

Manual para pacientes y familiares de esclerosis múltiple

Unidad de Neuroinmunología – Esclerosis Múltiple

Servicio Neurología

Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan

- Enrique Botia Paniagua – FEA Neurología, jefe del Servicio de Neurología Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan
- Ángela Domingo Santos – FEA Neurología Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan. Doctora en Ciencias Médico-Quirúrgicas.
- Mercedes García Jiménez – DUE Especialista en EM Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan
- Amparo Lomas Meneses – FEA Endocrinología y Nutrición Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan
- Jorge Millán Pascual – FEA Neurología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. Doctor en Ciencias de la Salud.
- Gloria Ortega Suero – FEA Neurología Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan
- Marta Pacheco Jiménez – FEA Neurología Hospital Mancha Centro, Doctora en Ciencias de la Salud, coordinadora de la Unidad de Neuroinmunología, Alcázar de San Juan
- stmove@stmovemadrid.com
 - David Rodríguez-Osorio. Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte – INEF por la Universidad Politécnica de Madrid. Readaptador Físico.
 - Javier del Fresno. Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte – INEF por la Universidad Politécnica de Madrid.
 - Daniel Cejuela. Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte – INEF por la Universidad Politécnica de Madrid.

PUESTA AL DÍA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE – CONCEPTOS BÁSICOS

- La Esclerosis Múltiple en números – Prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, Europea y en España
- ¿Qué es la Esclerosis Múltiple?
- ¿Qué es el Sistema Nervioso Central?
- ¿Cómo funciona nuestro SNC?
- ¿Cómo se transmite el impulso nervioso?
- ¿Por qué se daña la mielina?
- ¿Qué factores intervienen en el desarrollo de la enfermedad?
- Entonces, ¿qué es exactamente la Esclerosis Múltiple?
- ¿Qué síntomas puede dar la Esclerosis Múltiple?
- ¿Qué es un brote?
- ¿Cómo se diagnostica la Esclerosis Múltiple?
- ¿Qué tipo de Esclerosis Múltiple tengo?
- ¿Existe tratamiento para la Esclerosis Múltiple?

PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- ¿Cuál es el papel de enfermería?

HÁBITOS SALUDABLES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Reflexiones
- ¿Cuál es la causa de la EM?
- ¿Qué factores ambientales y estilo de vida pueden influir entonces?

NUTRICIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Introducción
- ¿De qué vamos a hablar?
- Dieta
- ¿Qué es una dieta “equilibrada”?
- ¿Qué pasa con los Lácteos?
- ¿Existen otras dietas? ¿Han demostrado eficacia?
- ¿Hay nutrientes específicos que me puedan beneficiar?
- ¿Qué es la microbiota?

MEMORIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Introducción
- ¿Qué es el deterioro cognitivo?
- ¿Qué factores pueden influir en la aparición de disfunción cognitiva?
- Pero, ¿qué es la reserva cognitiva?
- ¿Tiene tratamiento la disfunción cognitiva en EM?

DEPORTE Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Introducción
- ¿Qué problemas presentan los pacientes de Esclerosis Múltiple en comparación con la población sana?
- ¿Es beneficioso practicar deporte si tengo Esclerosis Múltiple?
- ¿Qué tipos de entrenamientos hay?
- ¿Qué beneficios puede tener el entrenamiento en la EM?
- ¿Qué pautas generales hay que seguir?
- ¿Cómo puedo controlar la fatiga?
- ¿Cuáles son las deficiencias motrices más frecuentes en EM?

VACUNAS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- ¿Qué son las vacunas?
- ¿Quién se debe vacunar?
- ¿Qué es la “inmunosupresión”?
- ¿Cómo se debe realizar la vacunación?
- ¿Se asocian las vacunas con un incremento del riesgo de EM?
- ¿Son igual de eficaces y seguras las vacunas si estoy en tratamiento?
- En resumen, ¿qué vacunas se recomiendan?

MUJER, FERTILIDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

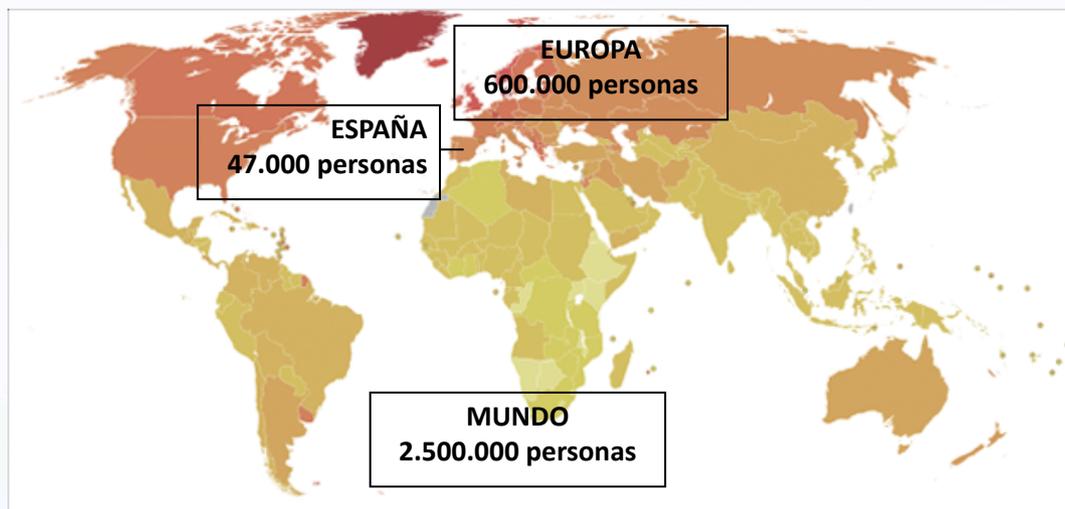
- ¿Podré tener hijos si estoy diagnosticada de Esclerosis Múltiple?
- ¿Mis hijos pueden llegar a presentar EM?
- Si me quedo embarazada, ¿cómo puede afectar al curso de mi EM?
- ¿Y qué pasa con la medicación que tomo?
- ¿Se pueden tratar los brotes durante el embarazo?
- ¿Qué pruebas puedo realizarme durante el embarazo?
- ¿Parto por cesárea o vaginal? ¿Epidural o “natural”?
- Y después, ¿qué?

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

PUESTA AL DÍA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE – CONCEPTOS BÁSICOS

La Esclerosis Múltiple en números – Prevalencia de la enfermedad a nivel mundial, Europea y en España



¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

Enfermedad inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles y que bajo la influencia de determinados agentes ambientales resulta en una cascada autoinmune en el que la oligodendroglia, mielina, axones y neuronas serían atacadas y dañadas.

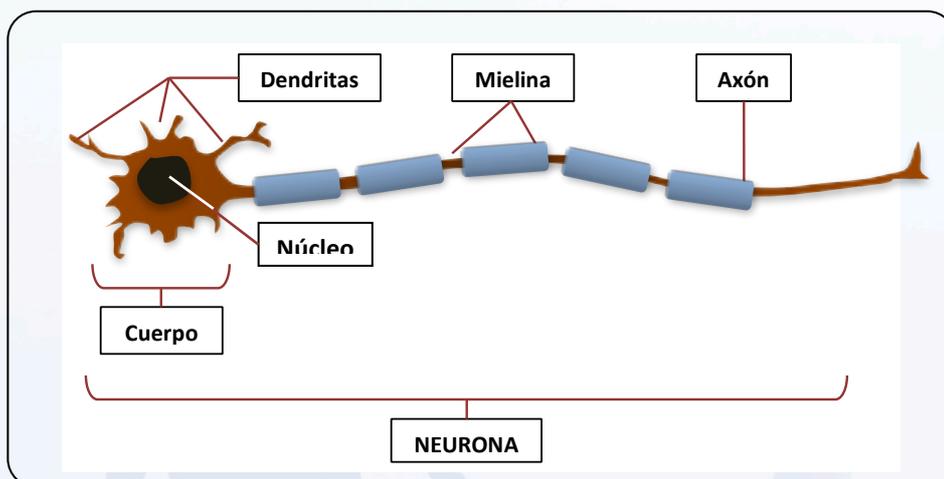
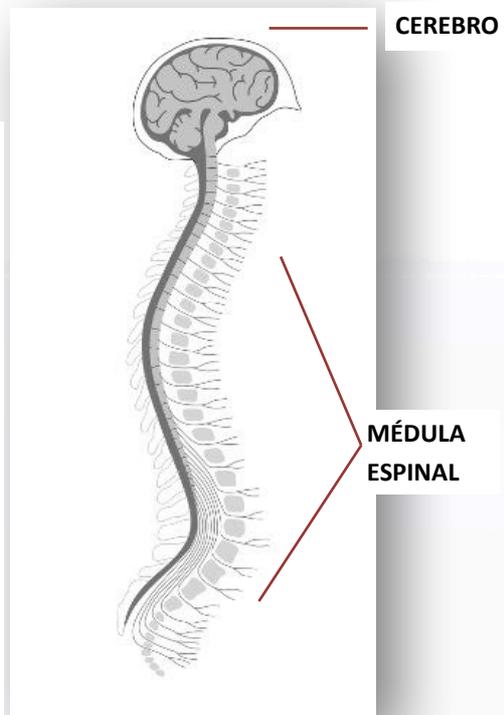
- **En resumen:** enfermedad crónica, adquirida y discapacitante que afecta de modo específico al Sistema Nervioso Central (SNC).

Pero... ¿Alguien ha entendido algo de esta definición?

Vayamos por partes.

¿Qué es el Sistema Nervioso Central?

- El Sistema Nervioso Central (SNC) está formado por:
 - El cerebro
 - La médula espinal
- Se encarga de:
 - recibir y procesar estímulos (tanto del exterior como del propio organismo)
 - Elaborar/transmitir respuestas a estos estímulos
- Las células que lo conforman se disponen de tal manera que dan lugar a dos formaciones muy características:
 - La sustancia gris, constituida por los cuerpos de las neuronas
 - La sustancia blanca, formada principalmente por



Esquema de una neurona.

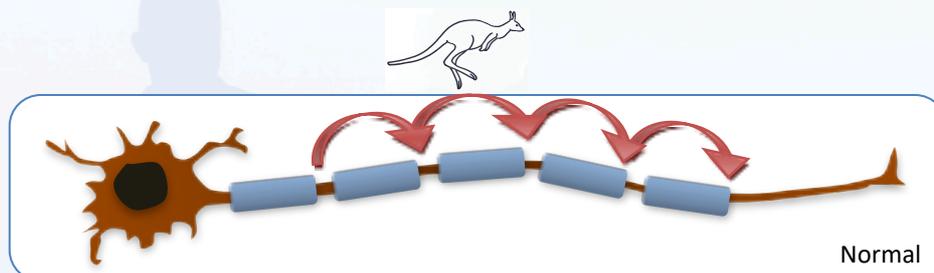
La **NEURONA** está formada por un cuerpo, en el que se incluye el **NÚCLEO** de la célula (su motor), y dos tipos de prolongaciones: las **DENDRITAS** (encargadas de recibir información) y los **AXONES** (que conducen la información hacia otras partes del cuerpo).

La **MIELINA** es una sustancia que envuelve y protege estos axones y cuya función principal es la de aumentar la velocidad de transmisión

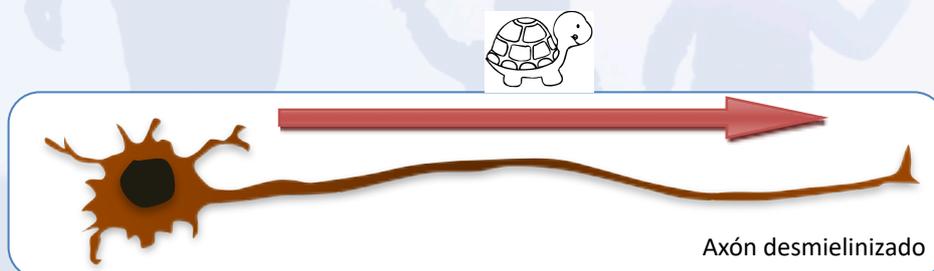
¿Cómo funciona nuestro SNC?



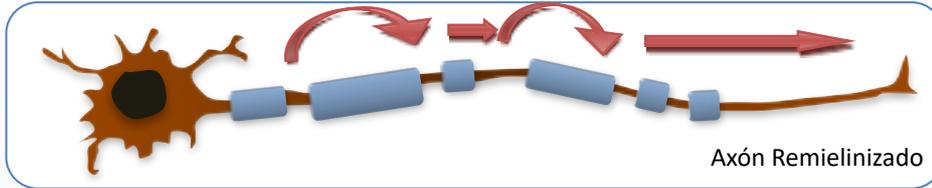
¿Cómo se transmite el impulso nervioso?



Axón normal. Integridad de la mielina. La información se transmite de forma rápida y sin alteraciones.



La **DESMIELINIZACIÓN** es el daño de la vaina de mielina que rodea y protege las fibras nerviosas. La velocidad en la **conducción nerviosa** será mucho más lenta ("BROTE").

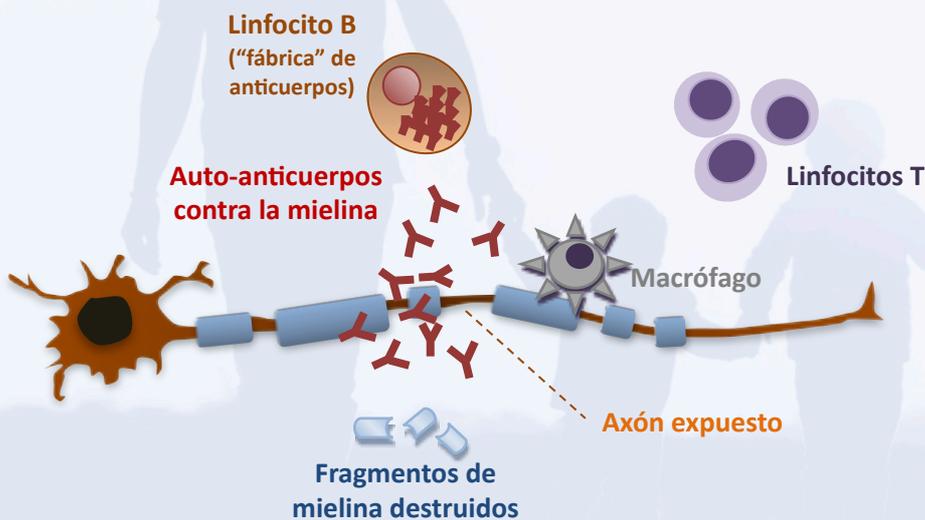


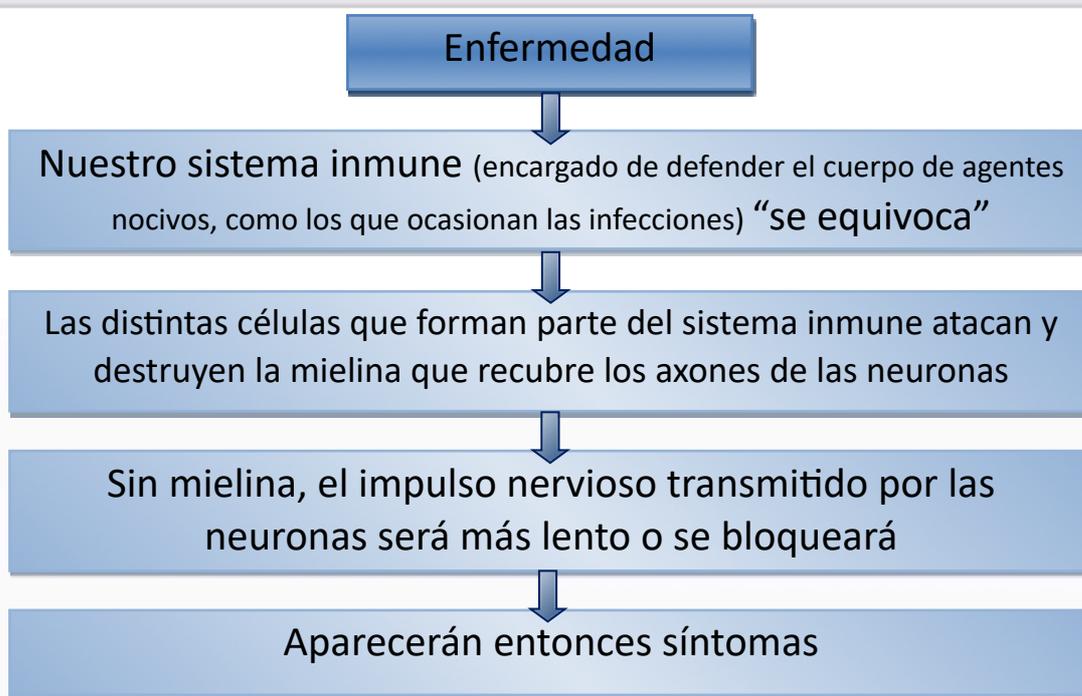
Cuando se ha producido la DESMIELINIZACIÓN, en ocasiones los OLIGODENDROCITOS tienen la capacidad de volver a producir mielina y **REMIELINIZAR** los axones, mejorando los síntomas del brote y dando la



Cuando los OLIGODENDROCITOS pierden completamente su capacidad para regenerar mielina, entramos en una fase de **NEURODEGENERACIÓN**, en la que los axones “se rompen” y las neuronas mueren (**FASE PROGRESIVA**).

