

Documento EMCAM para manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y riesgo COVID-19



Avalado por la Asociación Madrileña de Neurología

23/03/2020

Nota Previa

Esta información es preliminar, en función de la escasa evidencia disponible y el consenso de expertos. La finalidad de esta revisión es la de dotar al clínico de algunas herramientas y consideraciones en relación con la infección de SARS-CoV-2 en pacientes con Esclerosis Múltiple, y no de servir de guía de actuación.

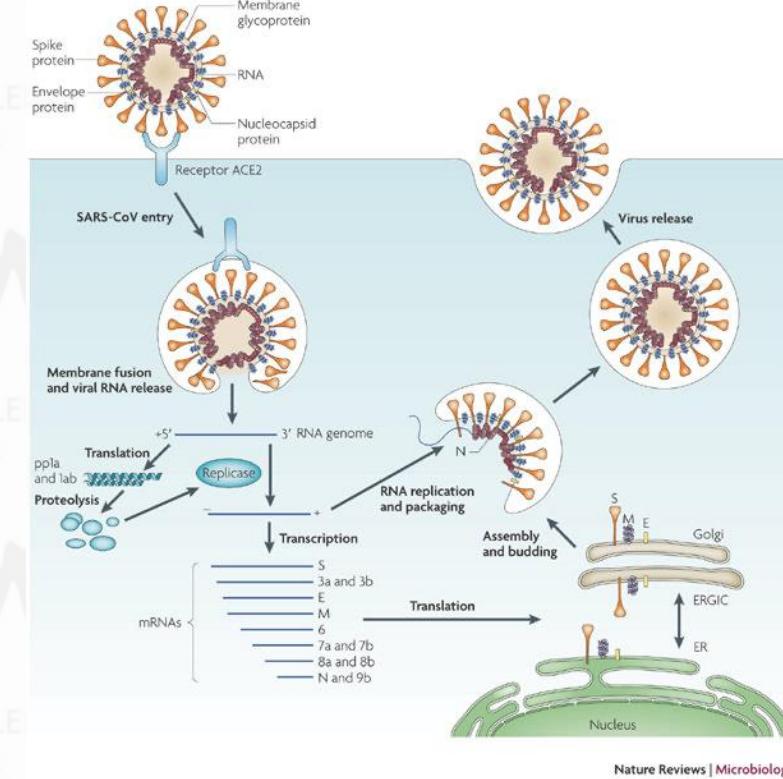
Grupo de trabajo formado por el comité científico actual y previo del grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes de la CAM, integrado por las Dras Lucienne Costa-Frossard França, Irene Moreno Torres y Virginia Meca Lallana, y el Dr. Jose Manuel García Domínguez.

Objetivo

- Recopilar evidencia disponible sobre tratamientos para EM y SARS-CoV-2
- Dar algunas propuestas de manejo de los pacientes con EM durante la pandemia

Coronavirus SARS-CoV-2

- Betacoronavirus
- ARN virus con previsible elevada diversidad genética y capacidad de recombinación.
- Unión a la Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (IECA se unen a la 1), presente en los alveolares pulmonares.
- Los coronavirus son muy prevalentes (20-30% de resfriados comunes) pero varios coronavirus (MERS, SARS) importante mortalidad (30 y 10% respectivamente).



Nature Reviews | Microbiology

SARS-CoV-2 respuesta inmunológica

- Destrucción de cílios alveolares con respuesta de liberación de citocinas.
- COVID-19 produce una linfopenia predominantemente de células T sobre todo CD4+, en menor cuantía CD8+, y de células B, así como un incremento de citocinas proinflamatorias y de Ig.
- Se postula que la infección por coronavirus podría evolucionar en tres fases. En la hiperinflamación sistémica, una premodulación inmunológica con tratamientos inmunomoduladores no sería necesariamente deletéreo:
 - Fase de Infección
 - Fase de Afectación pulmonar con o sin hipoxia
 - Fase de Hiperinflamación sistémica

Coronavirus y SNC

- No reportado afectación de SNC importante:
 - Confusión y deterioro de nivel de conciencia por hipoxemia
- Otros coronavirus han descrito encefalitis (MERS) o desmielinización (modelos animales, virus neutrotópico de la hepatitis del ratón, MHV)
- Descrita afectación “directa” de SNC:
 - Anosmia y disgeusia
 - Alteración de la respiración “automática” – posible papel de hipoventilación central
 - Encefalitis o cuadros parainfecciosos

