



XVII Reunión Post-ECTRIMS: Revisión de las Novedades Presentadas en el Congreso ECTRIMS 2024 (Parte II)

Óscar Fernández^{1,*}, Adrián Arés², Eduardo Agüera³, Yolanda Aladro⁴, Ana Alonso⁵, Rafael Arroyo⁶, Luis Brieva⁷, Carmen Calles⁸, Ana Belén Caminero⁹, Tamara Castillo-Triviño¹⁰, Lucienne Costa-Frossard¹¹, Sara Eichau¹², Miguel Ángel Hernández¹³, Lamberto Landete¹⁴, Miguel Llanea¹⁵, Sara Llufríu¹⁶, José E. Meca-Lallana¹⁷, Virginia Meca-Lallana¹⁸, Ester Moral¹⁹, Celia Oreja-Guevara²⁰, José María Prieto²¹, Lucía Romero-Pinel²², Andreu Vilaseca²³, Alfredo Rodríguez-Antigüedad²⁴

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina; Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Universitario Regional de Málaga, Universidad de Málaga, 29010 Málaga, España

²Complejo Asistencial Universitario de León, 24008 León, España

³Servicio de Neurología, Hospital Reina Sofía, 14004 Córdoba, España

⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Getafe, 28905 Madrid, España

⁵Unidad de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario de Málaga, 29010 Málaga, España

⁶Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud, 28223 Madrid, España

⁷Departamento de Medicina, Universitat de Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, 25198 Lleida, España

⁸Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, España

⁹Departamento de Neurología, Complejo Asistencial de Ávila, 05071 Ávila, España

¹⁰Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia, Grupo de Neuroinmunología, IIS Biogipuzkoa, 20014 Donostia, España

¹¹CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Ramón y Cajal, 28034 Madrid, España

¹²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, 41009 Sevilla, España

¹³Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora de Candelaria, 38010 Santa Cruz de Tenerife, España

¹⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario Doctor Peset, 46017 Valencia, España

¹⁵Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, España

¹⁶Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple, Hospital Clínic de Barcelona e IDIBAPS, 08036 Barcelona, España

¹⁷Unidad de Neuroinmunología Clínica y CSUR Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple, Universidad Católica San Antonio (UCAM), 30120 Murcia, España

¹⁸Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, 28006 Madrid, España

¹⁹Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario Moisès Broggi, 08980 Barcelona, España

²⁰Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), 28040 Madrid, España

²¹Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), 15706 Santiago de Compostela, España

²²Departamento de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, España

²³Servei de Neurologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CEMCAT, 08035 Barcelona, España

²⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces, 48903 Barakaldo, España

*Correspondencia: oscar.fernandez.sspa@gmail.com (Óscar Fernández)

Editor Académico: Francisco J. Carod-Artal

Enviado: 24 Marzo 2025 Revisado: 29 Mayo 2025 Aceptado: 10 Junio 2025 Publicado: 21 Enero 2026

Resumen

Introducción: La XVII edición de la reunión post-Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) se celebró los días 4 y 5 de octubre de 2024 en Madrid. Este evento reunió a neurólogos especializados en esclerosis múltiple (EM) en España, quienes presentaron un resumen de los avances más relevantes discutidos en el congreso ECTRIMS, celebrado días antes en Copenhague. **Objetivo:** Sintetizar las principales novedades en investigación clínica sobre EM. **Desarrollo y Conclusiones:** Durante la reunión, se analizaron los cambios inmunológicos a lo largo de la vida y en respuesta a los tratamientos para la EM. También se discutió el impacto del envejecimiento y se revisaron las novedades relacionadas con los tratamientos sintomáticos, el ejercicio físico, la fatiga y los trastornos del sueño. Se destacó la importancia de abordar los retos pendientes en la medición del fallo terapéutico y el manejo de los tratamientos para la EM secundariamente progresiva. Además, se presentaron datos de registros y estudios de vida real, incluidos nuevos análisis sobre cladribina, subrayando la necesidad de recopilar información de seguridad. En relación con las terapias de reconstitución inmune, se exploraron los mecanismos de acción y el proceso de reconstitución del sistema inmune tras el tratamiento. Por último, entre las innovaciones terapéuticas, se reportaron los primeros resultados de los estudios con terapia del inglés chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) en EM, que representan un avance prometedor en el manejo de la enfermedad.

Palabras Claves: ECTRIMS; esclerosis múltiple; post-ECTRIMS



Abstract

Introduction: The XVII edition of the post-European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) meeting was held on 4–5 October 2024 in Madrid. This event was attended by Spanish neurologists specialized in multiple sclerosis (MS), who presented a summary of the most relevant advances discussed at theECTRIMS congress, held days before in Copenhagen. **Aim:** To summarize the main new findings in clinical research on MS. **Content and Conclusions:** The immunological changes throughout life and in response to MS treatments were analyzed. The impact of aging was also discussed, along with new developments related to symptomatic treatments, physical exercise, fatigue, and sleep disorders. Emphasis was placed on addressing ongoing challenges in measuring therapeutic failure and managing treatments for secondary progressive MS. Additionally, data from registries and real-world studies were presented, including new analyses on cladribine, highlighting the need to collect safety information. Regarding immune reconstitution therapies, mechanisms of action and the immune system's reconstitution process after treatment were explored. Finally, regarding therapeutic innovations, the first results from chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy studies in MS were reported, representing a promising advancement in disease management.

Keywords:ECTRIMS; multiple sclerosis; post-ECTRIMS

1. Introducción

Los días 4 y 5 de octubre de 2024 se celebró en Madrid la XVII edición de la reunión post-Comité Europeo para el Tratamiento y la Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS). Como cada año, neurólogos expertos en esclerosis múltiple (EM) en España resumieron las principales novedades del congresoECTRIMS celebrado en Copenhagen unos días antes. El presente artículo describe las novedades relacionadas con el tratamiento y con los cambios clínicos a lo largo de la enfermedad.

Las ponencias seleccionadas abarcan desde los aspectos fisiopatológicos y diagnósticos hasta el manejo terapéutico y el seguimiento clínico de las personas con EM. La selección de ponencias se realizó siguiendo un enfoque temático coherente con el utilizado en ediciones previas de las jornadas Post-ECTRIMS y en los artículos publicados desde su inicio, con el objetivo de garantizar una cobertura equilibrada y continuada de las líneas de investigación con mayor impacto potencial en la práctica clínica.

2. Cambios Inmunológicos Durante la Vida y el Tratamiento en la EM

2.1 Cambios en el Sistema Inmunitario

A lo largo de la vida, el sistema inmune experimenta cambios, como la disminución de la tolerancia inmune, que contribuye al desarrollo de enfermedades autoinmunes [1]. Los cambios hormonales también desempeñan un papel importante en estas alteraciones inmunológicas. Por ejemplo, durante el embarazo, el aumento de los niveles de estrógenos y progesterona favorece una respuesta inmune antiinflamatoria.

Con el envejecimiento del sistema inmune, conocido como inmunosenescencia, se observa un aumento en la susceptibilidad a infecciones y la proliferación de células cancerígenas, acompañado de una menor eficacia en la respuesta a las vacunas. En los pacientes con EM hay inmunosenescencia prematura, además de una mayor pro-

gresión de la discapacidad y una respuesta diferente a los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) [1]. Un estudio reciente en pacientes mayores de 55 años mostró que el tiempo hasta el diagnóstico en estos pacientes es casi el doble que en pacientes más jóvenes, probablemente influido por un mayor número de comorbilidades. El número de comorbilidades, signos piramidales y cerebelosos, y un mayor número de brotes fueron factores de peor pronóstico en los pacientes mayores [2].

2.2 Estrategias de Tratamiento en Pacientes Pediátricos

Aunque los pacientes con EM de inicio pediátrico tardan más en desarrollar discapacidad, lo hacen a una edad más temprana [3]. Diferentes estudios han demostrado que estos pacientes se benefician de los TME, llevando a la aprobación de fingolimod (≥ 10 años, en pacientes con alta actividad), teriflunomida (≥ 10 años), dimetil fumarato (DMF, ≥ 13 años), e interferón-beta-1a (≥ 12 años) en Europa y natalizumab (≥ 12 años, en pacientes con alta actividad) en Italia [3]. Además, como ocurre con los adultos, el uso temprano de tratamiento modificador de la enfermedad (TME) de alta eficacia minimiza el riesgo de acumulo de discapacidad a edades tempranas así como de deterioro cognitivo [4].