¿Por qué se daña la mielina?





¿Qué factores intervienen en el desarrollo de la enfermedad?



Entonces, ¿qué es exactamente la Esclerosis Múltiple?

- Enfermedad inflamatoria (interviene nuestro sistema inmune), desmielinizante (la mielina es atacada y destruida) y neurodegenerativa (las neuronas se dañan y pueden morir en el transcurso de la enfermedad) que se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles y que bajo la influencia de determinados agentes ambientales (en su desarrollo influyen tanto factores genéticos como de nuestro entorno que interaccionan entre sí como en un engranaje) resulta en una cascada autoinmune en el que la oligodendroglia, mielina, axones y neuronas serían atacadas y dañadas (nuestras defensas atacan nuestras células).

¿Qué síntomas puede dar la Esclerosis Múltiple?

- Los síntomas son muy diversos y varían en función de la localización de la **placa desmielinizante** en el sistema nervioso central.

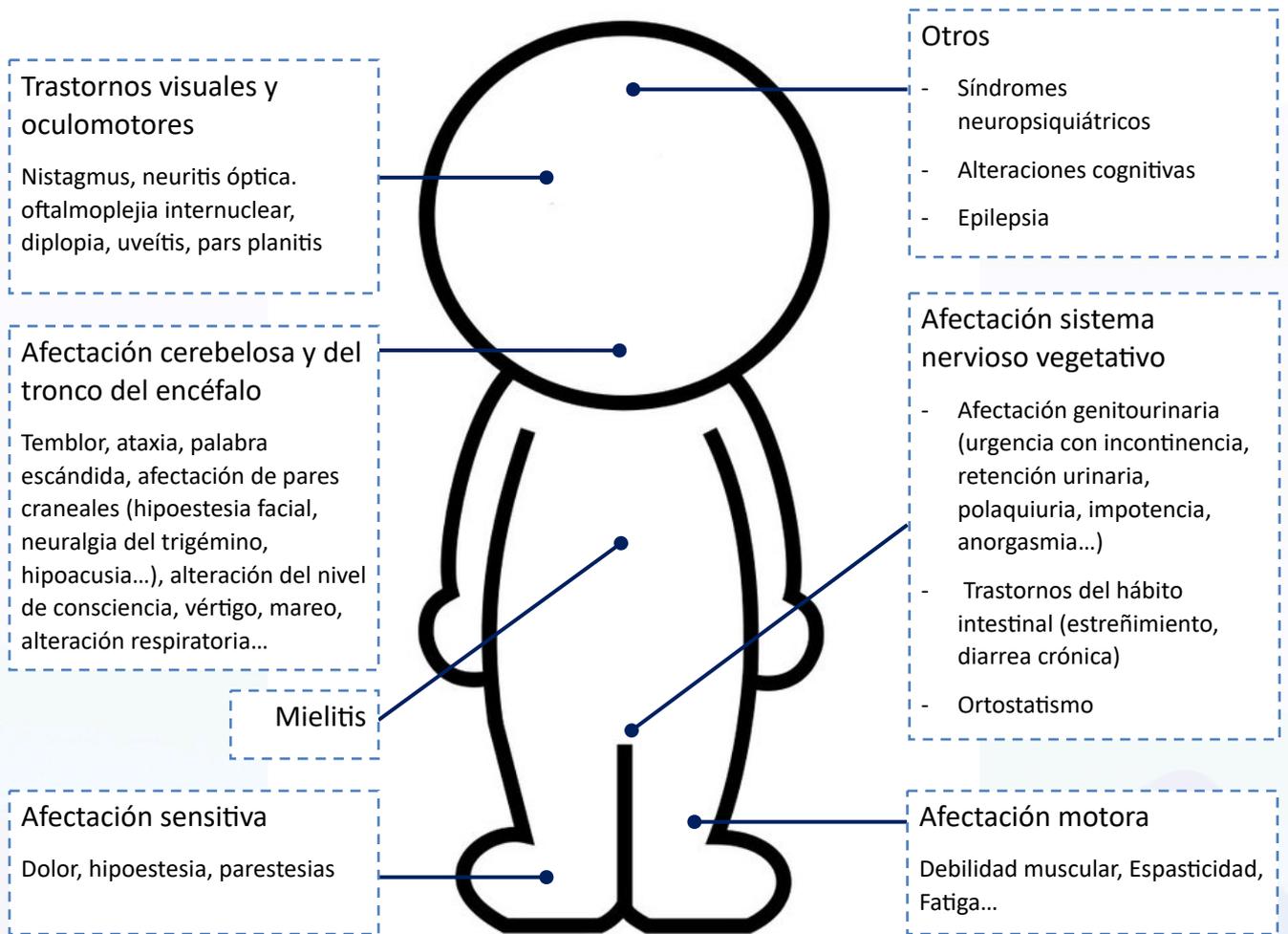
***PLACA DESMIELINIZANTE:** Área concreta del cerebro o la médula espinal donde nuestro sistema inmunitario está dañando a la mielina.*

- Pueden presentarse en forma aislada (un único síntoma) o en forma combinada (polisintomáticos).

¿Qué es un brote?

El término **BROTE** o recaída hace referencia a la aparición **brusca** de manifestaciones clínicas (**signos y síntomas**) que se mantienen durante un plazo variable (**mínimo 24 horas**) para luego mejorar, aunque en algunos casos puede dejar secuelas.

Se debe diferenciar de los **PSEUDOBROTOS**, que se caracterizan por un **aumento de los síntomas previos** (aumento de la rigidez, del hormigueo o de la torpeza en los movimientos) y que aparecen en situaciones especiales: fiebre, diarrea, procesos infecciosos...

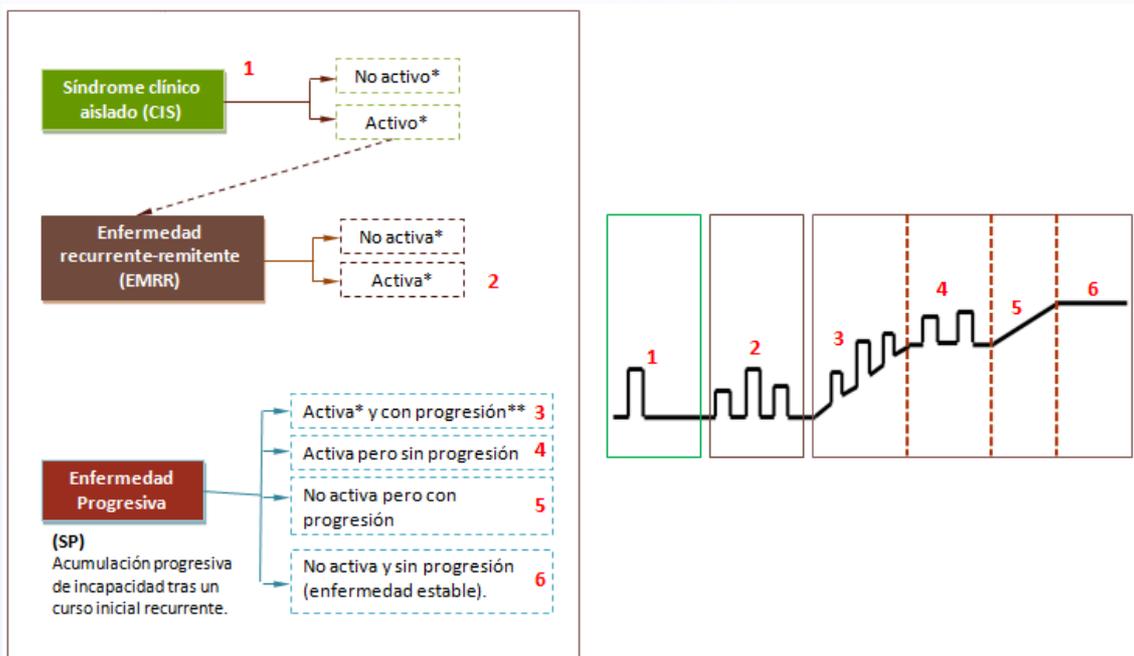


¿Cómo se diagnostica la Esclerosis Múltiple?

- El diagnóstico se basa fundamentalmente en la **HISTORIA CLÍNICA** y la **ENTREVISTA MÉDICO-PACIENTE**.
- Se debe demostrar la presencia de **DISEMINACIÓN EN TIEMPO y EN ESPACIO** (distintos síntomas en distintos momentos).
- Existen **técnicas** que apoyan y aceleran el proceso diagnóstico y que además ayudan a **excluir otras enfermedades** como causa de los síntomas del paciente ⇨ "**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**", entre las que destacan:
 - **Analítica.**
 - **Resonancia Magnética (RM) cerebral y medular.**
 - **Punción Lumbar y estudio del Líquido Cefalorraquídeo (LCR).** La alteración más frecuente y específica de la EM es el aumento de la síntesis intratecal (en el LCR, no en la sangre) de inmunoglobulinas (anticuerpos).

- **Potenciales evocados.** Su utilidad principal es definir si existe o no afectación de las vías sensitivas o motoras en presencia de síntomas pocos claros. Su valor en el diagnóstico de la EM se ha visto reducido por el avance tecnológico en el uso de la RM y en la actualidad los únicos potenciales evocados recomendados para el diagnóstico de la EM son los visuales.
- **Tomografía por coherencia óptica (OCT).** Herramienta para evaluar el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina, la cabeza del nervio óptico y la mácula. Permite así estudiar en el SNC el daño axonal independientemente del estado de la mielina ya que en este punto el nervio óptico no se encuentra mielinizado.

¿Qué tipo de Esclerosis Múltiple tengo?



La mayor parte de los pacientes con EM (en torno al 85%) tienen un curso bifásico de la enfermedad. Inicialmente, en la fase **recurrente-remitente (EMRR)**, los pacientes experimentan episodios alternantes de disfunción neurológica y recuperación (completa o incompleta). Tras un periodo de tiempo más o menos variable, un determinado porcentaje de pacientes desarrollarán una **fase secundaria progresiva (EMSP)**, caracterizada por un empeoramiento lento e insidioso de la incapacidad neurológica permanente.

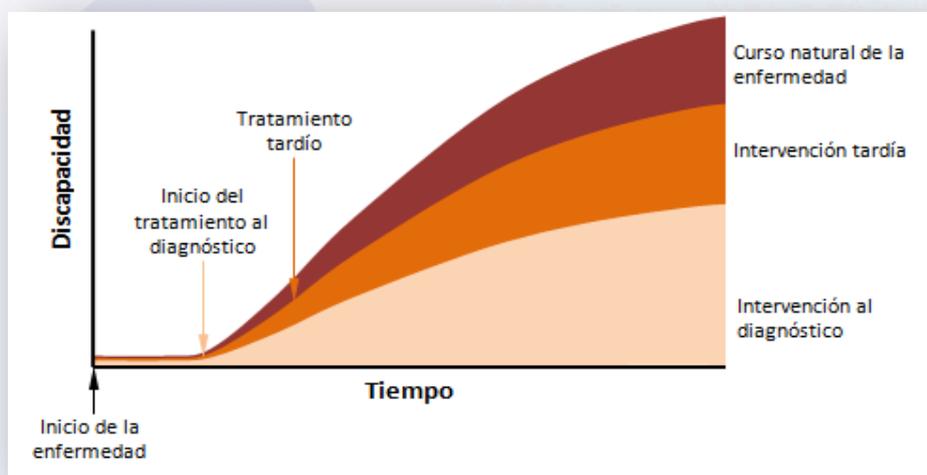
En la forma **primaria progresiva (EMPP)** los pacientes experimentan un deterioro de las funciones neurológicas desde el inicio de la enfermedad sin recuperación.

Todas estas formas pueden clasificarse como “activa” o “inactiva” en función de la presencia o no tanto de actividad clínica (brotes) como radiológica (realce de lesiones tras la administración de contraste, lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en la RM).

¿Existe tratamiento para la Esclerosis Múltiple?

La EM tiene tratamiento, aunque ninguno curativo. Podemos identificar 3 tipos de tratamientos empleados en la actualidad:

- **Tratamiento de los brotes** (corticoides, inmunoglobulinas).
 - Ayuda a una recuperación más temprana, aunque no influyen en las secuelas o en pronóstico a largo plazo.
- **Tratamiento de los “síntomas” asociados a la enfermedad.**
 - Como la espasticidad, urgencia miccional, fatiga, fenómenos paroxísticos...
- **Fármacos modificadores de la enfermedad (FME).**
 - La evidencia científica ha demostrado que su uso desde fases tempranas reduce la tasa anual de brotes y la aparición de nuevas lesiones inflamatorias en la RM, así como una modesta reducción en la acumulación de discapacidad a largo plazo.

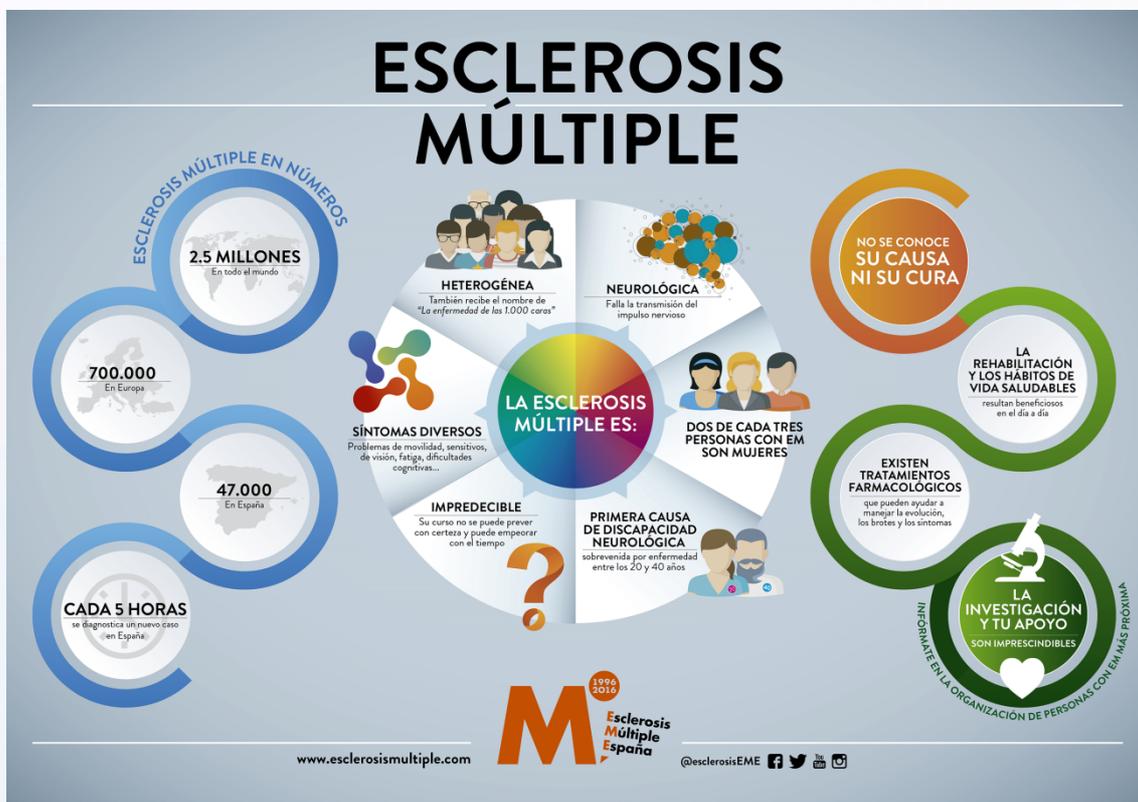


PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

¿Cuál es el papel de enfermería?