Factores de gravedad*

- Clínicos:

- Edad >65 años
 - SOFA score >4

- Analíticos:

- Linfopenia <1000
 - Albumina < 4gr/L
 - PCR > 38mg/L
 - Dímero D >1mcg/L

- Radiológicos:

- Infiltrados bilaterales <50% campos

Mal pronóstico:

- Mayores 60 años
- Diabetes Mellitus
- Enf. pulmonar
- Enf. cardiovascular
- Hipertensión arterial
- Cáncer
- Inmunosupresión

*En pacientes con inmunosupresión podrían modificarse estos criterios. Debe tenerse en cuenta que la Esclerosis Múltiple y sus tratamientos son comorbilidades relevantes en el manejo de estos pacientes

Impacto de los tratamientos modificadores de la enfermedad en EM en la respuesta inflamatoria frente a SARS-CoV-2

- SARS-CoV-2 aumenta la proteína C reactiva y esto parece tener correlación con la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.
- No se ha demostrado que el uso de TME en EM se relacione con una menor respuesta inflamatoria sistémica durante las infecciones ni con una disminución de la proteína C-reactiva.
- No hay estudios que evalúen parámetros de respuesta inflamatoria sistémica en el subgrupo de pacientes con EM en TME durante la infección por SARS-CoV-2.
- Existe evidencia de que COVID19 induce una respuesta inmunitaria excesiva con aumento de liberación de citocinas. No se puede descartar que en pacientes con TME exista una premodulación de esta respuesta inflamatoria.

Tratamientos para la EM y Coronavirus

Abordaje teórico

Interferon

- MoA de interferón relacionado con la respuesta antiviral, mediado por TLR-7 y 9, entre otros.
- Efectividad previa en función pulmonar en casos de MERS.
- No se ha reportado un aumento de infecciones virales significativo en los pacientes en tratamiento prolongado con interferón.
- Probable menor efectividad de INF beta1a vs INF beta1b, aunque también tiene capacidad de inhibición de MERS.
- Actualmente en EECC:
 - Ensayo MIRACLE: combinación ritonavir/Lopinavir más INFbeta1b en MERS
 - EECC en tratamiento combinado con Lopinavir/Ritonavir para tratamiento de SARS-CoV-2

Interferon y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?*

Parece razonable iniciar este tratamiento en los pacientes candidatos

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe mantener

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

En principio beta1b sería recomendable mantener

Probablemente razonable mantener INF beta1a

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

No existen datos todavía y los que hay son contradictorios

Acetato de Glatirámero

- El acetato de glatiramero es el acetato de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos obtenidos de forma natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina.
- Se sugiere que actúa en las células inmunes innatas, incluyendo monocitos, células dendríticas y células B, que a su vez modulan las funciones adaptativas de las células B y T induciendo la secreción de citocinas antiinflamatorias y reguladoras.
- No se ha reportado un aumento de infecciones virales significativo en los pacientes en tratamiento prolongado con AG.

Acetato de Glatiramer y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?*

Parece razonable iniciar este tratamiento en los pacientes candidatos

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe mantener

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

Parece un tratamiento seguro a mantener durante la infección

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

No existen datos

Teriflunomida

- Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina.
- Teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados y puede producir la reducción del número de linfocitos. Se debe vigilar la presencia previa de linfo o neutropenia en pacientes en los que se sospeche una infección.
- En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg.
- Se han objetivado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) en pacientes tratados con teriflunomida. La EPI puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable, que suele empezar con tos seca persistente y disnea. Especial cuidado en diagnóstico diferencial con los síntomas iniciales de COVID-19.
- Teriflunomida se metaboliza por el citocromo P, pero no se ha descrito interacción con lopinavir/ritonavir
- Se ha descrito potencial antiviral de los inhibidores de DHODH para diferentes tipos de virus

Teriflunomida y SARS-CoV-2

- ***¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?***

Parece razonable iniciar este tratamiento en los pacientes candidatos.

- ***¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?***

No, se debe mantener

- ***¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?***

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución.

