), que plantea como objetivo una actividad clínica o radiológica mínima que no demuestra fallo terapéutico. Así queda reflejado en el trabajo reciente del grupo MAGNIMS [68], con más de 1.000 pacientes tratados con interferón- $\beta$  durante más de tres años, que estableció tres puntuaciones de riesgo en base al número de brotes y lesiones en  $T_2$  durante el primer año. Según los expertos, este concepto no añadiría nada nuevo a los criterios de Río o de Río modificados [69]; sin embargo, vuelve a poner de manifiesto la falta de acuerdo a la hora de definir la mínima cantidad de actividad clínica o radiológica permitida para no hablar de fracaso terapéutico.

### Monitorización y modificación del tratamiento

Las comparaciones *head to head* disponibles en los datos del registro MSBase [70], con más de 40.000 pacientes de más de 200 centros, muestran que, tras una recaída con interferón o acetato de glatiramer, el cambio a natalizumab conlleva unos mejores resultados en todos los aspectos evaluados [71]. Asimismo, indican que cambiar de un inmunomodulador inyectable a fingolimod se asocia con una menor tasa de recaídas, con un resultado más favorable en cuanto a discapacidad, y con una mejor persistencia al tratamiento comparado con cambiar a otro inyectable [72].

La decisión de elegir o cambiar el fármaco dependerá de varios factores, y siempre tras un diálogo con el paciente. ECTRIMS y la Academia Europea de Neurología han aunado sus fuerzas para formular las primeras directrices europeas en el tratamiento de la EM siguiendo el sistema GRADE (metodología para la realización de recomendaciones en la práctica clínica), gran parte de las cuales ya conocemos (Tabla II) [73].

**Tabla II.** Recomendaciones actualizadas basadas en la evidencia para el manejo farmacológico en la esclerosis múltiple.

Se debe tratar a los pacientes en centros con una infraestructura que permita un seguimiento adecuado, una evaluación detallada, detectar los efectos secundarios y capacidad para abordarlos de inmediato

Considerar interferón o acetato de glatiramero para pacientes con síndrome clínico aislado y resonancia magnética que no cumplan criterios de esclerosis múltiple

Se debe ofrecer tratamiento temprano a los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente activa definida por la presencia de brotes y/o actividad en la resonancia magnética (lesiones realizadas con contraste y/o nuevas y/o inequívocamente aumentadas en T<sub>2</sub> evaluadas al menos anualmente)

La decisión de elegir o cambiar el fármaco dependerá de los siguientes factores y siempre en discusión con el paciente:

- Características del paciente y comorbilidades
- Gravedad de la enfermedad/actividad
- Perfil de seguridad del fármaco
- Acceso al tratamiento

Se recomienda utilizar las medidas radiológicas y las clínicas al monitorizar la evolución de la enfermedad

En la monitorización de la respuesta, se recomienda la realización de una resonancia magnética cerebral de referencia, por lo general dentro de los primeros seis meses de tratamiento, y compararla con una nueva resonancia realizada normalmente 12 meses después del inicio del tratamiento

Se debería ajustar el tiempo de ambas resonancias magnéticas teniendo en cuenta:

- El mecanismo de acción del fármaco (especialmente la velocidad de acción)
- La actividad de la enfermedad

Considerar un fármaco más eficaz para pacientes tratados con interferón o acetato de glatiramero que demuestre evidencia de actividad de la enfermedad

Si un tratamiento de alta eficacia se interrumpe por ineficacia o por preocupación con la seguridad, hay que intentar no bajar de escalón

Al cambiar entre fármacos altamente eficaces, hay que tener en cuenta los siguientes factores:

- Actividad de la enfermedad (cuanto mayor sea la actividad, mayor será la urgencia de iniciar un nuevo tratamiento)
- Vida media y actividad biológica del tratamiento previo
- Potencial de reactivación de la enfermedad o rebote (particularmente con natalizumab)

## Observaciones finales

En esta edición de ECTRIMS 2016, más que grandes avances o noticias de gran impacto surgieron interrogantes, por ahora sin respuesta; sin embargo, destaca la cantidad de información y las numerosas herramientas actualmente disponibles para el manejo de la enfermedad. Ello refleja que la esclerosis múltiple ya no es una enfermedad huérfana, y que requiere un nivel de especialización muy elevado para ofrecer lo mejor a nuestros pacientes.