El personal de enfermería tiene un papel fundamental en el manejo integral del paciente con Esclerosis Múltiple, constituyendo en muchas ocasiones el punto de unión entre el neurólogo y el paciente, acompañándolos en todas las fases de la enfermedad. En este sentido:

- **Informa al paciente acerca de lo que es la esclerosis múltiple y resuelve las dudas que le hayan podido surgir tras recibir el diagnóstico en consulta.** Se necesita tiempo para asimilar la información que, muchas veces, no somos capaces de transmitir sin tecnicismos. Cuando recapacitáis sobre el diagnóstico con la mente fría es cuando os surgen todas las dudas y miedos que trasladáis a enfermería. Su cercanía y experiencia hacen el resto.



- **Aporta información sobre las distintas opciones terapéuticas disponibles y educa al paciente en el tratamiento por el que se haya optado.** El enorme avance que se ha producido en los tratamientos de EM hacen que la labor de Enfermería sea cada vez más complejo. A modo de ejemplo, esto incluiría:



- Educación en la autoinyección
- Entrenamiento en el manejo de tratamientos no autoinyectados
 - Actuación en la primera dosis
 - Monitorización del tratamiento y de sus efectos adversos
 - Recomendaciones específicas de los distintos tratamientos

Fármaco	Aspectos a tener en cuenta
FINGOLIMOD	<ul style="list-style-type: none"> - Realización de un EKG de 12 derivaciones, canalización de una vía periférica y primera toma de TA - Frecuencia cardiaca y TA horaria durante 6 horas, si bradicardia < 60 l/min → observación 8 horas - Si bradicardia sintomática → atropina, ingreso hospitalario y observación - TA y EKG final - Controles analíticos trimestrales y controles periódicos de virus JC y oftalmología - No suspender la medicación de modo no previsto ya que tendría que repetir la monitorización de la primera dosis
TERIFLUNOMIDA	<ul style="list-style-type: none"> - En HTA, tratarla previo al inicio del fármaco. - Control analítico quincenal los primeros 6 meses y posteriormente trimestral. - Controlar estrechamente la TA y observa la posible caída de pelo
DIMETILFUMARATO	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe hacer una titulación del tratamiento y tomarse con alimentos grasos, con 4 horas entre tomas (mínimo) - Controles analíticos trimestrales - Se debe monitorizar JC e informar sobre la posibilidad de aparición de flushing
NATALIZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> - En nuestro centro, las dosis se ponen en el Hospital de Día. - Controles periódicos de virus JC (muy importante) y de bioquímica sanguínea.

ALEMTUZUMAB	<ul style="list-style-type: none"> - Las dosis se administrarán en ingreso programado. - Se les informa de los efectos adversos esperables y cómo mejorarlos. - Controles mensuales de orina y sangre hasta 4 años después última infusión e información de autoexploración. - Recomendaciones dietéticas para evitar contagio de Listeria.
--------------------	---

- **Educación sanitaria**
 - Actividad física diaria
 - Ingesta de unos 2 litros de agua aproximadamente al día
 - Dieta mediterránea

HÁBITOS SALUDABLES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Reflexiones

1. El ser humano es la única especie que desarrolla esclerosis múltiple (EM) espontáneamente.
2. El ser humano tiene cerebros “grandes” y evolucionados con grandes cantidades de mielina “costosa metabólicamente”.
3. El ser humano presenta un periodo de mielinización único, excepcionalmente largo que se prolonga hasta la 3ª década de vida.
 - a. Esto nos diferencia de de otras especies relacionadas filogenéticamente (como los chimpancés) o con especies con cerebros sofisticados como los delfines, en los que se presenta una mielinización prácticamente completa al nacer.
4. Cambio epidemiológico en las últimas décadas, aumento mundial sexo-específico, paralelo a la occidentalización y urbanización.
 - a. A lo largo del pasado siglo se ha observado un aumento desproporcionado en la tasa de EM en mujeres en edad fértil (ratio 3:1 frente a los hombres), paralelo a la occidentalización y urbanización, que ha conllevado la incorporación de la mujer al mundo laboral, exposición a tóxicos, retraso en el embarazo o nuliparidad.... Esto sugiere una susceptibilidad sexual específica en respuesta a esas exposiciones nuevas.
 - b. Las hormonas sexuales parecen regular aspectos relacionados con la producción y regulación de la mielina.
 - c. Se espera mayor aumento de la prevalencia de la enfermedad, sobre todo en aquellos países en vías de desarrollo.

¿Cuál es la causa de la EM?

Podemos decir que es desconocida o multifactorial.

- La EM se considera una enfermedad compleja genéticamente, con >200 alelos de riesgo identificados (HLA-DRB15*01), ninguno causal, con una concordancia entre gemelos monoigóticos de <30%, lo que sugiere un **papel importante de los factores ambientales**
- Históricamente fue considerada una enfermedad de caucásicos y latitudes altas, pero poco a poco se ha observado un aumento en países occidentales llegando a afectar a los hijos de padres “extranjeros”.
- Además, estudios observacionales muestran un papel importante de la residencia temprana en el riesgo de EM (esto es, dependiendo de la edad a la que migres, tendrás el riesgo de tu población de origen –cuanto más tarde migres – o de tu población de destino – cuanto más pronto lo hagas-)
- También se han podido identificar factores ambientales.



Todo esto nos lleva a la Teoría ambiental o de la evolución moderna en la que quizá lo que antes fue una ventaja, hoy podría ser un problema. En este sentido, dado que en las últimas décadas se ha observado un aumento considerable de la EM en la mayoría de países y ya que los genes no cambian a lo largo del tiempo, pero sí lo hacen los factores ambientales y el estilo de vida, el peso en la teoría ambiental cobra mayor importancia.



“El entorno cambia más rápidamente de lo que la población puede adaptarse”

- Dieta previa a la agricultura:
 - Carne magra, frutas, raíces, frutos secos, semillas
 - Escaso azúcar, poco almidón refinado, menos sal, sin leche después del destete
- Microbiota antes de la higiene y los antibióticos:
 - Casi todos tenían gusanos parásitos. Nuestra flora intestinal fue diversa y a menudo útil
- Las sustancias adictivas y el procesamiento del alimento eran escasos o ausentes
 - Sin tabaco, cocaína, heroína, barbitúricos...
 - Sin televisión, correo electrónico, internet...
 - Más actividad física, menos sedentarismo...

“Los organismos se mueven de un entorno en que están adaptados, a otro en el que no lo están”

- Emigración e inmigración
- Para ajustar los rasgos a las nuevas condiciones, la evolución toma cientos de generaciones.
- Este desfase causa graves desajustes de nuestras reacciones a las nuevas condiciones

¿Qué factores ambientales y estilo de vida pueden influir entonces?

El **TABACO** es un problema mayor de salud pública, relacionado con cáncer y enfermedad cerebrovascular, entre otros. Además de nicotina, incluye otros 400 compuestos químicos (radicales libres, especies reactivas de oxígeno, nitrogenadas...) que producen un estado proinflamatorio. Incluso el tabaco sin nicotina produce ese estrés oxidativo y daño inflamatorio.

- El efecto del tabaco en el riesgo de EM depende del genotipo HLA de cada persona, entre otros aspectos genéticos individuales.
- Se relaciona con la dosis acumulada, así como con los fumadores.
- **Peor curso y pronóstico** de EM.
- Mayor riesgo de fase progresiva, deterioro cognitivo y mortalidad
- También se relaciona con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra algunos tratamientos (IFN-beta y natalizumab).
- Medidas: prevención exposición, sobre todo si hay antecedentes familiares previos y en aquellos pacientes con diagnóstico de EM.

Hay que hacer un inciso y diferenciar entre el tabaco fumado y el oral, de manera que el tabaco oral se relaciona con menor riesgo de EM (consumo muy frecuente en Suecia), también dosis dependiente. La nicotina es el candidato principal para esa asociación de protección por su acción sobre una subunidad de acetilcolina en células inmunes. Esto subraya la idea de que la inflamación pulmonar es la clave en el riesgo de EM. Así, la respuesta inflamatoria inicial se desarrollaría en las vías respiratorias, seguida de una respuesta inflamatoria sistémica y la producción de mediadores inflamatorios que alcanzarían finalmente el cerebro. También hay evidencias que la irritación no específica que ocasionaría la contaminación ambiental actuaría de la misma manera como “gatillo” de la neuroinflamación en el Sistema Nervioso Central (SNC).

Muchos **AGENTES INFECCIOSOS** se han propuesto en la etiología de la EM, pero el candidato de mayor peso es Virus Epstein Bar (**VEB**), con extensa literatura que apoya la hipótesis infecciosa. Evidencias:

- Sujetos que han sufrido mononucleosis infecciosa clínica tienen mayor riesgo de desarrollar EM
- Paciente con EM tienen niveles mucho mayores de anticuerpos EBNA1 frente a VEB
- Todos los sujetos EBNA1 negativos, se convierten a EBNA+ previo al inicio de la EM
- Ventana crítica: sólo las infecciones durante la adolescencia o posterior (no en infancia) tienen riesgo relevante en EM

El mecanismo implicado sería el mimetismo molecular por el cual algunas partes del virus producirían una respuesta reactiva contra componentes del SNC por similitudes en su composición/estructura.

Otro factor ambiental ampliamente estudiado es la **VITAMINA D Y LA EXPOSICIÓN SOLAR**.

- La exposición solar disminuye el riesgo de EM y protege contra la neuroinflamación
- Niveles altos de vitamina D, particularmente antes de los 20 años, se asocian con un menor riesgo de EM
- Se ha observado un mayor riesgo de EM en los hijos de embarazadas con niveles de Vitamina D bajos.
- Hay evidencias de interacción entre genes de la VD y el sistema inmune.

La suplementación con vitamina D no parece tóxica incluso a niveles altos por lo que parece razonable emplearla, aunque no hay acuerdo en la dosis empleada. Hay alimentos con alto contenido de vitamina D, tales como el salmón, atún, arenque, caballa, sardina, jurel, leche, quesos, setas o hígado. En cuanto a las recomendaciones de exposición solar, es más difícil llegar a un consenso debido al riesgo de cáncer de piel.

Medidas:

- Suplementación con Vitamina D, especialmente en los meses de invierno en pacientes con EM
- Plantear suplementación en adolescentes
- Exposición solar modesta y moderada

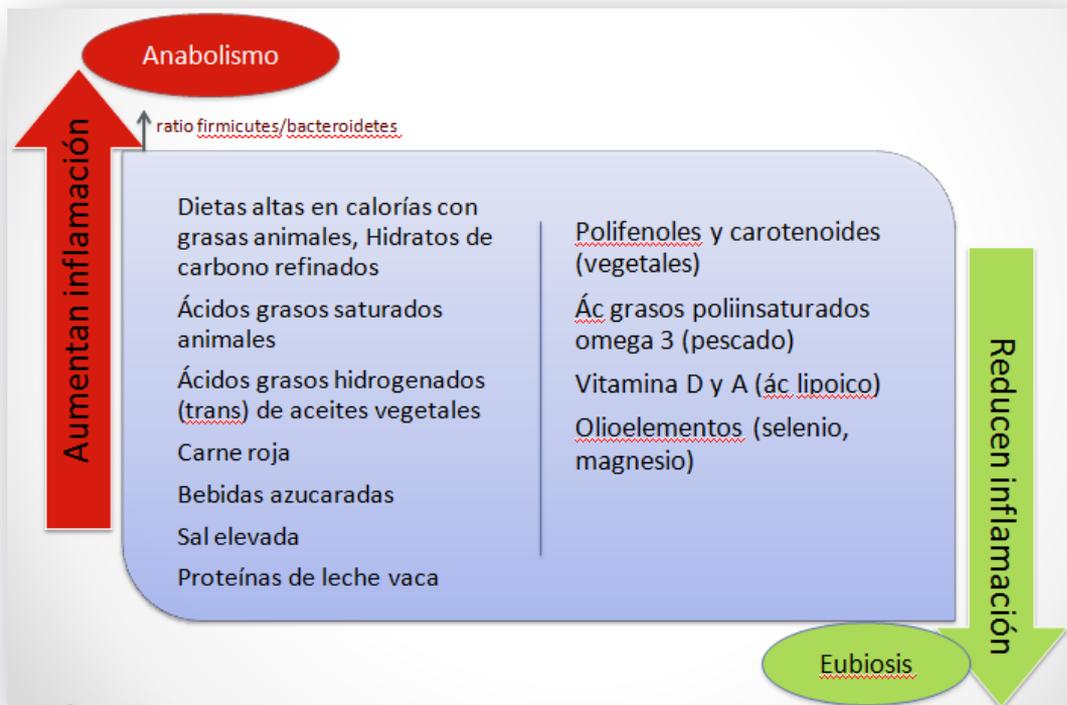
La **OBESIDAD** durante la adolescencia se ha relacionado con mayor riesgo de EM, sobre todo con IMC > 27. También se relaciona con un aumento de riesgo de EM pediátrica. Existen dudas acerca de si afecta al curso (IMC mayores, mayor riesgo de brote). Por esto, es importante luchar contra el sobrepeso.

El IMC o índice de masa corporal es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. Se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la talla (kg/m²). Se considera normal un valor entre 18.5 y 24.9; sobrepeso si IMC > 25 y obesidad si IMC >30.

Los mecanismos implicados en cómo la obesidad puede asociarse a la EM son varios y no excluyentes entre sí:

- Cierta grado de inflamación (mediadores producidos en el tejido grado)
- Aumento de niveles de leptina
- Disminución de la biodisponibilidad de vitamina D

La flora intestinal o microbiota está influenciada por la **DIETA**, tabaco, consumo de alcohol, deficiencia de vitamina D e, incluso, el ejercicio físico. A través de todo eso, actúa sobre la inmunidad de la mucosa intestinal y a nivel sistémico por diferentes mecanismos.



En un estado disbiótico de la microbiota, el ratio B/F disminuye y firmicutes prevalece sobre bacteroidetes. El fallo de ese equilibrio conlleva a esa disrupción en esa compleja interacción entre la microbiota y el hospedador, produciendo un bajo grado de endotoxemia e inflamación intestinal y sistémica. Con el inicio de la inflamación sistémica, el riesgo de enfermedades crónicas y trastornos inmunomediados aumentaría.