Si el paciente ya está en tratamiento con teriflunomida y tiene una infección activa grave, es necesario suspenderlo mediante un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

En pacientes con síntomas leves y sin linfopenia, se podría valorar mantener la medicación. Si existe linfo o neutropenia relevante, se recomienda suspender la medicación y valorar realizar eliminación acelerada

- ***¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?***

No existen datos

Dimetilfumarato

- Dimetilfumarato es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias mediadas, probablemente por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 derivado de eritroide 2 (Nrf2).
- Produce reducción de linfocitos T y B de memoria y regulación a la baja de los perfiles de citocinas proinflamatorias (IL1, IL17), mientras aumenta la producción de citoquina antiinflamatoria (IL2). La vida media de dimetilfumarato es muy corta, por lo que se elimina en 24h.
- Los pacientes tratados con Dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia prolongada grave. Se debe comprobar los valores de recuento linfocitario previos a la infección para no confundir una posible linfopenia con la secundaria a SARS-CoV-2.
- Se han producido casos de LMP con dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia prolongada de moderada a grave.
- En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en otras infecciones graves con dimetilfumarato en comparación con placebo.

Dimetilfumarato y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?*

Parece razonable iniciar este tratamiento en los pacientes candidatos.

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe mantener

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con dimetilfumarato se debe retrasar hasta su resolución completa.

Si el paciente ya está en tratamiento con dimetilfumarato y tiene una infección activa grave, es necesario suspenderlo, hasta su resolución completa.

En pacientes con síntomas leves y sin linfopenia, se podría valorar mantener la medicación. En pacientes con linfopenia significativa (grado 2 y 3), se recomienda suspender transitoriamente la medicación.

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

No existen datos

Fingolimod

- Fingolimod es un agonista S1P1 que produce secuestro linfocitario en el ganglio linfático.
- Reportado cierto efecto antiviral en el caso de ARN-virus (picornavirus (Coxsackievirus)).
- Posible acción en disminución de la cascada inflamatoria, disminuyendo la tormenta de citocinas, especialmente IL-6, de forma independiente a S1P1 en otras infecciones virales como la infección por H1N1.
- Fingolimod produce linfopenia relativa por secuestro en el ganglio linfático. Se debe tener en cuenta a la hora de valorar el recuento linfocitario en la evaluación de estos pacientes.
- Disminución de la capacidad de generar nueva inmunidad frente a neoantígenos.
- Descrito aumento de riesgo de infección por DNA-virus (VPH, VVZ) y otras infecciones oportunistas.
- Se debe tomar en consideración la posibilidad de alargamiento intervalo QT.
- En EECC con COVID19 para evaluar potencial de disminuir formación de membranas hialinas y edema pulmonar (NCT04280588).

Fingolimod y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?*

Parece razonable demorar el inicio de fingolimod o al menos asegurarse de que el paciente no está infectado y hará medidas de aislamiento comunitario, valorando siempre el perfil riesgo/beneficio de cada paciente

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe mantener. Se debe tomar en consideración el riesgo de rebote de la enfermedad tras la suspensión

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

Parece razonable suspender la medicación en caso de infección grave, como en los casos que precisen hospitalización

Se recuerda la necesidad de monitorizar la primera dosis tras una suspensión de fármaco de más 14 días y tener en cuenta la posibilidad de un rebote de la enfermedad.

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

No existen datos.

Cladribina

- Cladribina es un análogo sintético de desoxiadenosina que induce apoptosis linfocitaria y anergia secundaria.
- No linfopenia significativa en el 75% de los casos (no linfopenia o linfopenia grado 1), un 1% de pacientes, linfopenia grado IV, fundamentalmente en el mes 2 tras la primera dosis de cladribina.
- Disminución de NK y relativa preservación de CD8+ y células plasmáticas.
- Las alteraciones en el perfil de subpoblaciones linfocitarias pueden ser duraderas (>10 meses).
- Riesgo de reactivación de ADN-virus (EBV, VVZ) en usos distintos de la EM y en estudios pivotales en EM.
- No descrito aumento significativo de las infecciones en los pacientes sin linfopenia.

Cladribina y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?*

Se debe valorar el perfil de riesgo de la enfermedad en cada caso.

Se recomienda valorar demorar la administración de los cursos en la medida de lo posible, incluyendo segundo curso o adicionales. Es posible demorar un segundo curso hasta un máximo de 6 meses.

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe valorar retrasar el segundo curso, o los adicionales en función de la actividad de la enfermedad en cada paciente.

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

Cladribina está contraindicado en caso de infección activa.

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

Está descrito un mayor riesgo de infecciones en el período de linfopenia asociado a este fármaco, por lo que en caso de contraer la infección viral durante este período (linfocitos <800) es posible que empeore el pronóstico.