2.3 Fecundación In Vitro, Embarazo y Lactancia

Contrariamente a lo que se pensaba hace años, las técnicas de reproducción asistida no aumentan el riesgo de brotes, por lo que se pueden realizar en pacientes con EM [5,6]. En mujeres embarazadas, Hellwig recomendó continuar con natalizumab hasta la semana 30–34 [6]. Los antagonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) deberían evitarse ya antes de la concepción, debido al riesgo de malformaciones, entre otros. Idealmente, se debería planificar un cambio de TME antes del embarazo a otros tratamientos como cladribina, terapias anti-CD20 o natalizumab [6]. En un estudio de 336 embarazos en mujeres expuestas a cladribina antes del embarazo o durante el primer trimestre

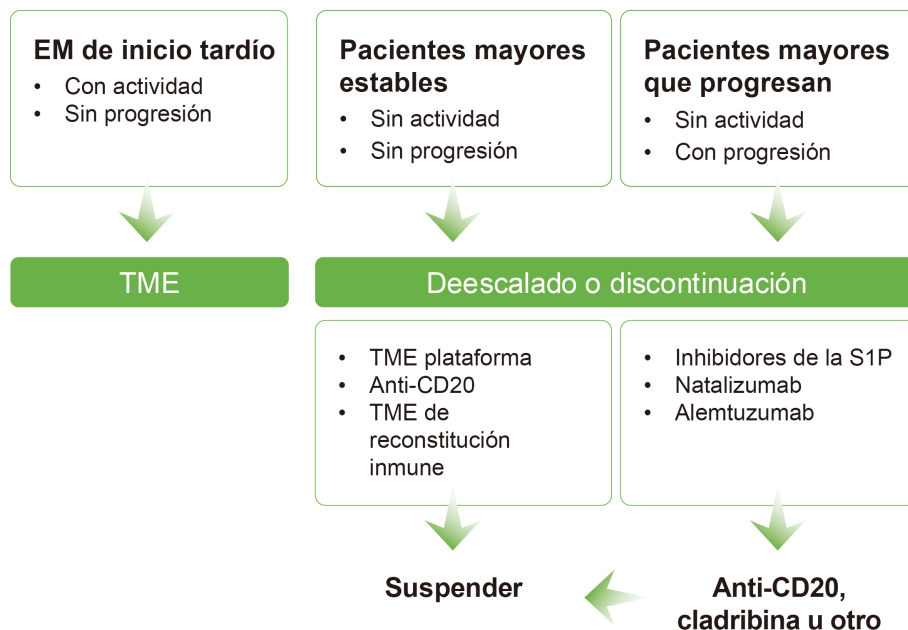


Fig. 1. Estrategia terapéutica potencial en pacientes de edad avanzada. EM, esclerosis múltiple; S1P, esfingosina 1-fosfato; TME, tratamiento modificador de la enfermedad. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator 2024 (Adobe Inc., San José, CA, EE. UU.).

con 157 resultados conocidos solo se ha visto un caso de malformación, aunque se recomienda mantener la contracepción durante 6 meses tras la última dosis [6]. Otros estudios muestran que el DMF y los anti-CD20 se podría mantener hasta antes del embarazo [6,7].

Respecto a cuándo retomar el TME después de la lactancia, se recomienda empezar lo antes posible, ya que el control de la actividad es mejor que con la lactancia en exclusiva [5,6].

2.4 Menopausia

Los síntomas de la EM pueden solaparse con los de la menopausia. Los tratamientos para este periodo incluyen los farmacológicos (fezolinetant, indicado para los sofocos), y los no farmacológicos (terapia cognitivo-conductual e hipnosis) [8,9]. La menopausia puede desencadenar una mayor neurodegeneración, aunque es difícil de medir debido a la dificultad de capturar cambios longitudinales específicos de la menopausia y de ajustar factores confusores como la edad y la variabilidad individual [8].

2.5 Disfunción Sexual

Un alto porcentaje de mujeres (62,5%) y hombres (66%) con EM tienen disfunción sexual [10,11]. Sin embargo, esta disfunción está poco reconocida, probablemente debido a que no se suele preguntar por ello en consulta, aunque a la mayoría de los pacientes les gustaría que les preguntaran [12]. Se recomendó preguntar por la disfunción sexual de manera activa [13].

3. Envejecimiento con EM: Implicaciones Para el Tratamiento

3.1 Biomarcadores y Mecanismos de la Enfermedad

Cada vez hay más pacientes con EM de edad avanzada y que debutan más tarde, estos últimos con mayor probabilidad de comenzar con formas progresivas, y de alcanzar una mayor discapacidad y deterioro cognitivo en menos tiempo [14,15]. La discapacidad y deterioro cognitivo se asocian con un mayor brain-del inglés brain predicted age difference (PAD) (diferencia entre la edad cerebral prevista y la cronológica) en pacientes con EM [16]. Esta diferencia es aún mayor en pacientes con EM secundariamente progresiva (EMSP) y en aquellos con mayor duración de la enfermedad.

Algunas estrategias para ralentizar la edad biológica son los hábitos de vida saludables, los antioxidantes, y los medicamentos para la hipertensión, diabetes o hipercolesterolemia [17]. Los marcadores somáticos de envejecimiento, como la longitud de los telómeros de los leucocitos, o de edad reproductiva pueden ayudar también a entender la progresión.

Por otra parte, se ha propuesto un modelo de organoides para la evaluación de TME para la neurodegeneración [18]. El estudio exploró el rol de las células gliales en la inflamación y progresión, utilizando organoides cerebrales generados a partir de células madre pluripotentes humanas, y mostró cómo los mediadores solubles en el líquido cefalorraquídeo (LCR) condujeron a la muerte de oligodendrocitos y a la neurodegeneración inflamatoria.

3.2 Estrategias de Tratamiento

Dado que con el tiempo la actividad inflamatoria disminuye y la progresión de la discapacidad aumenta, es importante tener en cuenta el riesgo y beneficio de los tratamientos en esta población. El estudio del registro de pacientes sueco mostró que en pacientes tratados con anti-CD20 el riesgo de infección es acumulativo a lo largo del tiempo [19]. Además, en pacientes tratados con natalizumab, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es mayor a partir de los 50 años y el riesgo de linfopenias relacionadas con dimetil fumarato aumenta a partir de los 55 años [20]. Las recomendaciones de tratamiento expuestas se presentan en la Fig. 1.

Un estudio comparó el efecto de discontinuar TME de alta eficacia en la actividad de la enfermedad (brotes y lesiones en resonancia magnética [RM]) en pacientes con EM recurrente remitente (EMRR) o EMSP sin brotes en los dos años antes del estudio [21]. Los pacientes tratados con natalizumab o fingolimod tuvieron mayor riesgo de presentar actividad que los tratados con anti-CD20. La edad fue un factor protector, decreciendo un 7% el riesgo de presentar actividad con cada año de edad. Con estos resultados, recomendaron cambiar a los pacientes tratados con fingolimod o natalizumab a anti-CD20, a cladribina, u a otro TME de moderada eficacia [21].

4. Tratamiento Sintomático

4.1 Dolor Neuropático y Neuralgia del Trigémino

El dolor es un síntoma prevalente en pacientes con EM (29–86%). El tratamiento farmacológico para el dolor neuropático, como dolor en las extremidades, fenómeno de Lhermitte y neuralgia del trigémino, cuenta con opciones respaldadas por evidencia de clase 1. Estos medicamentos son principalmente los anticonvulsivos, antidepresivos y relajantes musculares más antiguos (Tabla 1, Ref. [22,23]). Además, hay enfoques no farmacológicos efectivos para el manejo del dolor neuropático, como la psicoterapia, las terapias de estimulación neuromoduladora no invasiva o la actividad física [22].

La neuralgia del trigémino en EM es mucho más prevalente y resistente que en la población general. El tratamiento farmacológico es la primera opción, pero en casos con dolor resistente a medicamentos o mala tolerancia, se debe considerar la cirugía estereotáctica, o técnicas de neuromodulación cerebral o ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) y, si no mejora, considerar la cirugía percutánea [23].

4.2 Alteraciones Vesicales

El manejo de las alteraciones vesicales tiene como objetivo prevenir las infecciones y daños del tracto urinario y mejorar la calidad de vida (CdV) del paciente [24]. Estos síntomas pueden evaluarse con un diario miccional y con cuestionarios validados (Tabla 2). Para los problemas de vaciado se recomiendan los alfa bloqueantes y el sondaje intermitente. Para la vejiga hiperactiva se recomendó im-

plementar medidas comportamentales (evitar café y té), entrenamiento de suelo pélvico y tratamiento con adrenérgico β_3 y estimulación tibial. Si estas medidas no funcionan, se puede recurrir a la neuromodulación sacral o toxina botulínica [24].

4.3 Alteraciones del Equilibrio y la Marcha

Alrededor de 60–80% de las personas con EM presentan alteraciones del equilibrio, dando lugar a menor movilidad y mayor riesgo de caídas. Se ha visto que el protocolo tecnológico de rehabilitación con una plataforma robótica computerizada no es inferior al entrenamiento de equilibrio tradicional, mejorando el equilibrio y la marcha [25]. Por otra parte, un estudio de vida real indicó que el 60% de los pacientes tratados con fampridina mejoraron la marcha. La edad basal, el género, la puntuación basal en el escala de marcha en la EM (MSWS) y la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) predijeron la respuesta [26].