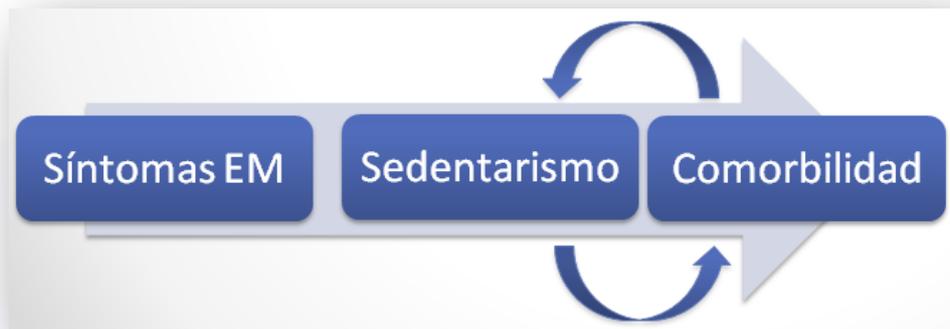
A modo de resumen:

- **NO existen dietas probadas y aún es fuente de debate (incluyendo dietas *gluten-free*...).** La recomendación actual, como veremos más adelante, es una dieta equilibrada, mediterránea.
- Un mayor consumo de sal se ha asociado a aumento de actividad clínica y radiológica en pacientes con EM

El **SEDENTARISMO** no es inactividad física, sino una disminución en el gasto energético <1,5 equivalente metabólico en una postura sentada o reclinada.

La población general pasa entre 7,3-9,3 horas sentados por día, ya sea por horas de trabajo, televisión o entretenimientos electrónicos, coche.... En diferentes estudios, el tiempo de sedentarismo aumenta la morbi y mortalidad (enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, dislipemia, osteoporosis, cáncer, diabetes, depresión, fatiga e, incluso, ictus), independientemente de los niveles de actividad física, y más aún en personas con enfermedades crónicas como la EM.

Muchos síntomas de la enfermedad, como la discapacidad motora o la fatiga, el dolor o la depresión, aumentan la presencia del sedentarismo, y ese sedentarismo puede tener implicaciones considerables para el desarrollo de comorbilidad en EM. El sedentarismo está más presente en enfermos progresivos o con EDSS más elevadas.



Por ello, es importante realizar “descansos” frecuentes cuando se mantienen posturas sentadas prolongadas, ya que induce cambios fisiológicos:

- Expresión genética muscular
- Disminución de la presión arterial
- Mejor perfil cardiovascular
- Reducción estasis venoso asociado a trombosis
- Disminución de la inflamación...

En esta línea, el **EJERCICIO FÍSICO** ha demostrado un sin fin de evidencias a favor de su práctica regular ya que:

- Mejora la función cardio-respiratoria (capacidad aeróbica)
- Favorece fuerza muscular, flexibilidad, coordinación
- Disminuye la fatiga
- Mejora la función cognitiva
- Mejora la salud ósea

Recomendaciones generales:

- Hidratación y vestimenta apropiada
- Acondicionamiento del área de ejercicio
- Evitar horas/periodos calurosos, mejor por la mañana (menor Tª corporal)
- Dispositivos de enfriamiento, baño tibios posterior
- Natación con agua idealmente entre 27-29°C (por debajo 27 paradójicamente empeoran espasticidad)
- Ejercicio aeróbico moderado 30min 2/sem + entrenamiento de la fuerza por grupos 2/sem

NUTRICIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Introducción

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune-inflamatoria del Sistema Nervioso Central.
- La relación entre inmunidad y nutrición es conocida desde hace mucho tiempo.
- Teóricamente a través de la nutrición podríamos influir en el sistema inmune para prevenir-frenar la progresión de la enfermedad.
- Se ha observado una mayor incidencia de EM en zonas con niveles de vitamina D bajos, menor exposición solar y aumento del consumo de grasas saturadas.
- Objetivo:
 - o **Verdad vs fábula** entre alimentación y EM basándonos en el método científico.
 - o Conocimientos básicos sobre **alimentación equilibrada**.

¿De qué vamos a hablar?

- ¿Existe alguna dieta específica que pueda ayudar a prevenir o mejorar la evolución de la esclerosis múltiple?
- ¿Existen nutrientes específicos que puedan prevenir o disminuir las recaídas o progresión?
- Microbiota intestinal

Dieta

Según la Guía de alimentación y EM de la Federación española de EM, “no está demostrado científicamente que seguir una dieta especial sea beneficioso para la EM. Existen muchas <<dietas EM>> pero ninguna de ellas puede asegurar una efectividad a largo plazo. La alimentación bien equilibrada es la base de una buena salud en general”.

Actualmente se considera que el mejor régimen para una persona con EM consiste en una **alimentación variada y**



equilibrada, la misma que para cualquier persona no afectada, y **mantener un peso adecuado**.

¿Qué es una dieta “equilibrada”?

MACRONUTRIENTES:

- Proteínas: 10-30%
- Hidratos de carbono 45-65%
- Grasas <35%

Se puede decir que las **proteínas** son el material de construcción.

- Las proteínas de “alta calidad” (también llamadas de alto valor biológico o completas) son las que contienen todos los aminoácidos esenciales. Estas proteínas se encuentran principalmente en los alimentos de origen animal: **carne, pescado, huevo y leche**.
- Los **cereales** y las **legumbres** también se consideran alimentos con proteínas de muy buena calidad, pues además de aportar mucha cantidad de proteínas, contienen casi todos los aminoácidos esenciales, complementándose entre sí cuando se toman ambos (los cereales son deficitarios en lisina y las legumbres en metionina).

PROTEÍNAS

- CARNE
 - o blanca 3 veces/semana
 - o Roja 1-2 veces/semana
- PESCADO
 - o Blanco 2 veces/semana
 - o Azul 2 veces semana (Omega 3)
- HUEVOS 3 – 4 semana
- LÁCTEOS a diario

Tipos de pescados			
Pescados de carne azul		Pescados de carne blanca	
- Salmón	- Salmonete	- Bacalao	- Merluza
- Caballa	- Anguila	- Dorada	- Mero
- Arenque	- Jurel	- Fletán	- Pescadilla
- Atún	- Pez Espada	- Pez Gallo	- Rape
- Sardina	- Pez Mujol	- Lenguado	- Rodaballo.
- Anchoa o Boquerón			

En cuanto a los **hidratos de carbono** (“azúcares”), una alternativa saludable son los edulcorantes (sacarina, aspartamo, estevia).

HIDRATOS DE CARBONO	GRASAS
<ul style="list-style-type: none"> - Arroz: 2-3 veces semana. - Pan: a diario. - Pasta: 2-3 veces/semana. - Patatas: 2-3 veces/semana. - Legumbres: 3 veces. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grasas saturadas 7-8%, - Monoinsaturadas 15-20%, - Poliinsaturadas 5% (relación Ω-6: Ω-3 de 5:1), - Colesterol <300mg/día.

Existen varios tipos de **GRASAS**:

- **Grasas saturadas:** Un consumo excesivo de este tipo de grasas conlleva un aumento de colesterol y triglicéridos en sangre, que tienen efectos perjudiciales para nuestra salud. Suelen ser sólidas a temperatura ambiente.
 - o Las encontramos principalmente en los productos de origen animal: grasa de la carne, tocino, mantequilla, manteca, queso, yema de huevo, lácteos enteros... Estas grasas son, a su vez, ácidos grasos de cadena larga y muy larga (salvo la leche que contiene además ácidos grasos de cadena corta y media).
 - o También se encuentran en algunos aceites vegetales como el aceite de palma y el de coco, que son los que se suelen utilizar en la bollería industrial. Estos aceites son la fuente principal de los ácidos grasos de cadena media de la dieta. Otro producto de origen vegetal que contiene grasa saturada es la margarina.
- **Grasas insaturadas:** Este tipo de grasas son “cardiosaludables”, pues producen un aumento del colesterol “bueno” (HDL), una reducción del colesterol “malo” (LDL) y una reducción de los triglicéridos en la sangre. Además, tienen efectos beneficiosos en otras enfermedades como el cáncer, enfermedades “inflamatorias” y de la piel. Todos son ácidos grasos de cadena larga o muy larga. Pueden ser:
 - o Monoinsaturadas: Las encontramos en el aceite de oliva, los frutos secos y las semillas (como por ejemplo la soja).

- Poliinsaturadas: Entre ellas se encuentran los ácidos grasos omega-3 y los omega-6, que además son ácidos grasos esenciales, es decir, precisamos ingerirlos en la dieta porque no somos capaces de fabricarlos. Son especialmente importantes en mujeres embarazadas, niños y personas mayores, porque tienen un papel importantísimo en el crecimiento y el desarrollo del cerebro, protegen las neuronas y mejoran la memoria. El ácido docosahexanoico (DHA), que es un tipo de omega-3, además está implicado en el desarrollo de la retina y del sentido de la vista en general.
 - Los omega-3 se encuentran principalmente en los pescados llamados azules (sardina, salmón, atún, caballa...), las nueces, y algunos alimentos enriquecidos.
 - Los omega-6 se encuentran en los aceites de semillas (girasol, soja, maíz), los frutos secos y la yema de huevo
- **Colesterol:** Su ingesta es importante por su papel en la formación de las membranas, y ser precursor en la síntesis de algunas hormonas y de la vitamina D.
 - Una ingesta excesiva de colesterol provoca un aumento del colesterol en sangre, si bien este aumento depende más de la relación de la ingesta de grasas insaturadas/grasas saturadas, que de la ingesta de colesterol propiamente dicha. Su absorción, además, depende de otros factores como por ejemplo la presencia de lecitina (presente en el huevo) o de fibra vegetal, que disminuyen su absorción.
 - Se encuentra principalmente en los productos de origen animal: yema de huevo, carnes (especialmente cerdo y cordero), vísceras (sesos, hígado) y lácteos enteros.

¿Qué pasa con los Lácteos?

Los lácteos (leche, queso y yogur principalmente) son una fuente importante de proteínas de alta calidad, lactosa, vitaminas (especialmente A, D, B2 y B12) y minerales (sobre todo, calcio y fósforo).

El calcio de los lácteos se absorbe mejor que el de otros productos pues la lactosa, la caseína (proteína de la leche) y la vitamina D que contienen ayudan a su absorción. Por esta razón los lácteos son la fuente principal de este mineral para el hombre.

El consumo de lácteos desnatados o semidesnatados está aconsejado en los adultos, si existe sobrepeso o si se tienen problemas de lípidos o cardiovasculares, para disminuir el aporte de grasas saturadas y colesterol. En estos lácteos, como contrapartida, existe menos cantidad de vitaminas liposolubles (A y D), por lo que su aporte y la absorción de calcio es menor. Existen en el mercado, sin embargo, productos desnatados enriquecidos en vitaminas A y D que pueden ser útiles en estas circunstancias.

Los LÁCTEOS proporcionan:

- Proteínas
- Minerales (calcio, fósforo, magnesio y potasio)

Consumo de LÁCTEOS recomendado:

2-3 raciones al día.

Una ración equivale a:

- 1 vaso de leche
- 2 yogures
- 180 gr de kéfir
- 140 gr de cuajada
- 125 gr de queso fresco
- 30 gr de queso semicurado
- 20 gr de queso curado (consumo ocasional)

¿Existen otras dietas? ¿Han demostrado eficacia?

- **Dieta celiaca:** La conexión entre el gluten y la EM se basó principalmente en la hipótesis de que la hipersensibilidad al gluten puede contribuir a la aparición de enfermedades neuroinmunológicas basadas en los resultados de las pruebas de resonancia magnética (RM) cerebral de pacientes con enfermedad celíaca que tenían similitudes con pacientes con EM. Esta hipótesis, sin embargo, no fue apoyada por estudios adicionales, en los que ni los anticuerpos anti-gliadina ni cambios morfológicos en la mucosa intestinal se encontraron en pacientes con EM. Además, la retirada de los alimentos que contienen gluten de la dieta de los pacientes con EM no demostró ningún efecto positivo significativo.
- **Dieta paleolítica:** Esta dieta se basa en el supuesto de que nuestro organismo ha sido incapaz de evolucionar y adaptarse a los alimentos surgidos después de la aparición de la agricultura (hace 10 000 años). Por tanto, aboga por comer carne, pescado, frutas, verduras y frutos secos, y evitar legumbres, cereales, lácteos, sal y productos procesados. En un estudio en el que los pacientes llevaban este tipo de dieta, la fatiga mejoró. El problema es que solo eran 10 pacientes, no hubo grupo de control (lo cual resta mucha fiabilidad a los resultados) y, además de la dieta, llevaban un programa de ejercicios, estiramientos, masajes y meditación. Por tanto, achacar su mejoría a la dieta es casi un acto de fe. Lo peor de la dieta paleolítica es que puede conllevar deficiencias de algunas vitaminas (ácido fólico, tiamina, vitamina B6 y vitamina D) y de calcio.
- **Dieta muy baja en grasas:** La Dieta McDougall es una dieta muy baja en grasa (10% de las calorías provenientes de grasa), que consiste principalmente en alimentos vegetales almidonados. No se utilizan productos de origen animal ni aceite. En un estudio reciente con pacientes con EM remitente-recurrente no se demostró diferencias en las tasas de recaída clínica, pero sí hubo un impacto significativo en la fatiga, aunque gran parte del efecto fue atribuido al peso perdido. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo aleatorio más amplio de esta dieta para la fatiga.

¿Hay nutrientes específicos que me puedan beneficiar?

Los factores dietéticos han sido estudiados repetidamente como una forma de prevenir la aparición de EM, aunque sin resultados positivos significativos.

- **Vitamina D. Efecto neuromodulador.**
 - Existen múltiples estudios que han demostrado una relación inversa entre exposición solar-niveles de vitamina D y prevalencia de EM.
 - Recomendaciones: Ingesta suficiente de vitamina D en la dieta y exposición adecuada a la luz del sol. En casos de bajo consumo de vitamina D, baja exposición a la luz solar y, por consiguiente, bajos niveles de vitamina D, se recomienda la suplementación dietética.
 - **Entonces...** Debido a su efecto inmunomodulador y que las personas con niveles adecuados tienen menor riesgo de EM, ¿la suplementación mejora la progresión de la enfermedad? No existe un nivel de evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con vitamina D en pacientes con EM, si bien a las dosis que se utiliza es seguro y se deben realizar más estudios.

- **Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Efecto antiinflamatorio e inmunorregulador.**
 - Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre la incidencia de la EM y la ingesta de grasas saturadas de origen animal.
 - Los AGPI, en particular los ácidos grasos omega-3, podrían influir en el curso de la enfermedad debido a su función inmunomoduladora y antiinflamatoria, además de formar parte de la membrana de mielina. No obstante, no existe un nivel de evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con ácidos omega para disminuir el número y severidad de las recaídas, siendo necesarios nuevos estudios.

- **Fibra.**
 - No existe una recomendación específica sobre el consumo de fibra
 - Fuente: Frutas, vegetales, cereales integrales y legumbres.
 - Mecanismo: Efecto inmunomodulador y sobre microbiota intestinal.

¿Qué es la microbiota?

Cada vez hay más estudios que apuntan a una relación entre la composición de la microbiota intestinal y algunas enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central como la EM.

La **microbiota intestinal**, conocida también como flora intestinal, es el conjunto de microorganismos que viven en el intestino, así como sus genes, proteínas y productos metabólicos.

La composición del perfil de microorganismos de la microbiota está influenciada por varios factores, entre los que se incluyen el perfil genético de cada uno, la ubicación geográfica, la dieta, los fármacos o incluso distintas patologías.

Diversos estudios han mostrado que la microbiota intestinal de las personas con EM está alterada. Esto quiere decir que hay un desequilibrio (*disbiosis*) en la composición de las distintas cepas o tipo de microorganismos que componen la microbiota en comparación con la de personas que no tienen EM. Este desequilibrio favorecería aquellas cepas que parecen promover procesos de activación inflamatoria.

Otros estudios realizados en modelos experimentales de EM han mostrado que la alteración de la microbiota intestinal disminuiría la actividad de las células Treg o linfocitos T reguladores, un tipo de células del sistema inmune que actúan atenuando la respuesta inflamatoria. De este modo, la alteración de la microbiota intestinal podría producir la activación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria que podría participar en la autoinmunidad propia de la EM.