La historia natural de la enfermedad ha cambiado, y los medicamentos clásicos ofrecen un mejor futuro a los pacientes cuando son diagnosticados. Se aborda un concepto nuevo más factible en la práctica clínica: el MEDA, y también el hecho de cómo los brotes y únicamente las lesiones en T<sub>2</sub>, ya

sin realce de gadolinio, podrían tener utilidad para hacer una valoración de la respuesta al tratamiento. La planificación familiar en la mujer, el embarazo y la lactancia se discuten por ser temas de actualidad, y por considerarse controvertidos y generar inquietud. La EM pediátrica es un tema de mayor complejidad, especialmente el abordaje terapéutico, dado que en este grupo de edad es difícil hacer ensayos clínicos. Se introduce el concepto de medicina personalizada y medicina de precisión en todos los aspectos, desde el diagnóstico hasta el tratamiento, y se advierte de la escasa valoración del deterioro cognitivo que hacemos en la clínica, a pesar de su importancia en la enfermedad.

La segunda parte de este artículo evidencia la controversia actual en el manejo de la EM, presenta los últimos avances en remielinización y neuroprotección, y anticipa los avances en investigación que, en el futuro, acabarán convergiendo en la práctica clínica [74].

## Bibliografía

1. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol* 2013; 149: 219-24.
2. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol* 2008; 4: 284-8.
3. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2014; 72 (Suppl 1): S39-42.
4. Bourre B, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Brassat D, Castelnuovo G, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 875-9.
5. Hellwig K, Rockhoff M, Herbrist S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, et al. Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1132-8.
6. Hellwig K, Chen LH, Stanczyk FZ, Langer-Gould AM. Oral contraceptives and multiple sclerosis/clinically isolated syndrome susceptibility. *PLoS One* 2016; 11: e0149094.
7. Pozzilli C, De Giglio L, Barletta VT, Marinelli F, Angelis FD, Gallo V, et al. Oral contraceptives combined with interferon beta in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e120.
8. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C, et al; POPARTMUS Study Group. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progesterin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286: 114-8.
9. Iaffaldano P, Simone M. Early disease modifying treatment delays disability accumulation in patients with pediatric onset clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.
10. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 116-27.
11. Pfeifenbring S, Bunyan RE. Oligodendroglial damage and remyelination in paediatric multiple sclerosis lesions. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.
12. Brown RA, Narayanan S, Banwell B, Arnold DL. Magnetization transfer ratio recovery in new lesions decreases during adolescence in pediatric-onset multiple sclerosis patients. *Neuroimage Clin* 2014; 6: 237-42.
13. Pfeifenbring S, Nessler S, Wegner C, Stadelmann C, Bruck W.



- Remyelination after cuprizone-induced demyelination is accelerated in juvenile mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74: 756-66.
14. Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, Penner I, Till C. Pediatric multiple sclerosis: cognition and mood. *Neurology* 2016; 87 (Suppl 2): S82-7.
  15. Hosseini B, Flora DB, Banwell BL, Till C. Age of onset as a moderator of cognitive decline in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20: 796-804.
  16. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309-14.
  17. Weisbrodt D, Charvet L, Serafin D, Milazzo M, Preston T, Cleary R, et al. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 588-93.
  18. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler* 2016; Oct 1. [Epub ahead of print].
  19. Reuter F, Zaaaroui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1157-9.
  20. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253: 1054-9.
  21. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, Caputo D, Ghezzi A, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1521-6.
  22. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 632-8.
  23. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010; 16: 62-7.
  24. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler* 2010; 16: 581-7.
  25. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016; 22: 659-67.
  26. Chiaravallotti ND, Moore NB, Nikelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: the MEMREHAB trial. *Neurology* 2013; 81: 2066-72.
  27. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoi M, Cocco E, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 376-83.
  28. Munger KL, Fitzgerald KC, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, et al. No association of multiple sclerosis activity and progression with EBV or tobacco use in BENEFIT. *Neurology* 2015; 85: 1694-701.
  29. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J, Mitchell AJ, Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2013; 40: 147-53.
  30. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71: 306-14.
  31. Zuluaga MI, Otero-Romero S. Severe vitamin D deficiency and smoking increases the risk of multiple sclerosis and disability accumulation in clinically isolated syndromes. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.
  32. Farez ME, Fiol MP, Gaitan MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 26-31.
  33. Fitzgerald K, Munger K. Increased sodium intake is not associated with MS activity or progression in BENEFIT. American Academy Meeting 2016. Vancouver, Canada, 2016.
  34. Ross C, Towfic F. Association of a multi-SNP signature with response to Copaxone (glatiramer acetate) in a subset of patients and in multiple RRMS patient cohorts. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.
  35. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-86.
  36. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014; 9: e90509.
  37. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292-303.
  38. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
  39. Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T, Ryo M, Takahashi W. Fingolimod-induced leukoencephalopathy in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 7: 53-7.
  40. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993; 116: 135-46.
  41. O'Riordan JL, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
  42. Arrambide G. The role of oligoclonal bands in the diagnosis of MS. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.
  43. Tintore M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-83.
  44. Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 1863-74.
  45. Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernández O, Montalban X, Casanova B, et al. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol* 2015; 77: 447-57.
  46. Magraner MJ, Boscá I, Simó-Castelló M, García-Martí G, Alberich-Bayarri A, Coret F, et al. Brain atrophy and lesion load are related to CSF lipid-specific IgM oligoclonal bands in clinically isolated syndromes. *Neuroradiology* 2012; 54: 5-12.
  47. Tintoré M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75: 1933-8.
  48. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013; 80: 69-75.
  49. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves da Mota P, Swanton JK, Miszkal KA, Wheeler-Kingshott CG, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2017; 23: 665-74.
  50. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, Picón C, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology* 2016; 87: 1076-84.
  51. Canto E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015; 138: 918-31.
  52. Canto E. Validation of cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 as a prognostic biomarker of conversion to multiple sclerosis and disease severity in patients with clinically isolated syndromes. 32nd Congress of ECTRIMS. London, UK, 2016.