5. Rehabilitación Física y Cognitiva

5.1 Ejercicio Físico

El ejercicio físico (EF) puede proporcionar beneficios complementarios a los fármacos [27]. Los mayores beneficios del EF se han observado en la prevención primaria de la EM, mientras que su efecto en la prevención secundaria o terciaria es más dudoso (Fig. 2, Ref. [28–30]). La ausencia de efecto del EF en la cognición en EM reportada en varios estudios [28,31] podría explicarse por limitaciones metodológicas y un enfoque equivocado en su evaluación. En lugar de esperar mejoras cognitivas tras unas semanas de intervención, cabría esperar que el EF contribuya a preservar la función cognitiva tras años de práctica constante [27].

Un ensayo clínico controlado (ECC) realizado en personas mayores de 60 años (PoTOMS) de 24 semanas de duración [32] mostró una mejoría significativa en el grupo que realizó EF en fuerza en manos y piernas y marcha, evaluado con la prueba de la marcha de 25 pies (T25FW) y la prueba de la marcha de los 2 minutos (2MWT), pero no se comprobó efecto alguno sobre la cognición, evaluado con la prueba de recordatorio selectivo (SRT9) y la prueba de modalidades símbolo-dígito (SDMT).

5.2 Reserva Cognitiva

El concepto tradicional de reserva es estático, siendo los factores que determinan la reserva no modificables [33]. El nuevo modelo de reserva que se propone es dinámico y vendría determinado por factores genéticos y ambientales (como en el modelo tradicional), pero además estaría influenciado por factores modificables. El mantenimiento de esta reserva dependería del equilibrio entre factores de riesgo (e.g., carga de la enfermedad, comorbilidades o dieta poco saluable) y protectores (e.g., efectividad de los TME y estilo de vida saludable). La pérdida de la reserva dependería de factores de riesgo (e.g., depresión, estrés, sedentarismo, y obsesidad) y de compensación (e.g., rehabilitación cognitiva) [34,35].

Tabla 1. Tratamiento farmacológico para el dolor neuropático y neuralgia del trigémino.

Dolor neuropático	
Clase	Tratamiento
Cannabinoides	Oral, mucosa, fumado, vaporizado
Relajantes musculares	Tizanidina ¹ , baclofeno ¹ , dantroleno
Anticonvulsivos	Carbamazepina ¹ , lamotrigina ¹ , gabapentina, pregabalina, fenitoína, benzodiacepinas
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) ¹ , duloxetina, venlafaxina
Opioides	Naltrexona
Toxina botulínica	Onabotulinum toxina A ¹ , abobotulinum toxina A ¹ , incobotulinum toxina A ¹ , rimabotulinum toxina B ¹
Neuralgia del trigémino	
Línea de tratamiento	Tratamiento
Primera línea	Carbamazepina ¹ , oxcarbazepina, acetato de eslicarbazepina
Segunda línea	Lamotrigina, baclofeno, gabapentina, pregabalina
Otros	Fenitoína, lidocaína, pimizida, tocaínida, clonazepam, topiramato, ácido valproico, levetiracetam, lacosamida

¹ Evidencia clase 1 (evidencia respaldada por ensayos clínicos controlados) [22,23]. Los medicamentos con un nivel de evidencia clase 1 se obtuvieron para las formas clásicas o idiopáticas de neuralgia del trigémino y dolor neuropático, pero en las formas secundarias, incluida la EM, la evidencia disponible es mayormente de estudios observacionales o series de casos, con nivel de evidencia por tanto, inferior.

Tabla 2. Cuestionarios validados.

Síntoma o dominio evaluado	Cuestionario
Síntomas vesicales	Urinary Symptom Profile (USP)
	OverActive Bladder Symptom Score (OABSS)
	Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS)
Síntomas intestinales	Neurogenic Bowel Disorders questionnaire (NBD)
	Constipation Score System (CSS)
Disfunción sexual	Arizona Sexual Experience Scale (A-SEX)
	Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (MSISQ15-19)

A-SEX, escala de experiencia sexual de Arizona; CSS, sistema de puntuación para el estreñimiento; MSISQ15-19, cuestionario de intimidad y sexualidad en la esclerosis múltiple; NBD, cuestionario de trastornos neurogénicos del intestino; NBSS, cuestionario de síntomas de vejiga neurógena; OABSS, cuestionario de síntomas de vejiga hiperactiva; USP, perfil de síntomas urinario.

En la ceremonia de apertura del ECTRIMS se comentó que debemos situar al paciente como eje de nuestra investigación y práctica clínica. Por otra parte, los pacientes con EM son expertos en detectar cambios en su función cognitiva. Si un paciente con EM dice que tiene un problema cognitivo, es probable que tenga un problema cognitivo. El trabajo del neurólogo consiste, por tanto, en averiguar la causa de esta alteración subjetiva y mejorar las exploraciones o su interpretación para detectar el deterioro cognitivo en la práctica clínica.

6. Fatiga y Sueño

6.1 Distinguiendo Fatiga y Depresión

La fatiga y la depresión son síntomas muy frecuentes en EM y con un alto impacto sobre la vida del paciente [36]. Un 37% y un 16% de los pacientes con EM reportaron que la fatiga y depresión, respectivamente, son muy graves o incapacitantes. Sin embargo, aún hay controversia sobre si la depresión es un síntoma central en la EM [37,38].

Resulta difícil distinguir depresión y fatiga, ya que muchos de los síntomas se solapan. Se proponen difer-

entes fenotipos según combinación de síntomas (fatiga; fatiga y somnolencia; fatiga y depresión; fatiga, somnolencia y depresión) [39] o según magnitud de la fatiga (leve, leve-moderado; moderado-severo; severo; dominado por la fatiga; dominado por la salud mental) [40]. Se recomienda realizar una evaluación holística e intervenciones dirigidas al conjunto de síntomas [36].

6.2 Trastornos del Sueño

Más del 60% de los pacientes con EM presentan trastornos del sueño, pero menos de la mitad lo reportan. El tratamiento de los trastornos del sueño puede mejorar la fatiga [41]. Algunos de los trastornos del sueño más comunes en la EM, y más frecuentes que en la población general, son el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño y los trastornos centrales de hipersomnolencia [42]. La Fig. 3 muestra herramientas diagnósticas para identificar estos trastornos.