Existen distintos **estudios en marcha** para valorar si la microbiota intestinal podría ser una potencial vía terapéutica tanto en la progresión como en el manejo de los síntomas de la EM.

Entre los **posibles agentes terapéuticos** que se están investigando están:

- Suplementos dietéticos
- Probióticos
- Antibióticos específicos
- Trasplante de Microbiota Fecal (TMF)

¿Cómo podemos mejorar nuestra microbiota? **Dieta equilibrada y rica en fibra.**

MICROBIOTA

- > 100 billones (10^{14}) de microbios, la gran mayoría en el colon (10^{11} - 10^{12}).
- Compleja comunidad microbiana constituida por bacterias, arqueas, eucariotas, hongos y virus.

MEMORIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Introducción

El primero en detectar problemas cognitivos en la EM fue Charcot el cual hacia 1877 ya describió en sus pacientes con esclerosis en placas “marcado debilitamiento de la memoria, las ideas se forman lentamente, y las facultades intelectuales y emocionales están embotadas”.

Sin embargo, la discapacidad física al ser el aspecto más visible de la enfermedad tomó el protagonismo de toda la investigación realizada en las siguientes décadas y no fue hasta los años 90 cuando se publicó el primer estudio centrado en cuantificar la **disfunción cognitiva (DC)** de pacientes con EM de la mano de Rao y colaboradores. Desde entonces se han creado diferentes baterías y hoy sabemos que la disfunción cognitiva afecta a entre el 40 y 65% de los pacientes con EM. Esto depende fundamentalmente de la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, fenotipo, el nivel educativo, etc., y no necesariamente va unido a una elevada discapacidad física.

¿Por qué nos importan los problemas cognitivos de nuestros pacientes? Porque sabemos que la DC impacta directamente sobre la calidad de vida de las personas, afectando a las diferentes esferas de la vida: el ánimo, la capacidad laboral (y por tanto la económica), las relaciones personales, las actividades sociales y de ocio, así como el afrontamiento de la enfermedad: un paciente con problemas cognitivos tiene mayores dificultades para comprender la enfermedad, para cumplir adecuadamente el tratamiento, para detectar un brote o un empeoramiento clínico y para tomar decisiones respecto a su enfermedad. Además, la disfunción cognitiva del paciente impacta negativamente sobre la calidad de vida de su cuidador principal.

La afectación cognitiva en EM habitualmente implica varias funciones, por lo que decimos que es multidominio. Lo más frecuente es que se afecte la velocidad de procesamiento mental, es decir, el pensamiento es más lento, la capacidad de atención sostenida, la memoria y las funciones ejecutivas (esto es por ejemplo la capacidad de planificar una tarea o el mejor método para resolver un problema o realizar 2 tareas de forma simultánea).

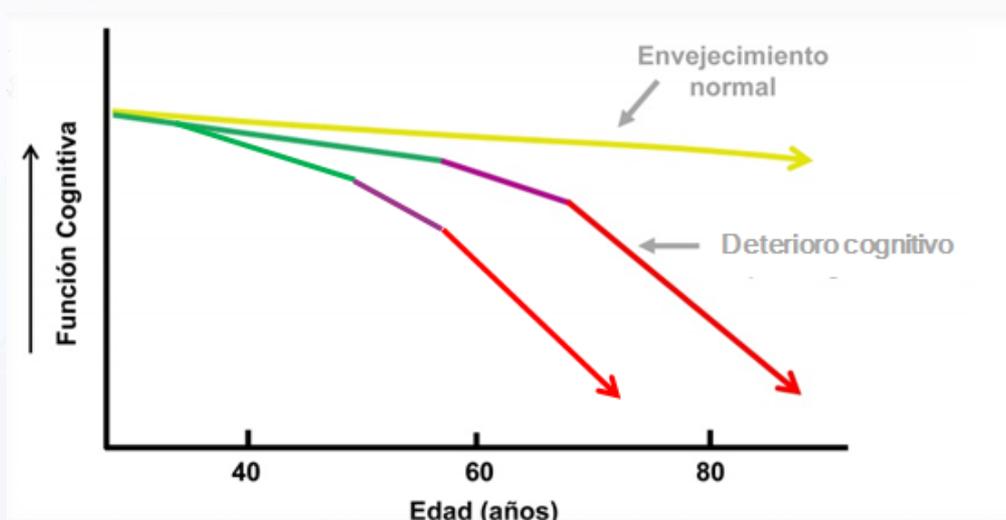
Afectación cognitiva en EM:

Habitualmente multidominio:

- Velocidad de procesamiento mental (20-50%)
- Memoria (33-65%)
- Atención (12-25%)

¿Qué es la disfunción cognitiva?

De forma global, la función cognitiva de la población general sana experimenta un lento declive progresivo a partir de los 25-30 años de edad que es considerado normal dentro del proceso fisiológico del envejecimiento. Hablamos de disfunción cognitiva cuando dicho declive es mayor de lo esperado dentro de un envejecimiento normal, y que puede originarse por diferentes enfermedades neurológicas adquiridas a lo largo de la vida que afecten al cerebro, tanto agudas (un traumatismo craneoencefálico grave, por ejemplo), como progresivas (como enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, la EM). Sin embargo, la aplicación en práctica clínica de este concepto es compleja porque la función cognitiva de cada individuo depende de varios factores, siendo los más importantes la edad (como hemos visto) y la reserva cognitiva de la que dispongan.



¿Qué factores pueden influir en la aparición de disfunción cognitiva?

Los **principales factores de riesgo** para desarrollar disfunción cognitiva son:

- La **edad** (al igual que ocurre en la población general),
- Presencia de **comorbilidades**, principalmente:
 - o Enfermedades de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia)
 - o Trastornos del ánimo (depresión y ansiedad).
- Factores relacionados con la propia **EM**:
 - o EM de inicio precoz/pediátrico

- Mayor discapacidad física (EDSS) , (aunque la DC no necesariamente va ligada a una elevada discapacidad física),
- Formas progresivas
- Fatiga (física/mental). Habitualmente se considera uno de los síntomas más discapacitantes de la enfermedad. Se define como un deterioro reversible a nivel físico y/o cognitivo que se asocia a falta de motivación y deseo de descansar, y puede aparecer espontáneamente o bien tras esfuerzos físicos, mentales, infecciones, condiciones ambientales... No está claro si la fatiga o el dolor favorecen el desarrollo de un deterioro cognitivo progresivo, que parece que no, sin embargo muy probablemente tenga un papel limitante en el rendimiento cognitivo, fundamentalmente a la hora de realizar tareas de atención sostenida y concentración,
- Hallazgos en resonancia magnética (volumen de lesiones, atrofia cerebral).
- Otros: dolor, trastornos del sueño, efectos adversos de tratamientos sintomáticos empleados...

- **Factores ambientales:**

- Hábitos tóxicos:
 - El tabaquismo, lo cual se atribuye al efecto proinflamatorio de las sustancias contenidas en los cigarrillos.
 - Consumo de cannabis, que dobla el riesgo de disfunción cognitiva, principalmente en varones. Es reversible, al menos en parte, tras su suspensión.
 - Abuso de alcohol, causa conocida de demencia en la población general.
- Déficit de vitamina D: se correlacionó en un estudio con peor rendimiento cognitivo.

Son **factores protectores** frente a la disfunción cognitiva:

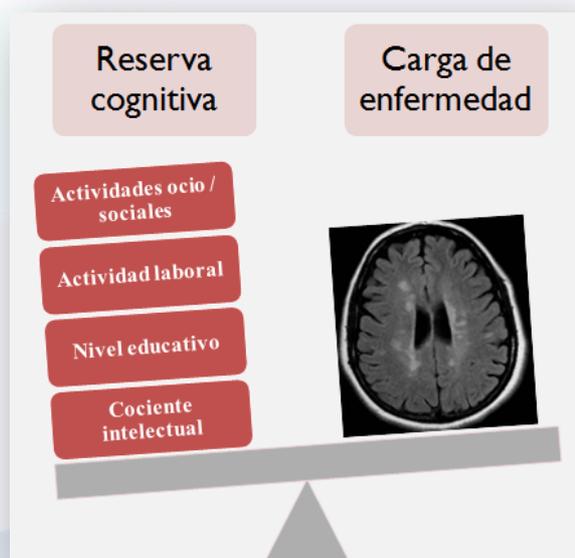
- **Tratamiento modificador de la enfermedad.** Puesto que los fármacos modificadores de la enfermedad han demostrado reducir la tasa de brotes y la discapacidad, así como reducen la aparición de lesiones de SB y muchos de ellos han demostrado reducir la atrofia cerebral, podemos deducir o inferir que probablemente estos tratamientos prevengan o ralenticen la aparición de DC, si bien no se han realizado estudios en este sentido.
- **Ejercicio físico.**
- **Reserva cerebral y cognitiva.**

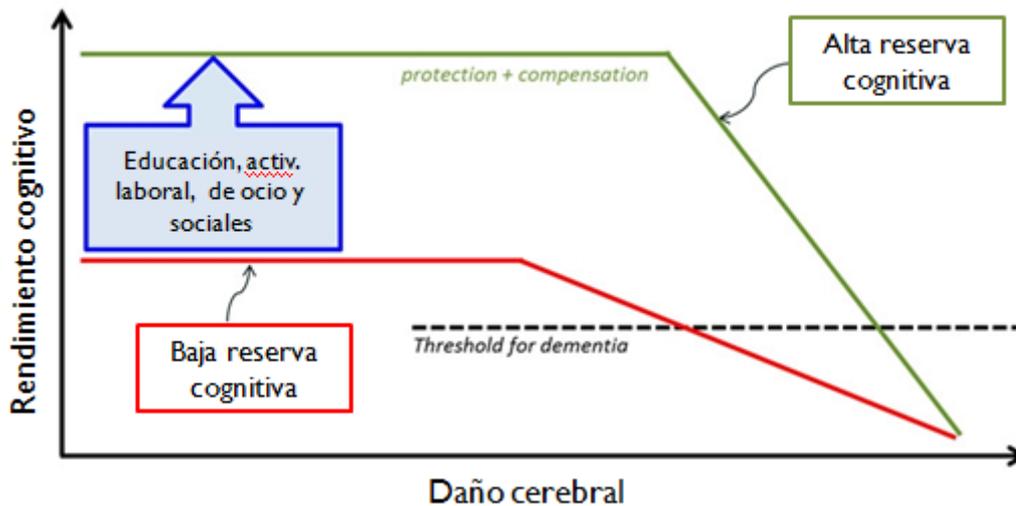
Pero, ¿qué es la reserva cognitiva?

La término “reserva cognitiva” (RC) hace referencia a la capacidad de cada individuo para compensar un daño cerebral adquirido, sin manifestar déficits cognitivos asociados. De esta manera una elevada reserva cognitiva protege a ese individuo de mostrar problemas de memoria, de atención, de planificación, etc.

En la RC influyen diversos aspectos, como el cociente intelectual (que como sabéis tiene un componente genético/innato), el nivel educativo y cultural, los años de educación completados (no solo graduado escolar, estudios superiores universitarios o FP, sino también idiomas, música, o cursos de formación diversos), el grado de desarrollo a nivel profesional (esto es si se ejerce un trabajo que requiere mayor o menor cualificación), y también las actividades de ocio y sociales que se realizan (como puede ser leer con asiduidad, practicar juegos intelectuales como ajedrez, crucigramas, sudokus).

Una elevada RC se ha correlacionado con mejores puntuaciones en tests de memoria, velocidad de procesamiento, atención y fluencia verbal.





¿Tiene tratamiento la disfunción cognitiva en EM?

Pueden valorarse dos abordajes en el tratamiento de la disfunción cognitiva:

- Medidas farmacológicas

- No existe evidencia de ningún tratamiento sintomático.
- Resultados negativos o inconsistentes: Inhibidores de la acetilcolinesterasa (empleados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer), modafinilo, metilfenidato, fampridina, etc.

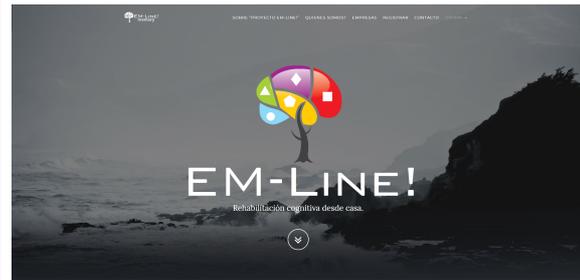
- Medidas no farmacológicas

- Rehabilitación cognitiva.
 - Decenas de estudios realizados orientan a un efecto beneficioso. Parece mejorar la memoria de trabajo y memoria visuoespacial, además de reducir los niveles de ansiedad y depresión.
 - 2 tipos de intervenciones:
 - Ejercicios de estimulación cognitiva (memoria, cálculo, concentración, etc.), ya sea convencional o mediante programas informatizados (páginas web o aplicaciones de móvil)
 - Terapia cognitivo conductual, en la que el paciente puede realizar modificaciones en su vida diaria atendiendo a sus déficits principales y mejorar también la tolerancia a la frustración.

■ Pero...

- No existe un programa de RHB cognitiva validado a gran escala
 - Probable pérdida del beneficio con la suspensión de la RHB cognitiva
- Ejercicio físico
 - Otros, como la estimulación magnética transcraneal

Uno de esos estudios es del grupo catalán del Dr. Gich y colaboradores en el que demostraron que a través de una plataforma online de estimulación cognitiva 2 veces a la semana durante 6 meses los pacientes con EM mejoraban los rendimientos en aprendizaje y memoria verbal, fluencia verbal, atención y velocidad de procesamiento.



<https://em-line.com/es/>

Se trata de una plataforma online gratuita para los pacientes. Para tener acceso primero hay que registrarse y enviar un informe neurológico donde conste el diagnóstico de EM. A partir de entonces se dispone de 45 minutos diarios para realizar estimulación cognitiva a través de 2 tipos de actividades. Tiene la ventaja de tener diferentes grados de dificultad.



www.cognifit.com

Otro estudio más antiguo de un grupo israelí observó que realizando una batería de ejercicios de memoria 3 veces a la semana durante 3 meses los pacientes con EM conseguían mejorar significativamente los rendimientos en memoria global, memoria de trabajo visual y verbal, fluencia verbal, velocidad de procesamiento, atención.

La herramienta empleada se llama Cognifit, en este caso es de pago, y tiene varias categorías con ejercicios específicos para entrenar la memoria, la atención, el cálculo, la percepción... igualmente con niveles de dificultad creciente.

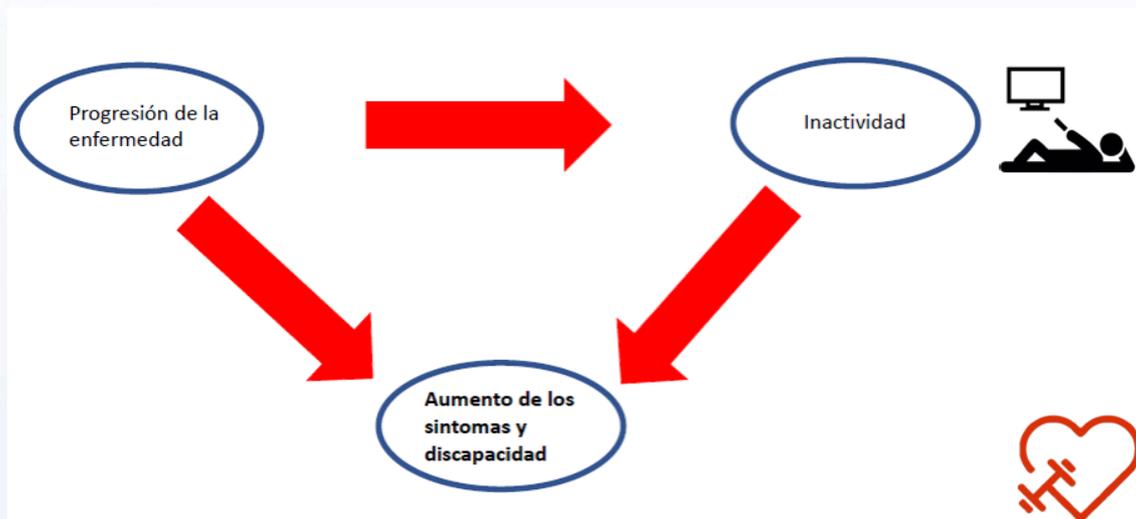
DEPORTE Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Introducción

La ACTIVIDAD FÍSICA (AF) se define como el conjunto de movimientos que obtienen como resultado un aumento del gasto energético superior a la situación basal, mientras que el DEPORTE es aquella actividad física realizada como juego o competición sujeto a NORMAS, en el que su práctica requiere de entrenamiento y buen estado físico.