Natalizumab

- Natalizumab es un inhibidor selectivo de las alfa-4-beta-1 integrinas, alterando la interacción entre las mismas y VCAM-1, evitando la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado del sistema nervioso central.
- NTZ no disminuye ni aumenta directamente el número de células diana y los recuentos celulares quedan dentro de los rangos normales, en sangre periférica.
- Natalizumab reduce los niveles de linfocitos T y B en el líquido cefalorraquídeo.
- Se han comunicado casos de infecciones oportunistas graves con natalizumab, entre ellas la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las meningitis y encefalitis, especialmente secundarias a virus de la familia Herpes.
- El virus SARS-CoV-2 no parece tener un especial neurotropismo, aunque se debe tener cautela porque hay casos descritos de afectación neurológica.
- Recientemente se permite un intervalo expandido de dosis hasta 6 semanas en pacientes candidatos, con reducción del riesgo de LMP, sin probable perjuicio de su eficacia.

Natalizumab y SARS-CoV-2

- ***¿Debo iniciar lo en este contexto epidemiológico?***

Dado que el fármaco está aprobado para pacientes con alta actividad inflamatoria de la enfermedad, parece razonable iniciar este tratamiento en los pacientes candidatos, siempre que el perfil beneficio/riesgo lo justifique.

- ***¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?***

No, se debe mantener.

- ***¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?***

Valorar retrasar la administración de la dosis hasta resolución del cuadro infeccioso, aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de rebote tras la suspensión de Natalizumab.

- ***¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?***

No existen datos.

Ocrelizumab

- Ocrelizumab es un Ac monoclonal humanizado dirigido contra la proteína CD20. Los anti-CD20 se unen a la superficie de las células B produciendo depleción a través de 4 mecanismos: apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento.
- La tasa de infecciones en los ensayos clínicos fue de 75,6 por 100 pacientes/año (IC 95%: 73-78,2), y se mantuvo estable en los estudios de extensión. Fueron infecciones del tracto urinario, nasofaringitis, infecciones respiratorias de las vías altas e infecciones herpéticas.
- La tasa acumulada de infecciones graves en todos los ensayos clínicos fue del 1,3% para el brazo del ocrelizumab en la EMRR y de 6,2% para el brazo del ocrelizumab en la EMPP.
- Ocrelizumab disminuyó las inmunoglobulinas sobre todo niveles de IgM. En ensayos clínicos de EM, no hubo asociación aparente entre la disminución de la inmunoglobulina y el riesgo de infecciones graves.
- Se han descrito casos de Neutropenia asociada a Ocrelizumab.

Ocrelizumab y SARS-CoV-2

- En un estudio recientemente publicado se muestra que ocrelizumab no elimina la respuesta inmune B (humoral) y T (mediada por células) contra la infección primaria por VZV. Se teoriza que los órganos linfoides secundarios no sufren la depleción de las células B inducida por el fármaco.
- Se especula que parte de la eficacia de Ocrelizumab podría estar medida por depleción de células T CD20+.

Ocrelizumab y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciar lo en este contexto epidemiológico?*

- Ocrelizumab está indicado en pacientes con actividad alta de la enfermedad y en formas progresivas, por lo que se debe valorar el perfil de riesgo de la enfermedad en cada caso. Valorar de forma individual los tratamientos previos y el riesgo de brotes.
- Se recomienda valorar demorar la administración de los cursos sobre todo en pacientes con formas progresivas, que suelen tener más edad y un perfil de comorbilidades mayor por lo que tendrían más riesgo de complicaciones en caso de infección.

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

- Valorar paciente a paciente. Valorar retrasar los sucesivos cursos en función de la actividad de cada paciente, teniendo en cuenta la estabilidad del paciente, la presencia de brotes y el tiempo de tratamiento.
- En las formas progresivas, valorar retrasar los cursos por su perfil de mayor edad y mayores comorbilidades.

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

Ocrelizumab está contraindicado en caso de infección activa.

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

No hay evidencia de esto en la actualidad. Si los pacientes presentan linfopenia o neutropenia asociada al tratamiento puede empeorar el pronóstico.