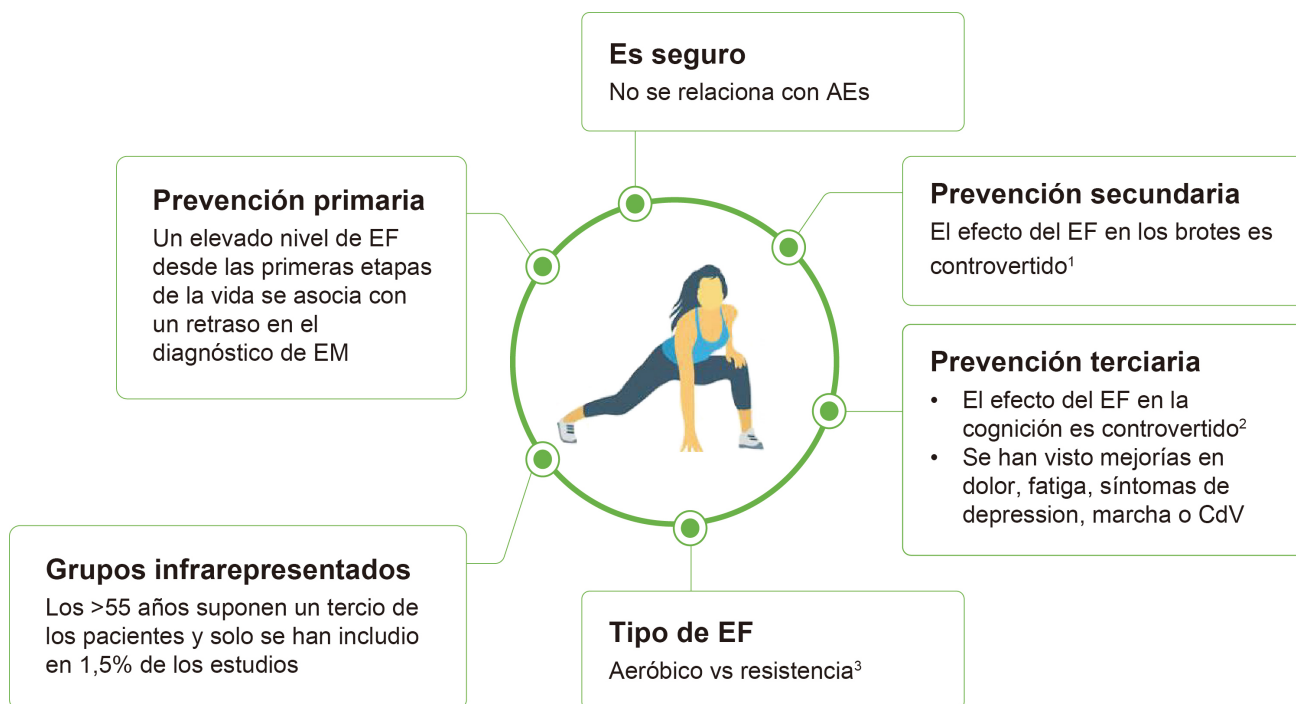


Fig. 2. Efecto del ejercicio físico sobre la EM. AEs, acontecimientos adversos; CdV, calidad de vida; EF, ejercicio físico; EM, esclerosis múltiple. ¹Algunos estudios han demostrado un beneficio del EF en la aparición de los brotes, mientras que otros estudios no han observado dicho beneficio. ²Algunos meta-análisis han concluido que el EF mejora la función cognitiva en pacientes con EM [29], mientras que otros no han observado este efecto [28]. Estas diferencias en los resultados pueden ser debidas a varios problemas metodológicos tales como: (a) inclusión de EF de baja intensidad, (b) programa de EF no supervisado, (c) herramientas inapropiadas para evaluar la condición física, (d) estudio de un único dominio cognitivo, (e) programas de EF de corta duración (≤ 12 semanas), (f) resultados no ajustados en función del resto de covariables, (g) inclusión de pacientes sin afectación cognitiva basal, (h) inclusión de grupo control que no es totalmente inactivo. ³Los resultados del ensayo clínico MS BOOSTER, en el que los pacientes fueron aleatorizados a 12 semanas de entrenamiento de resistencia + cuidado estándar, entrenamiento aeróbico + cuidado estándar o solo cuidado estándar, mostraron que sólo el entrenamiento aeróbico mejoró la fatiga [30]. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator.

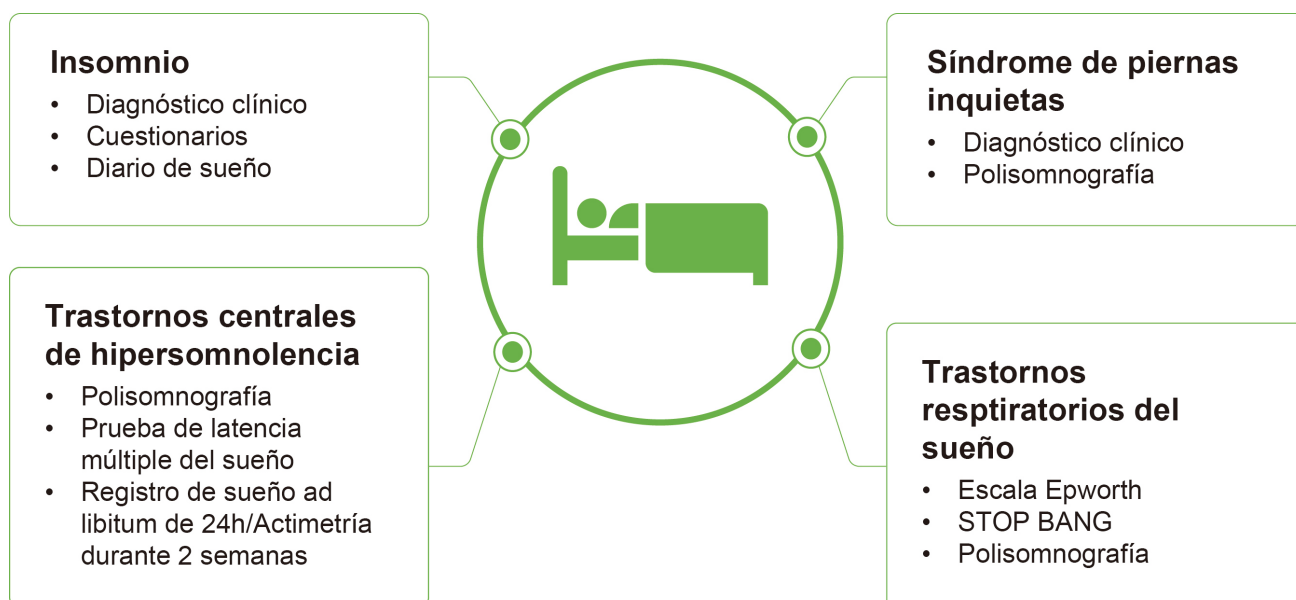


Fig. 3. Evaluación de los trastornos de sueño. STOP-BANG es un cuestionario validado para la detección del riesgo de apnea obstructiva del sueño. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator.

RETOS ACTUALES

- Ausencia de definición de fallo terapéutico
- No hay acuerdo sobre si se deberían usar los mismos marcadores para todos los TME
- Se necesitan TME que actúen sobre la inflamación crónica y la neurodegeneración no asociada a la inflamación
- Controlar PIRA, SELs y prevenir el daño neural irreversible
- Diseño de EECC: inclusión de pacientes >55 años



APROXIMACIONES

- MEDA vs NEDA¹
- Score (Rio score, Rio score modificado, MAGNIMS score)²
- Enfoque holístico: estrategias STOP, END o RESTORE³
- Varios estudios en marcha
- Uso de biomarcadores: NfL, bandas oligoclonales en LCR
- Buscar la estabilidad de la progresión

Fig. 4. Definición de fallo de tratamiento. EECC, ensayo clínico; EMRR, esclerosis múltiple recurrente-remitente; EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAGNIMS, red europea para el estudio de resonancia magnética en EM; MEDA, evidencia mínima de actividad de la enfermedad; NEDA, sin evidencia de actividad de la enfermedad; NfL, neurofilamentos; PRL, lesión con borde paramagnético; PIRA, progresión independiente de los brotes; SEL, lesión de expansión lenta; TME, tratamiento modificador de la enfermedad. ¹La ausencia de NEDA-3 no necesariamente va asociado a una acumulación de discapacidad a largo plazo e, además, es una medida poco realista. En los primeros años del tratamiento podemos tolerar una actividad en RM mínima (<3 lesiones T2) sin exponer a los pacientes a riesgo de discapacidad futura (MEDA). ²Limitaciones: no tienen en cuenta la localización de lesiones, ni evalúan cognición, medidas PROMS y más sensibles, neurofilamentos SEL o PRLs. ³Estrategia STOP: TME que abordan tanto procesos específicos de la EM como no específicos (promoción de la salud cerebral); estrategia RESTORE: tratamientos de remielinización y neuroprotección; estrategias END: Tratamientos y enfoques preventivos. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator.

6.3 Fatiga y Neuroimagen

La fatiga se relaciona con una disfunción en los circuitos cortico-subcorticales. Los estudios de neuroimagen estructural muestran que, cuando se comparan personas con EM con y sin fatiga, no hay diferencias en la sustancia blanca de forma global, pero sí las hay en el lóbulo frontal y parietal y la cápsula interna. Lo mismo ocurre con la sustancia blanca de aspecto normal y en la atrofia de la sustancia gris [43]. Los estudios en lesiones corticales de la sustancia gris no son concluyentes, posiblemente debido a que no han analizado zonas concretas. En cuando a neuroimagen funcional, la fatiga está asociada con alteraciones específicas en las redes monoaminérgicas [44,45]. El volumen del plexo coroideo parece ser el único predictor de la fatiga [46].

7. Desafíos en el Tratamiento de la EM

La Fig. 4 muestra algunas de las reflexiones que se hicieron en ECTRIMS sobre los retos que siguen existiendo en la medición del fallo terapéutico y tratamientos para la EMSP [47–49].

8. Tratamiento de la EM: Datos de Vida Real

8.1 Efectividad

Cuando se va a elegir un TME, cabría preguntarse si se debe tomar esta decisión en base a la eficacia o a la seguridad, vía de administración o impacto en la CdV [50].

Los datos del registro sueco mostraron que en los pacientes tratados con rituximab, que representan el 62% del total de pacientes con EM, la progresión independiente de brotes (PIRA) es siete veces más común que el empeoramiento asociado a brotes (RAW). En estos pacientes, además, el PIRA era más prevalente cuando la EDSS ≥ 2 y presentaban más de 20 lesiones en RM [51].

8.2 Seguridad

Los acontecimientos adversos (AA) secundarios a fármacos representan la quinta causa de muerte en la población general en Europa, siendo la mitad de ellos prevenibles [52]. A pesar de la relevancia clínica de los AA, los ECC se siguen diseñando para evaluar eficacia. No obstante, la comunidad científica se esfuerza en recabar información sobre los AA (e.g., programa de leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab o de neoplasias con ocrelizumab).

Tabla 3. Resumen de los nuevos datos de cladribina presentados en ECTRIMS 2024.