Si bien es cierto que entre un 60-80% sujetos con EM experimentan un empeoramiento de sus síntomas neurológicos en situaciones de incremento de la temperatura corporal, incluyendo la actividad física, esto es **reversible** (fenómeno conocido como **fenómeno de Uhthoff**, en honor al oftalmólogo que lo describió por primera vez en pacientes con neuritis óptica) y no es una contraindicación para la práctica de ejercicio.

Existe un bajo nivel de actividad física en la población general y en EM en particular



¿Qué problemas presentan los pacientes de Esclerosis Múltiple en comparación con la población sana?

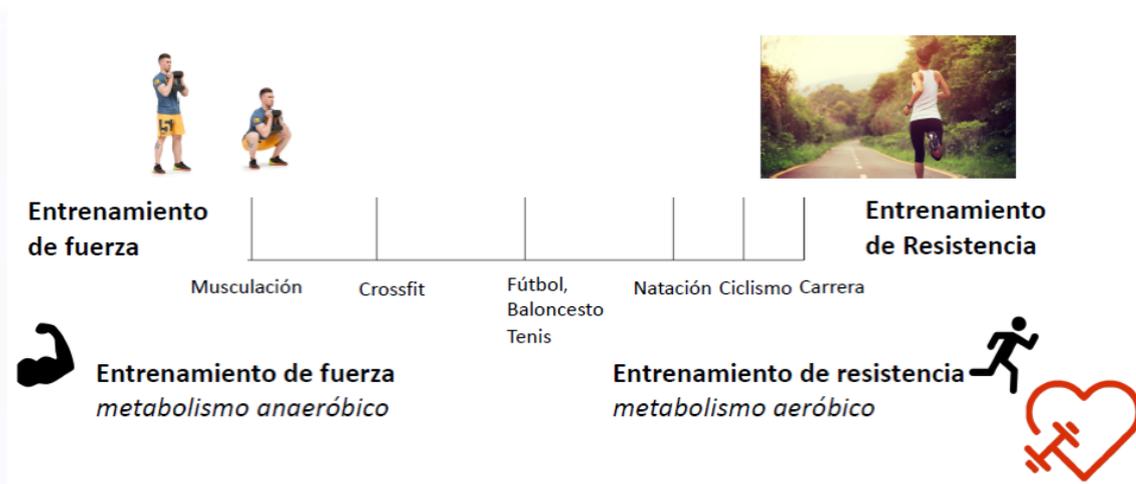
SÍNTOMAS	EM vs Sanos
Fatiga	↑
Dolor	↑
Síntomas depresivos	↑
Capacidad Funcional (caminar)	↓
Estabilidad / equilibrio	↓
Rendimiento Cognitivo	↓
PARÁMETROS FISIOLÓGICOS	
Fuerza muscular	↓
Capacidad Cardiorespiratoria (VO2-máx)	↓
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD	
Tasa de Recaida	↑
Progresión de la enfermedad	↑
HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE (CALIDAD DE VIDA)	
HrQoL	↓

¿Es beneficioso practicar deporte si tengo Esclerosis Múltiple?



La introducción en nuestras rutinas de actividad física tendrá un efecto positivo tanto en los síntomas como en retrasar la discapacidad asociada a la esclerosis múltiple

¿Qué tipos de entrenamientos hay?



Aunque no son los únicos...

Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis

B.S. Oken, MD; S. Kishiyama, MA; D. Zajdel; D. Bourdette, MD; J. Carlsen, AB; M. Haas, DC, MA; C. Hugos, MS, PT; D.F. Kraemer, PhD; J. Lawrence, BS; M. Mass, MD



A Group Kickboxing Program for Balance, Mobility, and Quality of Life in Individuals With Multiple Sclerosis: A Pilot Study

Kurt Jackson, PT, PhD, GCS, Kimberly Edginton-Bigelow, PhD, Christina Cooper, PT, NCS, and Harold Merriman, PT, PhD



Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis

Orjana Velikonja^a, Katarina Čurič^a, Ana Ožura^b, Saša Šega Jazbec^{b*}

^a University of Ljubljana, Medical Faculty, Prstanov trg 2, 1104 Ljubljana, Slovenia

^b Division of Neurology, University Medical Centre Ljubljana, Zdravka 2, 1000 Ljubljana, Slovenia

¿Qué beneficios puede tener el entrenamiento en la EM?

El entrenamiento es seguro en EM. En este sentido:

- No aumenta el riesgo de brotes
- Hay bajo riesgo de eventos adversos
- Demuestra beneficios en múltiples parámetros, incluyendo:
- La Actividad Física se asocia con menor riesgo de EM (La actividad física vigorosa parece guardar una relación inversa con el riesgo de padecer EM y posponer su diagnóstico).

	Capacidad Cardiovascular
	Rendimiento Muscular
	Movilidad
	Fatiga
	Percepción Calidad de Vida

- Podría tener además un papel modificador de la enfermedad:
 - o podría mejorar las funciones cognitivas
 - o Retrasa la pérdida del volumen cerebral (menor atrofia)
 - o Podría disminuir el riesgo de brotes, pero hacen falta más y mejores estudios.

SÍNTOMAS	EM vs. Sanos	Ejercicio General	Entrenamiento aeróbico	Entrenamiento de fuerza	Yoga y pilates
Fatiga	↑	↓	↓	→	↓→
Dolor	↑	↓	→		↓
Síntomas depresivos	↑	↓	↓	↓	↓→
Capacidad funcional (caminar)	↓	↑	↑	↑→	
Estabilidad / equilibrio	↓	↑	→	↑→	↑
Rendimiento Cognitivo	↓	→			→
PARÁMETROS FISIOLÓGICOS					
Fuerza muscular	↓	↑	↑→	↑	↑
Capacidad Cardio-respiratoria (VO2-máx)	↓	↑	↑	→	
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD					
Tasa de recaídas	↑	↓→			
Progresión de la enfermedad	↑	→		→	
HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE					
HrQoL	↓	↑	↑	→	→

¿Qué pautas generales hay que seguir?

	Control de la fatiga
	Temperatura ambiental +0,5 °C 
	Realizar un baño previo al ejercicio
	Hidratarse con frecuencia
	Descansos frecuentes



Evaluación y planificación individual para cada caso concreto de EM

¿Cómo puedo controlar la fatiga?

a. General



RPE

Escala de esfuerzo de 0 a 10

Esfuerzo medio recomendado 6-7 (10)

b. Resistencia



Pulsómetro

Control mediante FC

Esfuerzo medio recomendado 60-75% FC_{máx}

c. Fuerza



Encoder o acelerómetros

Control mediante la velocidad de ejecución

Carácter del esfuerzo recomendado medio-bajo



Entrenamiento de fuerza

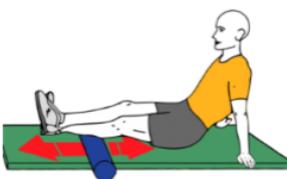
Carácter del esfuerzo	Perdida de velocidad en la serie	Repeticiones realizadas en la serie	Ejemplos
Ligero o pequeño	5-10%	Menos de la mitad de las posibles	4-6 (16-30), 3-4 (10-14)
Medio	15-30%	La mitad de las posibles	6-7 (12-14), 4-5 (8-10)
Alto o muy alto	>25-30%	Alguna más de la mitad de las posibles, pero siempre dejando de hacer 2-4 por serie	3 (5), 4 (7), 5-6 (8), 8 (12)
Máximo	50-70%	Máximo o casi máximo número posibles	9-10 (10), 7-8 (8), 3-4 (4)



Entrenamiento de resistencia

Entrenamiento Aeróbico		Entrenamiento Anaeróbico (intermitente)	
Continuo	Intermitente	Potencia	Capacidad
- 60 -75% Fcmáx	- 70 al 90% FC máx	- 90% Fcmáx.	- >90% Fcmáx
- Ejemplo Carrera continua de 30 min	- Recuperaciones completas	- Recuperación incompleta	- Recuperación incompleta
	- Ejemplo 1 min al 85% Fcmáx con recuperación entre serie de 3 min	- Ejemplo 20 seg 90-95% FC máx con recuperación de 1 min entre series	- Ejemplo 30 seg al 95% Fcmáx con 15 seg de recuperación entre series

Entrenamiento de flexibilidad

Pasivo	Activo	Liberación miofascial
		
<ul style="list-style-type: none"> - De 15 a 30 segundos - Después del AF 	<ul style="list-style-type: none"> - De 5 a 10 rep - Antes de AF 	<ul style="list-style-type: none"> - De 10 a 15 rep - No dolor - Antes de AF - Regenerativo



¿Cuáles son las deficiencias motrices más frecuentes en EM?

Progresiones de trabajo Refuerzo Muscular Analítico



M.Intrínseca del Pie ("Short Foot")



Flexión del Dedo Gordo



Abducción + Pronación de Tobillo

Musculatura Intrínseca del Pie y Tobillo



Disociación Interfalángica



Aducción + Supinación de Tobillo



Extensión + Aducción del Dedo Gordo



Dorsiflexión de Tobillo

Musculatura Tibio-Peroneal



Flexión Plantar



Inversión de Tobillo



Eversión de Tobillo



Equilibrio Estático y Dinámico

- **Fuerza**
- Base de Sustentación
- **Centro de Gravedad** (alineación y altura)
- Referencia Visual
- Sistema Vestibular
- Sistema **Propioceptivo**

Dinámica de la Marcha

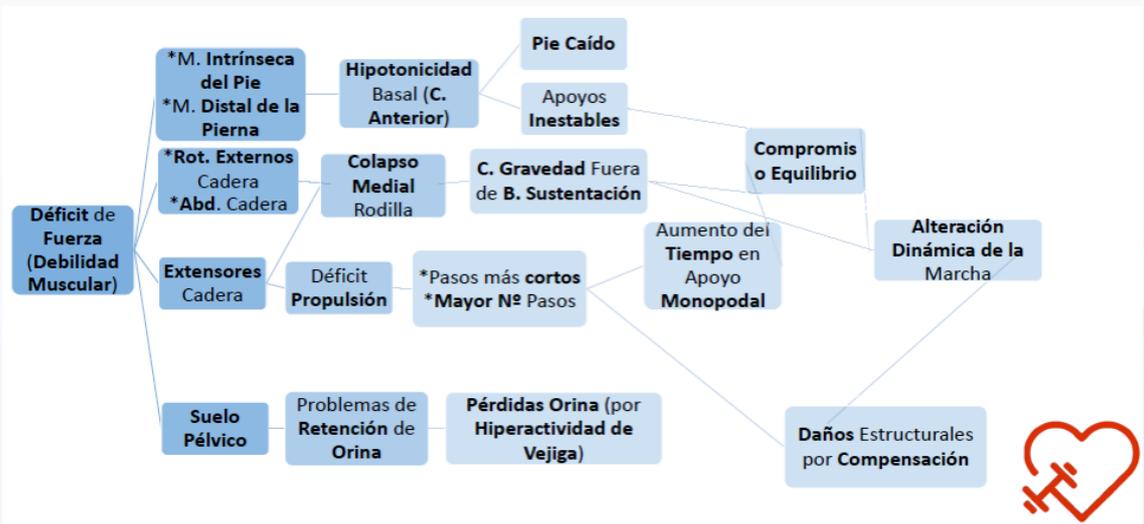
- **Equilibrio** (Dinámico)
- **Estabilidad Monopodal**
- **Patrón de Movimiento** Adecuado
- **Función Integral** del sistema músculo-esquelético
 - Fuerza estabilizadores
 - Equilibrio "joint-by-joint"
 - Frecuencia Paso Y Tiempo Monopodal

Pie Equino

- Caída a **Flex. Plantar + Aducción + Supinación**
- **Déficit** de activación en **M. Distal de MMII**
- Riesgo de **Caídas**
- **Distorsión del Patrón de Marcha**

Vejiga Hiperactiva

- **Contracciones Involuntarias** de la Vejiga
- Riesgo de **Perdidas por Falta de Control**
- **Debilidad en Suelo Pélvico**



Cambios de Posición de Tobillo y Falanges

Estabilización Monopodal



Alteraciones de Referencia Visual



Superficies Inestables



Abducción + Rotación Externa de Cadera



Abducción de Cadera

Rotadores Externos/Aductores/Extensores de Cadera



Rotación Externa de Cadera



Extensión de Cadera (Variaciones Posicionales)



Control de la Extensión

Región Central ("Core")



Extensión Toraco-Lumbar Isométrica



Control de la Rotación



Flexión Toraco-Lumbar Isométrica



Región Cráneo-Cervical



Flexión Cráneo-Cervical Profunda



Cambios de Altura (Rodilla vs Cadera)

Estabilización Monopodal



Amortiguación de Aterrizajes



Aterrizajes a Superficies Inestables



Apoys en Línea



Superficie Variable

Dinámica de Marcha



Puntas (Flexión Plantar)



Talones (Dorsiflexión)



Patrones Simétricos

Apoyos Estables (Bipodales)



Patrones Asimétricos



"Pseudo-Unipodal" Predominante de Rodilla



Predominante de Cadera

Apoyos Inestables (Unipodales)



Predominante de Rodilla



VACUNAS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

¿Qué son las vacunas?

Una vacuna es una preparación destinada a generar **inmunidad adquirida** contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Varios tipos:

- Vacunas vivas atenuadas (VVA)
- Vacunas inactivadas (VI)
- Vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas (VS/VR)
- Vacunas con toxoides (VT)

VVA	Protección total. Gran eficacia Menos dosis Restricciones	<i>Sarampión</i> <i>Parotiditis</i> <i>Rubeola</i> <i>Varicela</i> <i>Rotavirus</i> <i>Fiebre Amarilla</i>
VI	Protección total. Menor eficacia Mayor número dosis / dosis diferidas Pocas restricciones	<i>Hepatitis A</i> <i>Rabia</i> <i>Poliomielitis</i>
VS/VR	Protección parcial. Gran eficacia. Mayor número dosis / dosis diferidas Pocas restricciones	<i>Hepatitis B</i> <i>Virus Papiloma Humano</i> <i>Neumococo</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
VT		<i>Difteria</i> <i>Tetanos</i>

Las vacunas originan...
ADULTOS

¿Quién se debe vacunar?

1. Grupos de riesgo

- Inmunodeficiencias
 - o Deficiencias inmunitarias secundarias
 - **Tratamiento con inmunosupresores**
- Enfermedades crónicas
 - o Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas
 - o **Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves**
 - o Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico
 - o Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis
 - o Diabetes mellitus
 - o Hemofilia y trastornos hemorrágicos crónicos. Receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples
 - o Hemoglobinopatías y anemias
 - o Obesidad mórbida
 - o Tabaquismo
 - o Enfermedades inflamatorias crónicas
 - o Enfermedad celiaca.
- Personas institucionalizadas, ya sea en hospitales de media/larga estancia, centros de Día o residencias. Las enfermedades infecciosas son la principal causa de mortalidad en este colectivo. Origen multifactorial: Edad, agrupación, factores individuales (enfermedad crónica, malnutrición, polimedicación y/o inmunosupresión)...
- Otros grupos de riesgo
 - o Implante coclear
 - o Fístula de líquido cefalorraquídeo
 - o Tratamiento crónico con AAS o anticoagulantes
 - o Síndrome de Down
 - o Mujeres con tratamiento escisional de cérvix

2. Situaciones de riesgo

- Entorno laboral
- Conductas de riesgo
- Mujeres en edad fértil, embarazo y puerperio

¿Qué es la “inmunosupresión”?