Rituximab

- Rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico frente a CD20. Se aprobó inicialmente para el linfoma no Hodgkin CD20 + y posteriormente para la leucemia linfocítica crónica CD20 + y la artritis reumatoide. También fue el primer agente anti-CD20 utilizado en neuromielitis óptica y en Esclerosis Múltiple, aunque su uso en estas enfermedades no está reflejado en la ficha técnica.
- En los ensayos clínicos con Rituximab HERMES y OLYMPUS se observó una incidencia de infecciones similar entre el grupo Rituximab y placebo (69,6% y 68,2% frente a 65,3% y 71,4%, respectivamente). Se describieron con mayor frecuencia infecciones respiratorias y de las vías urinarias, reportadas como (2,9% y 4,5% frente a 5,7% y < 1%).
- La incidencia de infecciones en estudios prospectivos abiertos es muy variable oscilando entre el 61,5% y el 8%. En general las infecciones se describen como leves o moderadas y en su mayoría también de tracto urinario y respiratorias.
- Rituximab disminuyó las inmunoglobulinas, sobre todo niveles de IgG, sin asociación clara con riesgo de infecciones graves.
- Se han descrito casos de Neutropenia asociada a Rituximab.

Rituximab y SARS-CoV-2

- ***¿Debo iniciarlo en este contexto epidemiológico?***

- Rituximab es un fármaco usado fuera de ficha técnica predominantemente en pacientes con formas progresivas con brotes. Se debe valorar el perfil de riesgo de la enfermedad en cada caso. Valorar de forma individual los tratamientos previos y el riesgo de brotes.
- Se recomienda valorar demorar la administración de los cursos sobre todo en pacientes con formas progresivas, que tiene más edad y un perfil de comorbilidades mayor por que tendrían más riesgo de complicaciones en caso de infección.

- ***¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?***

- Valorar paciente a paciente. Valorar retrasar los sucesivos cursos en función de la actividad de cada paciente, teniendo en cuenta la estabilidad del paciente, la presencia de brotes y el tiempo de tratamiento.
- En las formas progresivas, valorar retrasar los cursos por su perfil de mayor edad y mayores comorbilidades.

- ***¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?***

Rituximab está contraindicado en caso de infección activa.

- ***¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?***

No hay evidencia de esto en la actualidad. Si los pacientes presentan linfopenia o neutropenia asociada al tratamiento puede empeorar el pronóstico.

Alemtuzumab

- Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a CD52, lo que induce destrucción linfocitaria.
- Linfopenia profunda de Células T y B, pero en menor medida también de células NK, con recuperación a los 3-6 meses de estos últimos, pero más prolongada en el caso de los linfocitos (10-12 meses).
- La respuesta CD4+ naïve puede permanecer disminuida de forma prolongada tras Alemtuzumab.
- Se observó un aumento de las infecciones durante los 30 días postratamiento. Están descritas 7 infecciones fatales en <30 días desde la infusión, 3 con microorganismo identificado (aspergillus, listeria, estreptococo) y 4 no identificado.
- Posible reactivación de VEB, CMV (herpesvirus, ADN) y VPH.
- Las infecciones fueron más frecuentes en el brazo de alemtuzumab, pero con duración y pronóstico generalmente similar al de los pacientes en interferón.
- Ser mujer, tener más de 2 tratamientos previos para la EM, y la linfopenia fueron factores predictores del riesgo de infección.

Alemtuzumab y SARS-CoV-2

- *¿Debo iniciar lo en este contexto epidemiológico?*

Alemtuzumab está indicado en pacientes con actividad alta de la enfermedad, por lo que se debe valorar el perfil de riesgo de la enfermedad en cada caso.

Se recomienda valorar demorar la administración de los cursos en la medida de lo posible, incluyendo segundo curso o adicionales.

- *¿Debo suspender el tratamiento de forma profiláctica?*

No, se debe valorar retrasar el segundo curso, o los adicionales en función de la actividad de la enfermedad en cada paciente.

- *¿Debo suspender el tratamiento durante la infección?*

Alemtuzumab está contraindicado en caso de infección activa.

- *¿Tengo peor pronóstico por estar con el tratamiento?*

Está descrito un mayor riesgo de infecciones en el período de linfopenia asociado a este fármaco, por lo que en caso de contraer la infección viral durante este período (linfocitos <800) es posible que empeore el pronóstico.