Estudio [ref]	Periodo de observación; N	Resultados de efectividad	Resultados de seguridad
Cohorte de Madrid [56]	4 años; N = 552	<ul style="list-style-type: none"> • El 83% de los pacientes permaneció libre de brotes • La probabilidad de estar sin PCD alcanzó el 87% • El 49,3% de los pacientes se mantuvo en NEDA • El porcentaje de pacientes libre de brotes fue similar en pacientes naive y previamente tratados con tratamientos plataforma 	<ul style="list-style-type: none"> • No se observaron AAs más allá de los ya notificados en los ECC
Cohorte de Madrid [62]	4 años; N = 145	<ul style="list-style-type: none"> • Cladribina redujo de forma significativa los neurofilamentos a lo largo del período de observación; sin embargo, al final del cuarto año se observa un repunte. Este aumento plantea que los pacientes en los que se detecte dicha elevación al final del cuarto año podrían beneficiarse de la continuación del tratamiento con cladribina. 	<ul style="list-style-type: none"> • No reportado
Cohorte de Suecia [57]	4 años; N = 369	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción significativa de la TAB, desde basal (0,29) hasta el año 1 (0,06) hasta el año 4 (0,02) • Reducción significativa en la frecuencia de lesiones. El 90,6% y 95,7% de los pacientes estaban libres de lesiones en el año 1 y 4, respectivamente • La EDSS se mantuvo • Se observa mejoría en la CdV (MSIS-29) y la gravedad de la enfermedad (MSSS) 	<ul style="list-style-type: none"> • El perfil de seguridad fue coherente con lo observado durante los ECC y la experiencia post-comercialización
MAGNIFY-MS Extensión [58]	4 años; N = 219	<ul style="list-style-type: none"> • El 78,6% y el 79,2% de los pacientes se mantuvieron en NEDA en el año 3 y 4, respectivamente 	<ul style="list-style-type: none"> • No se observaron nuevas señales de seguridad
MSBase [59]	4 años; N = 206	<ul style="list-style-type: none"> • A los 4 años, el 80% de los pacientes estaba libre de brotes y el 90% estaba sin PCD • Anualmente, >95% de los pacientes continuaba en tratamiento con CLAD y no requirieron cambio a otro TME 	<ul style="list-style-type: none"> • No reportado
Cohorte gallega CLADRIGAL [60]	2 años; N = 48 pacientes mayores de 50 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción significativa de la TAB desde basal (0,91) hasta el año 1 (0,13) y año 2 (0,14) • Reducción significativa en la tasa de lesiones desde la basal (0,58) hasta el Año 1 (0,05) y Año 2 (0,00) • La discapacidad se mantuvo estable 	<ul style="list-style-type: none"> • CLAD fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes, con un perfil de seguridad comparable a la cohorte total (≥ 50 y < 50 años)
Cohorte de Sarasota [61]	4 años; N = 40 pacientes mayores de 50 años.	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes permanecieron libres de brotes del año 2 al año 5 • En el año 1 y 4, todos los pacientes permanecieron estables o mejoraron la actividad en RM (4 y 5 pacientes con dato disponible, respectivamente) 	<ul style="list-style-type: none"> • No reportado
[63]	2 años; N = 52	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción significativa en el número de lesiones con anillo paramagnético a los 2 años 	<ul style="list-style-type: none"> • No reportado
[64]	2 años; 359 (CLARIFY-MS)+ 256 (MAGNIFY-MS)	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción en las SELs y las lesiones activas 	<ul style="list-style-type: none"> • No reportado

AA, acontecimientos adversos; ECC, ensayo clínico controlado; EDSS, escala expandida del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); CLAD, cladribina cápsulas; MFIS-29, *Multiple Sclerosis Impact Scale-29*; MSSS, *Multiple Sclerosis Severity Score*; NEDA, ausencia de evidencia de actividad de la enfermedad (*no evidence of disease activity*); PCD, progresión confirmada de la discapacidad; RM, resonancia magnética; SELs, lesiones de expansión lenta (*Slowly Expanding Lesions*); TAB, tasa anualizada de brotes.

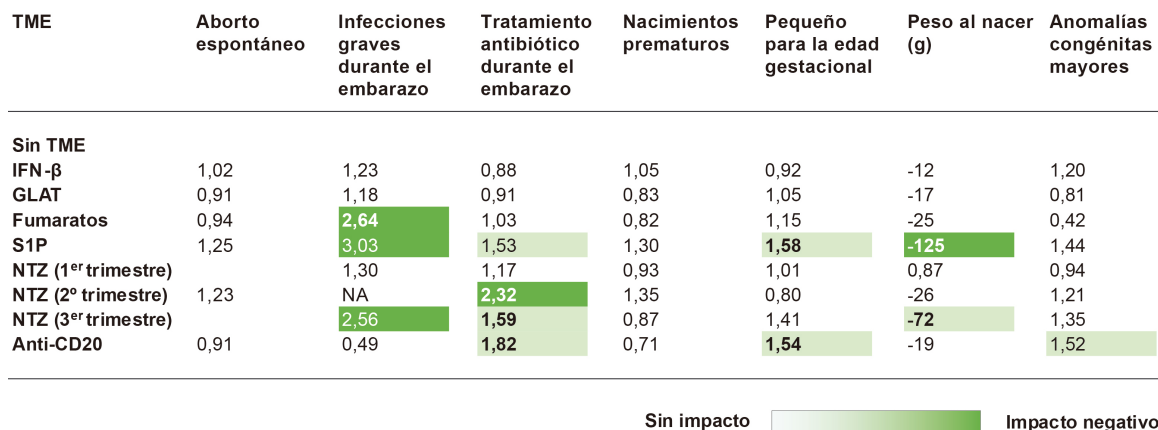


Fig. 5. Embarazo y resultados neonatales. GLAT, glatiramer; IFN-β, interferón-beta; NTZ, natalizumab; S1P, moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato; TME, tratamientos modificadores de la enfermedad. La figura presenta un análisis de regresión sobre resultados del embarazo y neonatales en pacientes con EM expuestas a diferentes TMEs. Los datos se presentan como odds ratios (cuando la variable de resultado es dicotómica, i.e., todas las variables, excepto peso al nacer) y coeficientes β (cuando la variable de resultado es continua, i.e., peso al nacer). Los valores en negrita indican $p < 0,05$. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator.

Un estudio longitudinal con 25.000 pacientes mostró un riesgo significativamente mayor de hospitalización relacionada con infecciones en pacientes tratados con ocrelizumab [53]. Sin embargo, el estudio no reportó datos de discapacidad ni del tipo de EM, y el tamaño de la muestra de algunos de los TME era muy reducido, por lo que no se pueden extraer conclusiones de todos los tratamientos.

Se presentaron también los hallazgos del registro alemán de embarazos (2885 expuestos a TME según ficha técnica y 837 no expuestos). Todos los TME, excepto glatiramer e interferones, mostraron un aumento en los riesgos en mayor o menor medida (ver Fig. 5). Se observó un mayor número de recién nacidos pequeños para la edad gestacional en el grupo tratado, especialmente en madres tratadas con TME de alta eficacia. Los datos de alemtuzumab, teriflunomida y cladribina no se analizaron debido al bajo número de casos [54].

8.3 Inercia Terapéutica en Mujeres

Con el objetivo de investigar si la inercia terapéutica afecta más a las mujeres en edad fértil con EM, Gavaille [55] analizó a las pacientes entre 18 y 40 años utilizando una base de datos desde 1997 a 2022 (N = 22,657; 74% mujeres). Los resultados mostraron que las mujeres estaban menos tratadas que los hombres, en general, y con TME de alta eficacia en particular ($p < 0,001$). Además, el uso de TME y TME de alta eficacia fue menor los tres años antes del embarazo, disminuyendo considerablemente sobre los 9 meses antes de la concepción.

Probablemente, gracias a los datos de seguridad recogidos en los últimos años, esta inercia terapéutica se verá disminuida y se tratará en mayor medida a las mujeres que precisen un TME, incluyendo los de mayor eficacia.

8.4 Ensayos Aleatorizados Basados en un Registro

Los ensayos aleatorizados basados en un registro son una alternativa para generar evidencia más representativa y aplicable a la práctica clínica que la proporcionada por los ECC. Estos estudios combinan las características de los ECC con los registros de datos de la vida real. Los pacientes se asignan aleatoriamente a diferentes tratamientos, como en un ECC, pero el seguimiento y la recopilación de datos se realizan a través de bases de datos existentes [50]. Las ventajas de este tipo de estudios son una mayor eficiencia en coste y tiempo, relevancia clínica y mayor representatividad y generalización de las conclusiones.

9. Lo Más Destacado Sobre Cladribina

La Tabla 3 (Ref. [56–64]) resume las comunicaciones más destacadas sobre el efecto de cladribina en el control sostenido de la EM y la confirmación de su seguridad [56–61]. Los estudios muestran un perfil de seguridad favorable a largo plazo y en personas mayores de 50 años [2,65,66]. De hecho, la tasa de AA de especial interés disminuye progresivamente a lo largo del tiempo [67].

Respecto al impacto de cladribina en el sistema nervioso central (SNC), se ha visto que disminuyen los linfocitos B de memoria y CD27⁺ en el SNC, así como las citoquinas relacionadas con activación de microglía en el LCR [68–70], probablemente gracias a que el 25% de cladribina atraviesa la barrera hematoencefálica [71].

10. Terapias de Reconstitución Inmune

La Fig. 6 ilustra el mecanismo de acción y el proceso de reconstitución del sistema inmune tras el tratamiento con terapias de reconstitución inmune.