La "inmunosupresión" es cualquier situación en el sujeto inherente al mismo o secundaria que limita el normal funcionamiento de las respuestas inmunes innatas y adquiridas, es decir defectos genéticos de la inmunidad, infección por VIH, enfermedades hematológicas o como es nuestra situación tratamientos farmacológicos. Dividimos la inmunosupresión en función de su nivel en intensa y leve y en el caso de la inmunosupresión farmacológica hay que entender que es un proceso temporal que excede el tiempo de tratamiento. Por ejemplo si administramos una vacuna separada menos de 2 semanas del tratamiento inmunosupresor probablemente no será efectiva, del mismo modo que necesitaremos un tiempo para que la función inmune retorne a la normalidad si suspendemos el tratamiento.

- Todos los Interferones- β así como acetato de glatirámico y dimetilfumarato NO SON fármacos inmunosupresores.
- Entre las terapias inmunosupresoras, hay que distinguir 2 niveles de inmunosupresión:
 - De ALTO NIVEL
 - Terapia diaria de corticoides a una dosis de 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día en pacientes <10 kg de peso) de prednisona o equivalente durante ≥ 14 días.
 - Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (rituximab, ocrelizumab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (alemtuzumab).
 - De BAJO NIVEL
 - Recepción durante más de ≥ 14 días de una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos.
 - Azatioprina a dosis de ≤ 3 mg/kg/día.

¿Cómo se debe realizar la vacunación?

La vacunación debe realizarse, si es posible, **antes** de iniciar el tratamiento inmunosupresor, aunque **no está justificado retrasar el inicio del mismo** para vacunar si este es imprescindible.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD											
VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PERSONAS ADULTAS (≥18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO											
Calendario recomendado año 2018											
VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO										
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias de complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónica	Enfermedad hepática y alcoholismo crónico	Personal sanitario	Tabaquismo	Hombres que viven con hombres
		<200 CD4/μl	>200 CD4/μl								
Difteria, tétanos, tosferina ¹	dTpa	Td si susceptible o vacunación incompleta									
<i>Haemophilus influenzae</i> b ²				Hib							
Sarampión, rubeola, parotiditis ³	Contraindicada		TV si susceptible	TV si susceptible							
Hepatitis B ⁴			HB ^(a)		HB ^(a)		HB	HB		HB	
Hepatitis A ⁵			HA				HA			HA	
Enfermedad meningocócica ⁶			MenACWY	MenACWY, MenB							
Varicela ⁷	Contraindicada		VVZ si susceptible	VVZ si susceptible							
Herpes zóster ⁸			HZ/su								
Virus del Papiloma Humano ⁹			VPH							VPH	
Enfermedad neumocócica ¹⁰		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23 ^(b)				
Gripe ¹¹		gripe anual									

^(a) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica o específica para diálisis y prediálisis. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
^(b) VNC13+VNP23 si cirrosis hepática o alcoholismo crónico

 Recomendación específica por patología o condición	 Contraindicada
 Recomendación general	 No recomendada

- **La vacunación es un acto colectivo.**
- Las **personas inmunocompetentes que conviven** con pacientes inmunodeprimidos pueden recibir vacunas inactivadas con total seguridad, recomendándose la vacunación anual frente a la gripe con una dosis de vacuna inactivada. Se recomiendan además las vacunas atenuadas triple vírica y varicela en caso de ser susceptibles.
- El inicio de un FARMACO INMUNOSUPRESOR puede ANULAR el efecto de una inmunización reciente y hay que tener en cuenta que el efecto INMUNOSUPRESOR del fármaco puede perdurar meses tras la suspensión del mismo.
- Las **vacunas atenuadas** están CONTRAINDICADAS en las personas que reciben tratamiento inmunosupresor o fármacos biológicos que conllevan inmunosupresión grave y será importante CORMPROBAR SEROLOGÍAS y GUARDAR INTERVALOS si es necesario inmunizar.

- En ocasiones es posible interrumpir temporalmente el tratamiento creando ventanas terapéuticas en las que vacunar. En todos estos casos se proponen intervalos de tiempo inferiores a los habituales con un nivel de seguridad aceptable.
- En el caso de las **vacunas inactivadas** se deberán respetar los tiempos recomendados.
- En todo caso, la decisión de vacunar debe tener en cuenta los riesgos y los beneficios existentes: la posibilidad de contraer la enfermedad o evitarla con la vacunación y la efectividad y la seguridad de la vacuna.

Tipo de inmunosupresor	Tipo de vacuna	Momento de la vacunación respecto al tratamiento		
		Antes de inicio del tratamiento	Durante el tratamiento ¹	Finalizado el tratamiento
Corticoides a dosis inmunosupresoras ²	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	4 semanas (3 meses en caso de bolo)
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación ³	Ningún intervalo ³

Agente biológico		Vacunas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas	6 meses ^a	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas	6 meses	4 semanas

Se debe realizar una determinación de serologías previas frente a sarampión, varicela y hepatitis B para valorar la necesidad de vacunación o no en función del estado inmunitario del sujeto:

Enfermedad prevenible	Marcador/es	Resultado	Actuación
Sarampión*	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de TV al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Varicela	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de VVZ al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Hepatitis B	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	Negativos	Si hay riesgo de exposición** se administrará pauta completa de 3 dosis de HB (0, 1 y 6 meses), o dosis de recuerdo en función de las dosis recibidas previamente.

Además, se recomienda la inmunización (vacunación) en los casos de inmunosupresión secundaria frente a neumococo y gripe. Para la hepatitis A y B dependerá de si existe riesgo de exposición (sexual, ocupacional...). Por otro lado se establecen recomendaciones específicas en caso de determinados fármacos como el eculizumab que serán similares a la de los pacientes esplenectomizados en los que existe un riesgo potencial de sepsis por bacterias encapsuladas (neumococo, meningitis ACWY y B, Hib).

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y una dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	
Gripe	≥6 meses	Inactivada	1 dosis anual	
Hepatitis A	≥12 meses	HA	Si riesgo** y hepatotoxicidad 2 dosis, pauta 0, 6 meses	
Hepatitis B	≥0 meses	HB	Si riesgo*** y hepatotoxicidad 3 dosis, pauta 0, 1, 6 meses	

¿Se asocian las vacunas con un incremento del riesgo de EM?

- No hay evidencia a favor de que la vacunación sea un factor de riesgo para desarrollar EM.
- Las vacunas, en general, NO se asocian a un incremento del riesgo de brote, aunque no puede excluirse en el caso de la vacuna de fiebre amarilla.
- Las vacunas de gripe/BCG no parecen tener impacto en la discapacidad a corto plazo. No hay evidencia a largo plazo

¿Son igual de eficaces y seguras las vacunas si estoy en tratamiento?

FARMACO	VACUNA ANTIGRI PAL	OTRAS VACUNAS	RECOMENDACIONES
INFβ	No afecta eficacia	Meningococo, Neumococo y Dif/ Tetano similar a población general	VACUNACION SEGÚN CALENDARIO POBLACIONAL
AG	Puede ↓ efectividad	No hay datos	
DMF	No hay datos	Meningococo, Neumococo y Dif/ Tet similar a INFβ	
TRF	↓ efectividad INFβ	No hay datos	RECOMENDACIONES DE PACIENTE INMUNOSUPRIMIDO
NTZ	↓ efectividad INFβ	Antitetánica como población general	
FTY	↓ efectividad INFβ/ controles	No hay datos	
ALEM	No hay datos		
OCRE	Similar (aunque ↓) a INFβ	Neumococo y Dif/Tet similar (aunque ↓) a INFβ	
Otros AntiCD20	No hay datos		
CLD	No hay datos		

AG: Acetato de Glatirám ero. ALEM: Alemtuzumab. CLD: Cladribina. DMF: Dimetilfumarato. FTY: Fingolimod. INFβ: Interferón β. NTZ: Natalizumab. OCRE: Ocrelizumab. TRF: Teriflunomida.

En resumen, ¿qué vacunas se recomiendan?

Las recomendaciones de vacunación en pacientes con tratamientos inmunosupresores son:

- GRIPE anual en campaña
- NEUMOCOCO, en pauta secuencial:
 - 1 dosis de vacuna de neumococo conjugada 13valente, PREVENAR13
 - 1 dosis de vacuna de neumococo polisacárida 23 valente, PNEUMOVAX23, a los 12 meses de PREVENAR13
 - 1 dosis de refuerzo de vacuna de neumococo polisacárida 23 valente, PNEUMOVAX23, a los 5 años de la anterior

- HEPATITIS B, valorando el estado vacunal y la respuesta de anticuerpos (si Ac antiHBs < 10 mU/ml, está indicada la vacunación). Con vacuna de 40 microgramos o vacuna adyuvada en pauta 0-1-2-6 meses. Control serológico tras vacunación.
- TRIPLE VIRICA, pre-tratamiento (acabar 4 semanas antes): serología y vacunación de seronegativos (pauta de 2 dosis separadas 1 mes). Durante el tratamiento inmunosupresor y hasta 3-6 meses después, la vacuna está contraindicada.
- VARICELA, pre-tratamiento (acabar 4 semanas antes): serología y vacunación de seronegativos (pauta de 2 dosis separadas 1 mes). Durante el tratamiento inmunosupresor y hasta 3-6 meses después, la vacuna está contraindicada.

Las personas del entorno de los pacientes inmunodeprimidos (CONVIVIENTES) pueden ser una fuente potencial de transmisión de agentes infecciosos por vía aérea o por contacto directo; además, la eficacia de las vacunaciones en inmunodeprimidos puede ser menor de la habitual y algunas vacunas pueden llegar a estar contraindicadas. Por ello, está especialmente recomendado que los convivientes y cuidadores de las personas inmunodeprimidas tengan actualizadas las vacunaciones básicas recomendadas:

- gripe anual, en campaña
- vacunación de triple vírica en seronegativos
- vacunación de varicela en seronegativos
-

MUJER, FERTILIDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

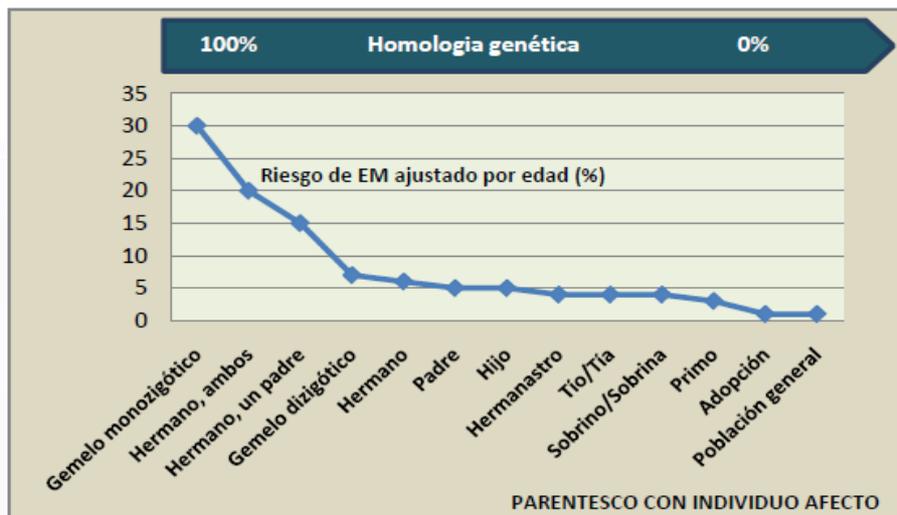
¿Podré tener hijos si estoy diagnosticada de Esclerosis Múltiple?

No existen evidencias que indiquen que la EM afecta a la fertilidad de las mujeres.

No obstante, quizá porque cada vez las mujeres optamos a la maternidad a edades más tardías o por otras circunstancias que desconocemos, a veces es necesario recurrir a **técnicas de reproducción asistida**. En estos casos, hay que tener en cuenta que estas técnicas incrementan el riesgo de exacerbaciones de la enfermedad en mujeres con EM, con una tasa de recaída que aumenta durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la fecundación in vitro. Esto está asociado al uso de agonistas de la **hormona liberadora de gonadotropina**, ya que podría tener un efecto pro-inflamatorio.

¿Mis hijos pueden llegar a presentar EM?

Dado que el riesgo de desarrollar Esclerosis Múltiple viene determinado no solo por factores ambientales, sino también genéticos, existe riesgo de que los hijos terminen presentando EM (en torno al 5%).



Representación del riesgo relativo de desarrollo de la enfermedad en función de la homología genética compartida con el individuo afectado.

Adaptado de Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. Expert Rev Neurother. 2013;13(12(s)):11-9.

Entre los factores ambientales, existe una correlación inversa entre los **niveles de vitamina D** y el riesgo de EM. Así, las mujeres nacidas de madres que tuvieron un alto consumo de vitamina D durante el embarazo tienen riesgo menor de sufrir EM.

Por tanto, las pacientes embarazadas con EM deberían tomar un **suplemento de ácido fólico** para reducir la posibilidad de anomalías del tubo neural en el feto y debería considerarse el uso de un **suplemento de vitamina D** en caso de niveles bajos, aunque siempre bajo el consejo médico.

Si me quedo embarazada, ¿cómo puede afectar al curso de mi EM?

El embarazo *per se* no es un factor protector frente a la Esclerosis Múltiple y no parece afectar a la evolución de la enfermedad a largo plazo.

La tasa anual de brotes desciende durante el embarazo (*se pasa de una media de 0,7 preembarazo a una media de 0,2 en el tercer trimestre*), pero se produce un aumento (*hasta 1,2*) en los 3 primeros meses posteriores al parto. Después se producirá una estabilización con una tasa de brotes similar al año previo al embarazo.

La mejoría durante el embarazo podría deberse a los cambios hormonales que se producen durante el mismo (incremento de estrógenos, progesterona, prolactina y otras) y que tienen un efecto antiinflamatorio.

¿Y qué pasa con la medicación que tomo?

Los fármacos para la Esclerosis Múltiple deberían evitarse en la medida de lo posible durante el embarazo. Esto implica interrumpir todos los tratamientos (sintomáticos y modificadores de la enfermedad) cuando se planifica la concepción y durante el embarazo, salvo que el balance de los riesgos y beneficios favorezca su continuación.

Cuando se plantea el tema de la gestación, **se recomienda que la paciente se encuentre en una situación de estabilidad de la enfermedad (sin datos de actividad, ya sea clínica – brotes -, o radiológica – nuevas lesiones en RM o que capten contraste)**, ya que en caso de que sea muy activa la interrupción del tratamiento antes de la concepción podría asociarse con un incremento del riesgo de recaídas. Es en estos casos cuando se podría optar por continuar con determinados fármacos modificadores de la enfermedad durante el embarazo.

¿Se pueden tratar los brotes durante el embarazo?

Se recomienda evitar los corticoides en el primer trimestre, ya que existe una relación entre malformaciones fetales (paladar hendido) y su uso en este periodo. En caso de brotes durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, parece que son relativamente seguros, pero, en general, debería limitarse a las recaídas invalidantes.

¿Qué pruebas puedo realizarme durante el embarazo?

No se ha descrito que la resonancia magnética (RM) tenga efectos nocivos durante el embarazo, pero su seguridad no está lo suficientemente avalada para respaldar su uso sin restricciones. Por ello, se recomienda posponerla hasta después del primer trimestre, aunque, en caso de urgencia médica, podría utilizarse en cualquier momento. El contraste intravenoso de gadolinio debería evitarse durante la gestación.