Terapias puente

- En pacientes que tenían previsto iniciar un TME inmunosupresor como cladribina, ocrelizumab, rituximab o alemtuzumab y en los que se retrasa la administración de TMEs, esto puede suponer un riesgo de actividad de la enfermedad.
- En cada caso, debe valorarse el perfil riesgo/beneficio de iniciar una terapia de menor eficacia.
- Terapia puente con medicamentos modificadores de la enfermedad no inmunosupresores como acetato de glatirámero o interferón:
 - El inicio de la acción terapéutica de estos medicamentos puede ser entre 3-4 meses.
 - No parece razonable su uso como terapias puente, sin embargo se debería evaluar cada caso en particular.

Manejo del brote de esclerosis múltiple durante la pandemia o durante la infección por COVID19

Manejo del brote de esclerosis múltiple durante la pandemia o durante la infección por COVID19

- Las infecciones sistémicas se han asociado a un aumento del riesgo de brotes en los pacientes con esclerosis múltiple “durante el período de riesgo” que va desde la semana previa a la infección hasta 5 semanas después.
- Es esperable un aumento de los brotes en pacientes durante la pandemia.
- Es necesario diferenciar brote desencadenado por la infección de pseudobrote.

Manejo del brote de esclerosis múltiple durante la pandemia o durante la infección por COVID19

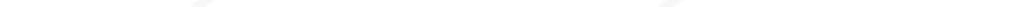
Los pacientes con diagnóstico de brote deberían ser informados sobre el riesgo/beneficio de la administración de corticoides teniendo en cuenta que:

- La administración de corticoides en la práctica clínica actual se realiza para acortar el tiempo de los síntomas y que tiene poco impacto en la recuperación funcional.
- En caso de estar cursando una infección por coronavirus la administración de corticoides empeora teóricamente el riesgo de complicaciones y está controvertido su uso ya que retrasa el aclaramiento del virus.
- Dado que existen personas asintomáticas cursando una infección por COVID19 no es posible asegurar la ausencia de infección.

Manejo del brote de esclerosis múltiple durante la pandemia o durante la infección por COVID19

- El neurólogo que diagnostique un brote debería valorar restringir el tratamiento con corticoides a pacientes en los que el perfil beneficio/riesgo sea favorable.
- También se podría valorar el uso de recambio plasmático en los casos graves, cuando los corticoides no se consideren adecuados. Hay que recordar que el recambio plasmático está contraindicado si existe infección activa.
- En todo momento se recomienda limitar la estancia en el hospital, valorando administración oral de corticoides y recambio plasmático ambulatorio en caso de que se haya decidido tratar un brote.

Monitorización del paciente con EM y recomendaciones



Monitorización radiológica de los tratamientos modificadores de la enfermedad

- La mayoría de los hospitales no están realizando pruebas complementarias no urgentes.
- La adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes con EM incluye pruebas complementarias no urgentes como la resonancia magnética cerebral.
- Las resonancias para valorar seguridad de los fármacos como en el caso del seguimiento de pacientes con alto riesgo de LMP no deberían posponerse.
- Las resonancias de rutina para valorar actividad radiológica en pacientes durante el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad podrían posponerse. Podrían realizarse aquellas cuyo resultado vaya a producir un cambio terapéutico inmediato en el contexto de la pandemia.

Monitorización analítica de los tratamientos modificadores de la enfermedad

- La mayoría de los hospitales no están realizando pruebas complementarias no urgentes.
- La adecuada monitorización de la seguridad de los TMEs en EM requiere de pruebas complementarias no urgentes como las analíticas sanguíneas y de orina.
- No se deben posponer analíticas de control de pacientes que hayan recibido tratamientos inmunosupresores y que se encuentren en los períodos de vigilancia para establecer los posibles efectos adversos (linfopenia, eosinofilia, PTI, tiroiditis autoinmune...).
- La necesidad de realización de analíticas se debe considerar de forma individual en cada paciente teniendo en cuenta el perfil de inmunosupresión y el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en los centros sanitarios.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN* DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