53. Hinsinger G, Galeotti N, Nabholz N, Urbach S, Rigau V, Demattei C, et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 1251-61.
54. Martínez MA, Olsson B, Bau L, Matas E, Cobo CA, Andreasson U, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 550-61.
55. Modvig S, Degn M, Roed H, Sorensen TL, Larsson HB, Langkilde AR, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler* 2015; 21: 1761-70.
56. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalban X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016; 87: 978-87.
57. Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol* 2015; 14: 497-505.
58. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 504-12.
59. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013; 73: 95-103.
60. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59: 344-52.
61. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, De Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis –establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597-606.
62. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M, et al. Guidelines from the Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2013; 34: 2085-93.
63. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 307-23.
64. Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 77: 1684-90.
65. Galassi S, Prosperini L, Logoteta A, Hirsch MN, Fanelli F, De Giglio L, et al. A lesion topography-based approach to predict the outcomes of patients with multiple sclerosis treated with interferon beta. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 8: 99-106.
66. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43-9.
67. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Río J, Auger C, Pareto D, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon beta. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e132.
68. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, Río J, Calabrese M, Cocco E, et al. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87: 134-40.
69. Río J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R, et al. Respuesta al tratamiento con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. Validación del Río Score. *Rev Neurol* 2016; 63: 145-50.
70. Butzkueven H. MSBase: studies to date and future prospects. 32nd Congress ofECTRIMS. London, UK, 2016.
71. Spelman T, Kalincik T, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Kappos L, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 373-87.
72. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405-13.
73. Otero-Romero S, Amato MP.ECTRIMS-EAN clinical practice guideline on pharmacological management of multiple sclerosis. 32nd Congress ofECTRIMS. London, UK, 2016.
74. Fernández O, Oterino A, Oreja-Guevara C, Prieto JM, Mendibere-Bilbao MM, García-Merino JA, et al. Revisión de las novedades del XXXII CongresoECTRIMS 2016, presentadas en la IX Reunión Post-ECTRIMS (II). *Rev Neurol* 2017; 65: 75-84.

### Review of the novelties from the 32ndECTRIMS Congress, 2016, presented at the 9th Post-ECTRIMS Meeting (I)

**Summary.** For the ninth year in a row the Post-ECTRIMS Meeting has been held in Madrid (Spain) with the aim of presenting and discussing the hottest issues debated at theECTRIMS Congress by renowned specialists in multiple sclerosis in our country. One outcome of this scientific activity, endorsed by the Spanish Neurology Society, is this review article, which is published in two parts. This first part addresses family planning, pregnancy management and the role of breastfeeding in women with multiple sclerosis. Attention is drawn to the paediatric population, to magnetic resonance imaging features and to the genetic-environmental risk factors for developing the disease in children, without neglecting the risk factors for development in adults. The review updates the epidemiology of cognitive deterioration in patients with multiple sclerosis, the advantages and disadvantages of available assessment tools, and current management approaches, while also insisting on the importance of cognitive involvement during the course of the disease. Furthermore, the concept of individualised, precision medicine is introduced, from the diagnosis of the disease until its treatment, with the controversies that inevitably arise in patient management, above all with regard to the change of treatment and the handling of associated risks.

**Key words.**ECTRIMS. Multiple sclerosis. Post-ECTRIMS.