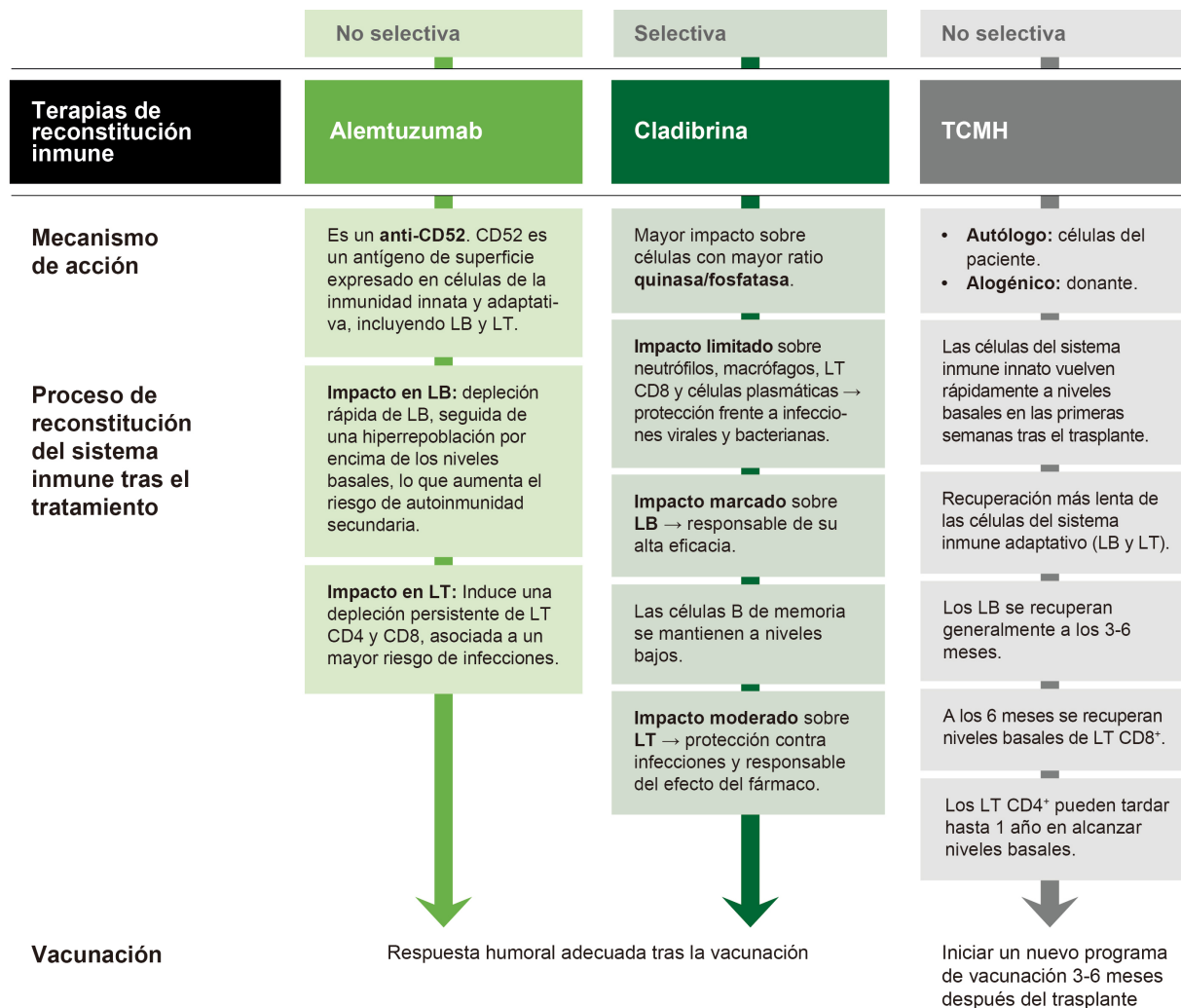


Fig. 6. Terapias de reconstitución inmune. LB, linfocitos B; LT, linfocitos T; TCMH, trasplante de células madre hematopoyética. Esta figura fue creada utilizando la versión oficial de Adobe Illustrator.

11. El futuro de las Nuevas Terapias en la EM

Los primeros resultados del uso de células CAR-T dirigidas a CD19 en dos pacientes con EM progresiva han mostrado un perfil de seguridad aceptable. Se detectaron células CAR-T en el LCR sin signos de neurotoxicidad, y una reducción de anticuerpos intratecales, sugiriendo un efecto directo sobre las células CD19⁺ [72]. Actualmente, hay cuatro estudios en marcha que evalúan terapias de células CAR-T en EM [73]. El tratamiento con células CAR-T podría ser una opción prometedora, aunque su elevado coste limitaría su accesibilidad.

Otra de las terapias más novedosas es la vía de coestimulación CD40-CD40L, la cual regula las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas [74]. Un ensayo fase 2 ha mostrado que la inhibición de CD40L con frexalimab produce una mayor reducción en el número de nuevas lesiones captantes de gadolinio en T1 a la semana 12 en comparación con el placebo [74]. La extensión abierta del estudio ha mostrado que, al menos hasta la semana 72, hubo una reducción sostenida de la actividad de la enfermedad (clínica

y radiológica), una estabilidad de la discapacidad (EDSS), los recuentos de linfocitos permanecieron estables y frexalimab fue bien tolerado [75].

Por último, los resultados a largo plazo del estudio de fase 1 sobre el trasplante de células madre neurales en EM progresiva mostraron efectos neuroprotectores sostenidos [76]. Se presentaron también los resultados del ECC D-lay EM. El estudio concluyó que dosis altas de colecalciferol (100.000 UI quincenales) reducen la actividad de la enfermedad después de un síndrome clínicamente aislado, posicionándolo como un candidato para ser evaluado como terapia complementaria en la estrategia terapéutica para la EM [77].

12. Conclusiones

En el post-ECTRIMS de 2024 se presentaron varias novedades sobre investigación en EM. En el ámbito del embarazo, se comentó que era seguro utilizar técnicas de reproducción asistida en pacientes con EM. En mujeres ya embarazadas, los nuevos datos sobre TME, entre ellos de cladrib-

ina, podrían contribuir a la reevaluación de las fichas técnicas. A día de hoy, la inercia terapéutica en mujeres en edad fértil es mayor, estando menos tratadas que los hombres, particularmente con TME de alta eficacia. Se resume el impacto de diferentes TME en el embarazo y los resultados neonatales.

Dados los cambios inmunológicos a lo largo de la vida, se subrayó la necesidad de utilizar estrategias personalizadas, especialmente en pacientes mayores, donde los riesgos de efectos adversos son mayores, la progresión se acelera y la respuesta a los TME cambia. Dentro de los retos que persisten, se resaltó la medición del fallo terapéutico y los TME para la EMSP. Se enfatizó la importancia de recopilar información de seguridad, y se propusieron los ensayos aleatorizados basados en registro como estrategia para generar evidencia más representativa y aplicable a la práctica clínica que los ECC.

Por otra parte, se recalcó que, si un paciente con EM indica que tiene un problema cognitivo, estas alteraciones deben evaluarse en consulta. También se destacó la importancia de preguntar activamente por la disfunción sexual y los trastornos de sueño en la consulta, dada su alta prevalencia en esta población.

Finalmente, se mostraron resultados preliminares positivos sobre terapias emergentes con células CAR-T y los inhibidores de CD40-CD40L, lo que representa un avance prometedor en el manejo de la EM.

Contribuciones de los Autores

Todos los autores del Grupo Post-ECTRIMS han contribuido por igual en la elaboración de este artículo. OF, AArés, EA, YA, AAlonso, RA, LB, CC, ABC, TCT, LCF, SE, MAH, LL, ML, SL, JML, VML, EM, COG, JMP, LRP, AV, ARA han contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de la obra, participado en la redacción del manuscrito o en su revisión crítica por contenido intelectual relevante, han dado su aprobación final a la versión que será publicada y han aceptado la responsabilidad por todos los aspectos del trabajo, asegurando que cualquier cuestión relacionada con la exactitud o integridad de alguna parte de este sea debidamente investigada y resuelta.

Aprobación Ética y Consentimiento Informado

No aplicable.

Agradecimientos

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

Financiación

La elaboración de este artículo ha sido financiada por Merck.