- Recomendarles no salir a la calle y evitar reuniones o visitas, ya que no es posible conocer con certeza que individuos han estado en contacto con el virus.
- Recomendar, en los casos que sea posible, el teletrabajo. Si no hay posibilidad recomendar la baja laboral.
- Recomendar extremar las medidas de precaución también por los miembros de la unidad familiar evitando salir a la calle también en su caso, y si es imprescindible la salida, ser muy exhaustivo con las medidas de higiene en la calle y al volver a casa.
- En caso de familiares infectados recomendarles limitar contacto, usar mascarillas y seguir las recomendaciones de la CAM para este supuesto (Anexo 1).
- Valorar, caso a caso, los tratamientos de los pacientes. Evitar administrar tratamiento en caso de infección activa o si la cuarentena no es adecuada.
- Recomendarles restringir las visitas al Hospital a circunstancias urgentes o preferentes. Realizar atención y seguimiento telefónico/telemático con los pacientes, en la medida de lo posible.
- Recomendarles que en caso de tener que acudir al Hospital, evitar hacerlo acompañado, y en caso de necesitar acompañante, acudir con una sola persona.
- Recomendarles que, en los accesos al hospital, deben extremar el cuidado y acudir con mascarilla.
- Aquellos pacientes que precisen valoración presencial, atenderlos en consulta con mascarilla y guantes extremando el cuidado y el lavado de manos.
- En caso de presentar sintomatología leve, sin fiebre, recomendarles mantenerse en observación en domicilio. En caso de encontrarse inmunosuprimido y presentar fiebre por encima de 38º, mal estado de la situación general o dificultad respiratoria, recomendarles acudir a urgencias.

*El estado de inmunosupresión viene determinado en cada paciente por diversos aspectos tales como tratamiento modificador de la enfermedad, edad, comorbilidad etc, por lo que debe ser valorado de forma individual en cada paciente por parte de su médico responsable.

Bibliografía

- Delgado R. Jornada Virtual de actualización en SARS-CoV-2 y COVID-19. Webinar SEIMC. Accesible en: www.seimc.org [acceso 20 Marzo 2020]
- He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-Infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006;210:288-297
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print]
- Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S et al. The spike protein of SARS-CoV a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:226-36
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and Immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020. In press
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction and proposed neurotropic mechanisms. *ASC Chem Neurosci*. Doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
- Savarin C, Bergmann CC. Viral-induced suppression of self-reactive T cells: Lessons from neurotropic coronavirus-induced demyelination. *J Neuroimmunol* 2017;308:12-16
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; doi: 10.1002/jmv.25728[Epub ahead of print]
- Xinhua Ed. Accesible en: www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
- Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Tennakoon A et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;83:929-37
- Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2013;8:1153-60
- Ministerio de sanidad Ed. Dirección General de Salud Pública. Manejo clínico del paciente COVID-19: tratamiento médico. Accesible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf [Acceso 20/03/2020]
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
- Derkow K, Bauer JM, Hecker M, et al. Multiple Sclerosis: modulation of toll-like receptor (TLR) expression by interferon- β includes upregulation of TLR-7 in plasmacytoid dendritic cells. *PlosOne*. 2013;8:e70626
- Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Mult Scler Related Disord*. 2014;3:294-302
- Saida T, Kira J, Ueno Y, Harada N, Hirakata T. Long-term efficacy and safety of intramuscular interferon beta-1a: Randomized postmarketing trial of two dosing regimens in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;7:102-8
- Chan JFW, Chan KH, Kao RY et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect*. 2013;67:606-16
- Arabi Y. MERS-CoV Infection treated with a combination of Lopinavir/Ritonavir and Interferon Beta-1b (MIRACLE). Accesible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845843> [Acceso 20 Marzo 2020]
- Ficha técnica Copaxone. Accesible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65983/65983_ft.pdf [acceso 20 Marzo 2020]
- Ficha técnica Aubagio. Accesible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html [acceso 20 Marzo 2020]

- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1293-303;
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:247-56.
- Comi G, Freeman MS, Kappos L et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:97-104
- Universidad de Liverpool. Interacciones de fármacos HIV. Accesible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/> [acceso 20 Marzo 2020]
- Martin S, Chiramel AI, Schmidt ML et al. A genome-wide siRNA screen identifies a druggable host pathway essential for the Ebola virus life cycle. *Genome Medicine* 2018;10:58
- Launay M, Baudouin V, Guillemain R et al. Leflunomide for BKvirus: report of seven kidney-transplanted children. *Int J Organ Transplant Med* 2018;9:178-183
- Ficha técnica Tecfidera. Accesible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf [acceso 20 Marzo 2020]
- Scannevin RH, Chollat S, Jung MY et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived-2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;341:274-284
- Fox RJ, Kita M, Cohan SL et al. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):251-62.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1098-1107
- Wang X, Li M, Yu Y et al. FTY720 alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis and inhibits viral replication through regulating sphingosine 1-phosphate receptors and AKT/caspase-3 pathways. *J Cell Physiol.* 2019;234:18029
- Aramideh Khoury R, Karampoor S, Keyvani H et al. The frequency of varicella-zoster virus infection in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod. *J Neurimmunol.* 2019;328:94
- Triplett J, Kermode AG, Corbett A, Reddel SW. Warts and all: Fingolimod and unusual HPV-associated lesions. *Mult Scler* 2019;25:154
- Wang N et al. Fingolimod in COVID-19. Accesible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588> [20 Marzo 2020]
- Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen A et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy *Mult Scler Eur J Neurol.* 2018;25:527
- ficha técnica fingolimod. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx_136419_es.pdf [acceso 20 Marzo 2020]
- Kappos L, Mehling M, Arroyo R et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:872;
- Walsh KB, Teijaro JR, Rosen H, Oldstone MB. Quelling the storm: utilization of sphingosine-1-phosphate receptor signaling to ameliorate influenza virus-induced cytokine storm. *Immunol Res.* 2011;51:15
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416–26.
- Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Related Disord.* 2019;30:176
- Ficha técnica de Mavenclad. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf [Acceso 20 Marzo 2020]
- Oreja-Guevara C, García-Merino JA, Saiz A, Rodríguez-Antigüedad A et al. Recomendaciones de uso de cladribina comprimidos en la esclerosis múltiple recurrente. *Rev Neurol.* 2019;69:S1-S9
- Ficha técnica Natalizumab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf [Acceso 20 Marzo 2020]
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910;
- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature.* 1990;346:425-434;

- Stüve O, Cravens PD, Frohman EM. Immunologic, clinical, and radiological status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*. 2009;72:396-401.
- Yu Y, Schürpf T, Springer TA. How natalizumab binds and antagonizes α 4 integrins. *J Biol Chem*. 2013;288:32314-32325.
- Podar K, Zimmerhackl A, Fulciniti M et al. The selective adhesion molecule inhibitor Natalizumab decreases multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment: therapeutic implications. *Br J Haematol*. 2011;155:438-448.
- Gelfand JM, Cree BAC, Hauser SL. Ocrelizumab and other CD20+ B-Cell-depleting therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* (2017) 14:835–841.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2016; 376: 221-34.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2016; 376: 209-20.
- Hauser S, Kappos L, Montalban X, Guittari CJ, Koendgen H, Li C, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. P676. ECTRIMS. Paris, France. Oct 26, 2017; 200331.
- Zanetta C, Robotti M, Nozzolillo A et al. Late onset absolute neutropenia associated with ocrelizumab treatment in multiple sclerosis: A case report and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2020 Feb 15;409:116603. doi: 10.1016/j.jns.2019.116603. Epub 2019 Nov 28.
- Novi G, Ivaldi F, Sbragia E. Ocrelizumab does not impair B- and T-cell responses to primary VZV infection in a patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 25;7(3). pii: e695. doi: 10.1212/NXI.0000000000000695
- Gingele S, Jacobus TL, Konen FF et al. Ocrelizumab Depletes CD20 $^{+}$ T Cells in Multiple Sclerosis Patients *Cells*. 2018 Dec 28;8(1). pii: E12. doi: 10.3390/cells8010012
- Ribeiro SJ, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalban X. Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la sclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2018 Jan 1;66(1):25-32.
- Rigal J, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Late-onset neutropenia after RITUXIMAB therapy for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb 22;41:102019. doi: 10.1016/j.msard.2020.102019. [Epub ahead of print]
- Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of “immune reconstitution therapy” in multiple sclerosis: A systematic Review. *Autoimmun Rev* 2020; doi: 10.1016/j.autrev.2020.102492. [Epub ahead of print]
- Zappulo E, Buonomo AR, Saccà F et al. Incidence and predictive risk factors of infective events in patients with Multiple Sclerosis treated with agents targeting CD20 and CD52 surface antigens. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct 21;6(11):ofz445. doi: 10.1093/ofid/ofz445
- European Medicines Agency Report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-prac-assessment-report_en.pdf [Acceso 20 Marzo 2020]
- Ficha técnica lemtrada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf [Acceso 20 Marzo 2020]
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European / Canadian Multicenter , Double- Blind , Randomized , Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging – Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 2001;290-297.
- Galea I, Ward-abel N. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ*. 2015;1765(April):1-8. doi:10.1136/bmj.h1765
- Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014;20(6):717-725. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Comment Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;6736(20):2019-2021
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, 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(10):597-606.