Conflicto de Intereses

Óscar Fernández ha recibido honorarios como consultor en consejos asesores y como moderador o conferenciante en reuniones. Ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Biogen-Idec, Bayer-Schering; Merck, Teva, Novartis, Actelion, Almirall, Genzyme, Roche, Allergan, Orizon, Araclon y Ala Diagnostics. Adrián Adrés ha recibido honorarios como ponente o consultor o financiación para la asistencia a congresos y reuniones científicas de Almirall, Bayer, Biogen, BMS, Janssen, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche, Sanofi y Teva. Eduardo Agüera ha recibido honorarios como ponente de Roche, Novartis, Merck, Sanofi y Biogen. Yolanda Aladro ha recibido financiación para proyectos de investigación o en forma de honorarios de conferencias, tutoría y asistencia para asistir a conferencias de: Bayer, Biogen, Roche, Merck, Novartis, Almirall y Sanofi-Genzyme, Janssen y Bristol-Myers Squibb. Ana Alonso ha recibido honorarios como ponente o consultor por parte de Almirall, Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche y Sandoz. Rafael Arroyo ha sido ponente en reuniones científicas o ha participado en advisory boards con Merck, Novartis, Roche, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Teva, Biogen y Sanofi. Luis Brieva ha recibido financiación para proyectos de investigación de su grupo o en forma de honorarios por conferencias, tutorías y ayuda para asistencia a congresos por parte de: Bayer, Teva, Celgene, Biogen, Sanofi, Merck, Novartis, Roche, Almirall, Viatrix, Bristol-Myers Squibb y Janssen. Carmen Calles ha recibido honorarios por participar como ponente en reuniones científicas o asesoría en advisory boards por parte de Biogen, BMS, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi, Teva. Ana Belén Caminero ha recibido honorarios como ponente o moderador de reuniones, cursos o simposios, así como en Advisory boards organizados por Alter, Almirall Prodesfarma S.A, Bayer Schering Pharma, Bial, Biogen Idec Inc, Bristol-Myers Squibb, Merck-Serono, Novartis Pharmaceutical, Horizon, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva Pharmaceuticals. Tamara Castillo-Triviño ha recibido honorarios como ponente/consultor y/o financiación para acudir a congresos de Almirall, Amgen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, y Sanofi-Genzyme. Lucienne Costa-Frossard ha recibido honorarios por su participación en conferencias, servicios de consultoría, investigaciones clínicas y ayuda a desplazamientos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myer Squibb, Horizon, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme y Viatrix. Sara Eichau ha recibido honorarios por su participación en conferencias, servicios de consultoría de Biogen, Novartis, Merck, Bayer, Sanofi Genzyme, Roche, Janssen, Bristol-Meyers, and Teva. Miguel Ángel Hernández ha recibido apoyo a la investigación, por consultoría y participación en conferencias de Biogen, Novartis, Roche, Merck, Janssen y Sanofi. Lamberto Landete declara haber recibido pagos por la participación en asesorías, actividades científicas y formativas, de Almirall,

Bayer, Biogen., Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Ucb Pharma, Roche, Teva Neuroscience. Miguel Llanaza declara haber recibido honorarios por su participación en asesorías, actividades científicas y eventos formativos de Almirall, Bayer, Biogen, BMS, Sanofi-Genzyme, Merck, Neuraxpharm, Novartis, UCB, Roche, Teva, Viatrix y Janssen. Sara Llufríu ha recibido honorarios por charlas científicas y ayudas para asistir a congresos por parte de Merck, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Johnson and Johnson, Sanofi y Novartis. José E. Meca-Lallanaha recibido honorarios por trabajos de consultoría, docencia o investigación y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación de Alexion, Almirall, Biogen, Bristol-Meyers-Squibb, Janssen, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche, Sandoz y Sanofi. Virginia Meca-Lallana ha recibido honorarios por conferencias, actividades científicas o para asistencia a congresos de Almirall, Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme, Terumo y Teva. Ester Moral ha recibido honorarios como consultor en comités asesores, y como presidente o conferencista en reuniones, asistencia a congresos y también ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Almirall, Biogen-Idec, Bristol Myers Squibb, Janssen, Merck-Serono, Neuraxpharm, Teva, Novartis, Roche y Sanofi-Genzyme. Celia Oreja-Guevara ha recibido honorarios como consultor y conferenciante en eventos de Alexion, Amgen, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Horizon, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Sandoz, Viatrix, Neuraxpharm and Teva. José María Prieto declara honorarios personales y consultorías, así como participaciones como ponente/moderador en reuniones y/o simposios, y/o realización de proyectos de investigación de Bayer Pharmaceuticals, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Genzyme Corporation, Janssen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, Sandoz, Teva, Roche, Almirall y Celgene. Lucía Romero-Pinel ha recibido honorarios o pagos por participar en asesorías o colaborar como consultor y en comunicaciones científicas y / o ha recibido apoyo para investigación, financiación para desplazamientos y asistencia a congresos por parte de Roche, Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck, Genzyme, Sanofi, Bayer, Almirall, Horizon y Celgene. Andreu Vilaseca declara que ha recibido una beca Rio Hortega (CM22/00247) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Alfredo Rodríguez-Antigüedad ha participado en grupos de trabajo y/o reuniones científicas y/o proyectos de investigación de Biogen, Janssen, Merck Serono, Novartis, Sanofi, BMS, Sandoz, y Roche.

Referencias

- [1] Van Pesch V. Development of the immune system from childhood, through pregnancy and into old age. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [2] Zinganel A, Göbel G, Berek K, Hofer B, Asenbaum-Nan S, Barang M, *et al.* Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *Journal of Neurology*. 2024; 271: 674–687.

- <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12041-1>.
- [3] Tenenbaum S. Treatment strategies in paediatric onset MS patients. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [4] Sharmin S, Roos I, Malpas CB, Iaffaldano P, Simone M, Filippi M, *et al.* Disease-modifying therapies in managing disability worsening in paediatric-onset multiple sclerosis: a longitudinal analysis of global and national registries. *The Lancet. Child & Adolescent Health*. 2024; 8: 348–357. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(24\)00047-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00047-6).
- [5] Vukusic S. In-vitro fertilization, pregnancy and breastfeeding. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [6] Hellwig K. Therapeutic counselling of women with MS in their fertile age. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [7] Hellwig K, Rog D, McGuigan C, Houtchens MK, Bruen DR, Mokliatchouk O, *et al.* Final analysis of 379 pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Multiple Sclerosis*. 2024; 30: 209–215. <https://doi.org/10.1177/13524585231220232>.
- [8] Bove R. Menopause in women with MS. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [9] Morales-Rodriguez D, Bove R. Menopause and multiple sclerosis. *Practical Neurology (US)*. 2024; 23: 48–51.
- [10] Salari N, Hasheminezhad R, Abdolmaleki A, Kiaei A, Razavian N, Shohaimi S, *et al.* The global prevalence of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2023; 44: 59–66. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06406-z>.
- [11] Shaygannejad V, Mirmosayyeb O, Vaheb S, Nehzat N, Ghajarzadeh M. The prevalence of sexual dysfunction and erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia*. 2025; 40: 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.08.002>.
- [12] Altmann P, Leithner K, Leutmezer F, Monschein T, Ponleitner M, Stattmann M, *et al.* Sexuality and Multiple Sclerosis: Patient and Doctor Perspectives. *The Journal of Sexual Medicine*. 2021; 18: 743–749. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.01.178>.
- [13] Di Pauli F. Sexual dysfunction in MS. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [14] Knowles S, Middleton R, Cooze B, Farkas I, Leung YY, Allen K, *et al.* Comparing the Pathology, Clinical, and Demographic Characteristics of Younger and Older-Onset Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2024; 95: 471–486. <https://doi.org/10.1002/ana.26843>.
- [15] Gözde Deniz Ü. Associating age of symptom onset with cognitive impairment severity in multiple sclerosis: a comparative study. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [16] Bos L. Aumento de la edad cerebral se asocia con discapacidad clínica y deterioro cognitivo en personas con EM de la misma edad. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [17] Krysko K. Biomarkers of aging. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [18] Fagiani F, Pedrini E, Taverna S, Brambilla E, Murtag V, Podini P, *et al.* A glia-enriched stem cell 3D model of the human brain mimics the glial-immune neurodegenerative phenotypes of multiple sclerosis. *Cell Reports. Medicine*. 2024; 5: 101680. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101680>.
- [19] Virtanen S, Piehl F, Frisell T. Impact of previous treatment history and B-cell depletion treatment duration on infection risk in relapsing-remitting multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2024; 95: 1150–1157. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-333206>.
- [20] Maillart E. Optimising treatment strategy in MS people of old

- age. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [21] Collongues N. Comparison of High Efficacy Treatment (HET) Discontinuation and Continuation among Stable Multiple Sclerosis Patients after 50. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [22] Oreja-Guevara C. Managing neuropathic pain. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [23] Latorre G, González-García N, García-Ull J, González-Oria C, Porta-Etessam J, Molina FJ, *et al.* Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia*. 2023; 38: S37–S52. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.04.005>.
- [24] Hentzen C. Managing the neurogenic bladder in people with MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [25] Tacchino A. Robotic rehabilitation for balance in MS. A non-inferiority study. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [26] Martinez E. Efficacy and Predictors of Response to Fampridine in a Sample of Patients with Multiple Sclerosis: a Real-Life Study. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [27] Daglas U. Physical and cognitive effects of exercise in MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [28] Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A, Lampit A, Negaresh R, Kaviani M, *et al.* Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. *Multiple Sclerosis*. 2021; 27: 1977–1993. <https://doi.org/10.1177/1352458520917935>.
- [29] Li G, You Q, Hou X, Zhang S, Du L, Lv Y, *et al.* The effect of exercise on cognitive function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology*. 2023; 270: 2908–2923. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11649-7>.
- [30] Taul-Madsen L, Hvid LG, Sellebjerg F, Christensen JR, Ratzner R, Sejbaek T, *et al.* Study protocol: effects of exercise booster sessions on preservation of exercise-induced adaptations in persons with multiple sclerosis, a multicentre randomised controlled trial—the MS BOOSTER trial. *BMJ Open*. 2024; 14: e085241. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-085241>.
- [31] Feinstein A, Amato MP, Brichetto G, Chataway J, Chiaravalloti ND, Cutter G, *et al.* Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2023; 22: 912–924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00280-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00280-6).
- [32] Gaemelke T, Laustsen C, Feys P, Folkestad L, Andersen MS, Jørgensen NR, *et al.* Effects of power training in older patients with multiple sclerosis on neurodegeneration, neuromuscular function, and physical function. A study protocol for the “power training in older multiple sclerosis patients (PoTOMS) randomized control trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2024; 38: 101279. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2024.101279>.
- [33] Sumowski J. Maintaining cognitive reserve in MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [34] Katz-Sand I, Levy S, Patel J, Fitzgerald K, Sumowski J. Mediterranean Diet is Associated with a Proxy for Atrophy in Multiple Sclerosis. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [35] Anderson JR, Fitzgerald KC, Murrrough JW, Katz Sand IB, Sorets TR, Krieger SC, *et al.* Depression symptoms and cognition in multiple sclerosis: Longitudinal evidence of a specific link to executive control. *Multiple Sclerosis*. 2023; 29: 1632–1645. <https://doi.org/10.1177/13524585231198746>.
- [36] Kos D. Disentangling fatigue and depression in MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [37] Hancock LM. Depression is a core symptom of multiple sclerosis: Yes. *Multiple Sclerosis*. 2024; 30: 785–786. <https://doi.org/10.1177/13524585241249564>.
- [38] Leavitt VM. Depression is a core symptom of multiple sclerosis: No. *Multiple Sclerosis*. 2024; 30: 787–788. <https://doi.org/10.1177/13524585241245653>.
- [39] Sparasci D, Gobbi C, Castelnovo A, Riccitelli GC, Disanto G, Zecca C, *et al.* Fatigue, sleepiness and depression in multiple sclerosis: defining the overlaps for a better phenotyping. *Journal of Neurology*. 2022; 269: 4961–4971. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11143-6>.
- [40] Plow M, Gunzler DD, Chang JHC. Characterizing fatigue phenotypes with other symptoms and clinically relevant outcomes among people with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 2023; 32: 151–160. <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03204-0>.
- [41] Côté I, Trojan DA, Kaminska M, Cardoso M, Benedetti A, Weiss D, *et al.* Impact of sleep disorder treatment on fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19: 480–489. <https://doi.org/10.1177/1352458512455958>.
- [42] Dubessy AL. Assessment of sleep in MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [43] Filippi M. Imaging fatigue in MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [44] Margoni M, Valsasina P, Moiola L, Mistri D, Filippi M, Rocca MA. Monoaminergic network abnormalities are associated with fatigue in pediatric multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2024; 271: 7547–7556. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12689-3>.
- [45] Rocca MA, Valsasina P, Lamanna MT, Colombo B, Martinelli V, Filippi M. Functional connectivity modifications in monoaminergic circuits occur in fatigued MS patients treated with fampridine and amantadine. *Journal of Neurology*. 2023; 270: 4697–4706. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11858-0>.
- [46] Preziosa P, Pagani E, Meani A, Storelli L, Margoni M, Yudin Y, *et al.* Chronic Active Lesions and Larger Choroid Plexus Explain Cognition and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2024; 11: e200205. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200205>.
- [47] Ruggieri S. How to define treatment failure in relapsing MS? In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [48] Tur C. Best treatment concept for progressive MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [49] Giovannoni G. How to define treatment failure in progressive MS. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [50] Sormani MP. Comparative effectiveness in real life. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [51] Burman J. Progression independent of relapse activity and relapse-associated worsening in rituximab-treated patients in Sweden. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [52] Sellner J. Assessing long term safety. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [53] Garjani A. Hospital admissions due to infections in the national population of people with multiple sclerosis on disease-modifying therapies: Real-world data from NHS England. In The 40th Congress of the ECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [54] Bast N, Dost-Kovalsky K, Haben S, Friedmann N, Witt L, Oganowski T, *et al.* Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024; 48: 101137.

<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101137>.

- [55] Gavaille A. Is there therapeutic inertia in women with MS? In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [56] Moreno-Torres I, Orviz A, De la Fuente S, Meca V, Costa-Frossard L, Monreal E, *et al.* Real-World Effectiveness and Safety of Cladribine Therapy in Multiple Sclerosis: Insights from a Retrospective Study. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [57] Larsson V, Forsberg L, Hillert J, Nilsson P, Dahle C, Svenningsson A, *et al.* Clinical Effectiveness and Safety of Cladribine Tablets for Patients Treated at least 24 Months in the Swedish post-market surveillance study “Immunomodulation and Multiple Sclerosis Epidemiology 10” (IMSE 10). In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [58] De Stefano N, Vermersch P, Wiendl H, Barkhof F, Montalban X, Derfuss T, *et al.* Long-term effectiveness of cladribine tablets over 4 years in relapsing multiple sclerosis: Results from the MAGNIFY-MS Extension study The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [59] Butzkueven H, Spelman T, Van der Walt A, Hodgkinson S, Ozakbas S, Alroughani R, *et al.* Real-world experience with Cladribine Tablets (Mavenclad) in the MSBase registry. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [60] Pato A, Rodriguez Regal A, Garcia de Soto J, Alvarez Rodriguez E, Alberte Woodward M, García-Estévez DA, *et al.* Real life efficacy and tolerability of Cladribine after 2 years of treatment in patients 50 years older: multicentre study in Galicia (CLADRIGAL). In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [61] Negroski D. Durable Efficacy of Cladribine Tablets in an Aging (> 50 years of age) MS Patient Population- A Real-World Experience. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [62] Moreno-Torres I, Orviz A, Martinez Gines ML, Costa-Frossard L, Meca V, García-Dominguez J, *et al.* Neurofilament Light Chain Profile in Cladribine-Treated Multiple Sclerosis Patients: Implications for Treatment Monitoring and Prognosis. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [63] Marrodan M, Yañez P, Calandri I, Zarate M, Piedrabuena M, Fiol M, *et al.* Impact of Oral Cladribine on Paramagnetic Rim Lesions in Patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2024; 30: 921.
- [64] De Stefano N, Gentile G, Cacciante F, Sforazzini F, Luchetti L, Smyk A, *et al.* Cladribine tablets reduce slowly expanding lesions in gray matter-driven MRI phenotype and active lesions in all Sustain-Based MRI phenotypes of MS patients. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [65] Bocero García, López Ruiz R, Rincón Valencia A, Montero Ramírez E, Torres Moral A, García-Soto JD, *et al.* Safety and Efficacy of Cladribine in Multiple Sclerosis: A Descriptive Study of 151 Patients in a Real-World Setting. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [66] Eichau Madueño S, Bocero A, García-Soto JD, López R, García-Sánchez M. Patients Over 50: A Comparative Analysis of Cladribine Treatment in Multiple Sclerosis - Exploring Age-Related Demographics and Efficacy Outcomes. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [67] Cladribine safety update. ACTRIMS 2024; West Palm Beach, Florida.
- [68] Ford R, Marsh-Wakefield F, Juillard P, Grau G, Hawke S. Cladribine reduces trans-endothelial migration of memory B cells across an in vitro model of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [69] Pirronello M, Picozza M, Guerrero G, Corbisiero S, D’Orso S, Lista B, *et al.* Study of B cells in subjects with multiple sclerosis treated with cladribine tablets. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [70] Eccher C, Anni D, Signori A, Virla F, Turano E, Tamanti A, *et al.* Evidence of antiinflammatory intrathecal activity of Cladribine in RRMS. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [71] Agencia Europea del medicamento. Ficha técnica MAVENCLAD®. 2024.
- [72] Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, Fehse B, Berger SC, Reinhardt S, *et al.* CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis. *Med*. 2024; 5: 550–558.e2. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.03.002>.
- [73] Zipp F. Overview of CAR-T cell therapy in autoimmune diseases. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [74] Vermersch P, Granziera C, Mao-Draayer Y, Cutter G, Kalbus O, Staikov I, *et al.* Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2024; 390: 589–600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309439>.
- [75] Giovannoni G. Safety and Efficacy of Frexalimab in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: 18-month results from the Phase 2 Open-Label Extension. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [76] Azzimonti M. Long-term outcomes of Phase 1 study of neural stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.
- [77] Thouvenot E. D-lay MS High-dose cholecalciferol reduces multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome: results of a 24-month placebo-controlled randomized trial. In The 40th Congress of theECTRIMS 2024. Copenhagen, Denmark. 2024.