La punción lumbar o las pruebas electrofisiológicas no están asociadas con riesgos específicos ni para la madre ni para el feto.

¿Parto por cesárea o vaginal? ¿Epidural o “natural”?

No hay pruebas de que el parto mediante cesárea o el uso de la anestesia epidural tengan un efecto negativo en la EM de la madre: ambas pueden utilizarse en el parto si así se aconseja. La decisión del parto vaginal o cesárea debe ser una **decisión obstétrica**, si bien se ha constatado mayor frecuencia de partos inducidos en mujeres con un mayor grado de incapacidad.

Y después, ¿qué?

En caso de que se trate de una enfermedad muy activa, se recomienda reanudar la terapia modificadora de la enfermedad lo antes posible después del parto.

No se ha demostrado que la administración de metilprednisolona o inmunoglobulina intravenosas durante el parto para prevenir los brotes sean eficaces.

La decisión de reiniciar el tratamiento inmediatamente después del parto tiene que sopesarse frente a los posibles beneficios de la lactancia.

- ⓐ Los tratamientos modificadores de la enfermedad podrían pasar a la leche materna, por lo que en caso de lactar se aplazará su inicio mientras dure la lactancia.
- ⓑ Se recomienda la lactancia materna, si así lo desea la madre, en aquellos casos con baja actividad inflamatoria en los que se decida (y pueda) posponer la reintroducción del tratamiento.
- ⓒ En caso de brotes en el puerperio que requieran tratamiento con altas dosis de metilprednisolona, se recomienda la suspensión transitoria de la lactancia hasta 12-48 h después de la última dosis de metilprednisolona.



CONCLUSIONES

PUESTA AL DÍA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE – CONCEPTOS BÁSICOS

- La Esclerosis Múltiple (EM) afecta a más de 2.500.000 personas en el mundo. De ellas, 47 mil en España.
- Se trata de una enfermedad crónica, autoinmune, adquirida y discapacitante que afecta de modo específico al Sistema Nervioso Central (SNC) en el que la mielina es dañada por nuestro sistema inmunitario.
- Sin mielina, el impulso nervioso transmitido por las neuronas será más lento o se bloqueará, apareciendo entonces los síntomas de la enfermedad: trastornos visuales y oculomotores, afectación cerebeloso y del tronco del encéfalo, mielitis, afectación sensitiva, afectación del sistema nervioso vegetativo o afectación motora, entre otros.
- En el diagnóstico de EM son fundamentales:
 - o **Historia clínica** obtenida a través de la entrevista médico-paciente.
 - o Se debe demostrar **diseminación en tiempo y en espacio** (distintos síntomas en distintos momentos)
 - o Podemos realizar **pruebas complementarias** que apoyen y aceleren el proceso diagnóstico, además de excluir otras causas. Entre ellas: Resonancia magnética cerebral y medular, punción lumbar y estudio del Líquido Cefalorraquídeo, Potenciales evocados visuales (PEV) y exploración oftalmológica (incluyendo OCT), entre otras.
- Existen varios tipos de Esclerosis Múltiple: Recurrente-Remitente (EMRR, la más frecuente), Secundaria progresiva (EMSP) y Primaria progresiva (EMPP). Todas estas formas pueden clasificarse como “activa” o “inactiva” en función de la presencia o no tanto de actividad clínica (brotes) como radiológica.
- La EM tiene tratamiento, aunque ninguno curativo. Podemos diferenciar entre el tratamiento de los brotes, el de los síntomas asociados a la enfermedad y aquellos fármacos que modifican el curso de la enfermedad.

PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- La labor de Enfermería es fundamental en el acompañamiento del paciente en todas las fases de su enfermedad.
- El enorme avance que se ha producido en los tratamientos de EM hacen que la labor de Enfermería sea cada vez más complejo.
- Desde nuestro servicio, Enfermería tiene el compromiso de seguir trabajando por los pacientes.

HÁBITOS SALUDABLES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- La EM es una enfermedad compleja en la que juega un papel fundamentalmente la interacción genética y ambiental
- La infancia y adolescencia es la etapa crucial en las interacciones con el sistema inmune
- Los factores ambientales con mayor evidencia son: vitamina D, tabaco, VEB y, recientemente, obesidad
- El conocimiento de los factores de riesgo ambientales (años antes del inicio de EM) podría ayudar en la prevención de la EM, particularmente en individuos de riesgo, por ejemplo por agregación familiar.
- El estilo de vida afecta al curso de EM, por lo que debemos indagar sobre ello. Además, debemos realizar modificaciones que mejoren la calidad de vida y la salud en general y reserva a nivel del sistema nervioso central.

NUTRICIÓN Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- **No** está demostrado que seguir ninguna **dieta especial** sea beneficioso para la EM.
- El mejor régimen dietético consiste en una **alimentación variada y equilibrada** (mediterránea) y mantener **normopeso**:
 - o Bajas en grasas saturadas.
 - o Altas en poliinsaturadas y monoinsaturadas grasas (especialmente pescado y aceite de oliva),
 - o Altas en frutas y verduras (Vitaminas y fibra).
 - o Bajo contenido de sal.
- No está demostrado que la suplementación con vitamina D, ácidos omega o vitaminas (antioxidante) disminuya la progresión-brotes en EM, pero las dosis empleadas parecen seguras, por lo que tampoco están contraindicados.
- Existen múltiples estudios en marcha sobre la influencia de la composición de la microbiota intestinal en la etiología y progresión de la esclerosis múltiple. En cualquier caso, nuestra microbiota se beneficiará de una dieta equilibrada y rica en fibra.

MEMORIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- La disfunción cognitiva puede prevenirse/enlentecer mediante:
 - o Hábitos de vida saludables: dieta equilibrada, no tóxicos, ejercicio físico.
 - o Tratamiento de EM y enfermedades concomitantes.
 - o **Vida activa y enriquecimiento intelectual.**

****Implicación de familiares y amigos**

DEPORTE Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- El ejercicio físico es una intervención no farmacológica segura y potente en EM, con escasos efectos adversos
- Importante como tratamiento sintomático en EM
- Podría demostrar en un futuro un papel modificador en EM
- La prescripción del ejercicio físico debe ser siempre temprana

VACUNAS Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Debemos generar CONSCIENCIA PROVACUNACION a nivel poblacional y en EM en particular
- Las vacunas son SEGURAS, EFICACES y NECESARIAS en EM
- Las recomendaciones de vacunación son homogéneas entre las diferentes guías
- Es necesario un adecuado rastreo serológico previo e inmunización antes del inicio del tratamiento...
- ...aunque las vacunas inactivas pueden emplearse
- ...aunque no debe retrasarse el tratamiento
- No debemos olvidarnos de vacunar el entorno del paciente con Esclerosis Múltiple (!)

MUJER, FERTILIDAD Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- No existen evidencias que indiquen que la EM afecta a la fertilidad de las mujeres.
- El riesgo de desarrollar EM viene determinado tanto por factores genéticos como ambientales, por lo que existe riesgo (en torno a un 5%) de que los hijos de padres con EM puedan llegar a desarrollarla.
- Se recomiendan suplementos de ácido fólico durante el embarazo, así como de vitamina D en caso de niveles bajos.
- El embarazo per se no es un factor protector frente a EM y no parece afectar a la evolución de la enfermedad a largo plazo.
- Los fármacos para la Esclerosis Múltiple deberían evitarse en la medida de lo posible durante el embarazo, salvo que el balance de los riesgos y beneficios favorezca su continuación.
- En caso de brote durante el embarazo, se evitarán los corticoides en el primer trimestre y en el resto se limitará a las recaídas invalidantes.
- La decisión del parto vaginal o cesárea debe ser una decisión obstétrica.
- Tras el alumbramiento, en caso de que se trate de una enfermedad muy activa, se recomienda reanudar la terapia modificadora de la enfermedad lo antes posible

BIBLIOGRAFÍA

- A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: feasibility and effect on fatigue. *J Altern Complement Med (New York, NY)*. 2014;20(5):347–55
- Achiron A, Polliack M, Rao S, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 744-9.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
- Amato MP, Prestipino E, Bellinva A. Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2019 Apr;19(4):333-347.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the neurological Sciences* 245 (2006): 41-46.
- Asensio Sánchez VM. Síndrome de Charles Bonnet. *An. Med. Interna (Madrid)* [online]. 2002, vol.19, n.9, pp. 64-64. ISSN 0212-7199.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Jan;2(1):76e89
- Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010;33(8):1061–7.
- Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, Ketels G, Schulz KH, Heesen C. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*. 2014 Mar;20(3):382-90.
- Cacho J, Gamazo S, Fernández-Calvo B, Rodríguez-Rodríguez R. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. *Revista española de esclerosis múltiple* 2006(2): 5-15.
- Calderón-Garcidueñas L, Leray E, Heydarpour P, Torres-Jardón R, Reis J. Air pollution, a rising environmental risk factor for cognition, neuroinflammation and neurodegeneration: The clinical impact on children and beyond. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):69-80.
- Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017 Mar;93(1097):143-147.
- Chiaravalloti N, de Luca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1139-51.
- Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Dec; 30(4): 803–817.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008 Oct 25;372(9648): 1502e17.
- Correale J, Farez MF. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. 2015 Apr 15;281:23-34.
- Curso de Formación Continuada de la Sociedad Española de Neurología. *Esclerosis Múltiple*, 2011. Capítulo 1. Clínica y técnicas diagnósticas en esclerosis múltiple.
- Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG. Exercise as Medicine in Multiple Sclerosis-Time for a Paradigm Shift: Preventive, Symptomatic, and Disease-Modifying Aspects and Perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Nov 13;19(11):88.
- Deloire MS, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519-526.
- Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, O'Reilly E, Munger K, Deisenhammer F, Ascherio A, Berger T. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1026-30.
- Dorans KS, Massa J, Chitnis T, Ascherio A, Munger KL. Physical activity and the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Oct 25;87(17):1770-1776.
- Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of multiple sclerosis: understanding role of axonal damage. *Revista española de esclerosis múltiple*. Nº 20 – diciembre 2011: 14-19.
- Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, Holler-Managan Y, Kachuck NJ, Jeffery D, Beilman M, Gronseth G, Michelson D, Lee E, Cox J, Getchius T, Sejvar J, Narayanaswami P. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-594.

- Feinstein A, Meza C, Stefan C, Staines RW. Coming off cannabis: a cognitive and magnetic resonance imaging study in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2019 Sep 1;142(9):2800-2812.
- Fernández O, Martín R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana A, Fernández Sánchez VE, et al. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol* 2014; 58: 553-70.
- García-Moreno JM, Izquierdo G. Lhermitte's sign. *Neurología*. 2002;17(3):143-50.
- Gich J, Freixanet J, García R, Vilanova JC, Genís D, Silva Y, Montalban X, Ramió-Torrentà L. A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Sep;21(10):1332-43.
- Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48.
- Glanz B, Holland C, Gauthier S, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 1004-1010.
- Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 2010 Jun; 133(6): 1591-1601.
- Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Aug 27;93(9):e908-e916.
- Hdiji O, Damak M, Turki E, Bouchhima I, Miladi MI, Mhiri C. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis patients: A Tunisian study of 9 cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Nov;3(6):757-8.
- Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. 2014 Jul;20(8):1081-5.
- Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):445-50.
- Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999 Nov;246(11):1027-32.
- Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1461-5.
- Hewson DC. Is there a role for gluten-free diets in multiple sclerosis? *Hum Nutr Appl Nutr* 1984 Dec;38(6):417e20
- Heydarpour P, Amini H, Khoshkish S, Seidkhani H, Sahraian MA, Yunesian M. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):233-8.
- Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology*. 1990 Jun;98(6):1538-42.
- Howard BJ, Fraser SF, Sethi P, Cerin E, Hamilton MT, Owen N, Dunstan DW, Kingwell BA. Impact on hemostatic parameters of interrupting sitting with intermittent activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Jul;45(7):1285-91.
- James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler* 2013 Oct 1;19(12):1571e9.
- Jongen PJ, Ter Horst AT, Brands AM. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med* 2012; 103 (2):73-96.
- Jønsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sørensen P, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences* 245 (2006): 77-85.
- Jost WH, Lensch E. Multiple sclerosis and autonomic nervous system. *Revista española de esclerosis múltiple*. Nº 23 - Septiembre 2012.
- Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(4):308-12.
- Kjølhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, Stenager E, Petersen T, Vissing K, Heesen C, Dalgas U. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2018 Sep;24(10):1356-1365.
- Koushki MM. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Nov;3(6):740.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297.
- Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-García S, Puertas-Martín V, Benito-León J. Impact of anger on the health-related quality of life of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):630-41.

- Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):548-52.
- Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P, Cerin E, Owen N, Dunstan DW. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Sep;24(9):976-82.
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Sep;94(9):1800-1828.
- Lazeron RH, de Sonneville LM, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler* 2006; 12: 760-768.
- Leavitt VM, Sumowski JF. Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis Article Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;(78):964–8.
- Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jun;31:173-188.
- Lewis DS, Anderson KH, Feuchtinger J. Suicide prevention in neurology patients: evidence to guide practice. *J Neurosci Nurs*. 2014 Aug;46(4):241-8.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11.
- Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86.
- Lund C, Nakken KO, Edland A, Celius EG. Multiple sclerosis and seizures: incidence and prevalence over 40 years. *Acta Neurol Scand*. 2014 Dec; 130(6): 368-73.
- Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Neurología* 2019;34:259-69
- Merico A, Piccione F, Levedianos G, Vescovo G, Tonin P. Autonomic and cardiac testing in multiple sclerosis patients complaining fatigue during rehabilitative treatment. *Basic Appl Myol* 2005; 15:87-92.
- Merkelbach S, Dillmann U, Kölmel C, Holz I, Muller M. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001 Oct;7(5):320-6.
- Merkelbach S, Haensch CA, Hemmer B, Koehler J, König NH, Ziemssen T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:121-5.
- Mehta LR, Dworkin RH, Schwid SR. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2009 Feb;5(2):82e92
- Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2007. p. 903–12.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns J a. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61(2):217–21.
- Morgen K, Sammer G, Cortney SM, *et al*. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006; 30: 891-898.
- Mowry EM. Natural History of Multiple Sclerosis: Early Prognostic Factors. *Neurol Clin* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;29(2):279–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2011.01.001>
- Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1323-9.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25- hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006 Dec 20;296(23):2832.
- O’Gorman G. Environmental risk factors for multiple sclerosis (Part I). *Revista española de Esclerosis Múltiple*. Nº 28 - Diciembre 2013: 19-36
- Oksenberg JR. Decoding multiple sclerosis: an update on genomics and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(12(s)):11–9.
- Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uthoff’s phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur Neurol* [Internet]. 2014;72(3-4):153–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25195501>.

Patti F, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 779-788.

Patti F, Failla G, Ciancio MR, L'Episcopo MR, Reggio A. neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur J Neurol* 1998; 5: 283-286.

Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2014 Aug 15;343(1-2):3-7.

Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempoulou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):100-6.

Prakash RS, Snook EM, Motl RW, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with gray matter volume and white matter integrity in multiple sclerosis. *Brain Res*. 2010 Jun 23;1341:41-51.

Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF.(1999) Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler*; 5:179-183

Riggs JE. Stone-age genes and modern lifestyle: evolutionary mismatch or differential survival bias. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1289-91.

Rinker JR 2nd, Salter AR, Walker H, Amara A, Meador W, Cutter GR. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2015 Jan 8;5(1):e006714.

Rivera VM. 1. Multiple sclerosis. Definitions, epidemiology, genetics and Natural history. Master in Neuroimmunology, 7ª ed, 2015.

Rodríguez de Mingo E, Martín Peña N. "Mareo" como primera manifestación de una esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Semergen*. 2012; 38(2):107-110.

Rossi S, Studer V, Motta C, Centonze D. Paroxysmal dysarthria-ataxia syndrome resolving after fingolimod treatment. *J Neurol Sci*. 2015 Mar 15;350(1-2):101-2.

Samartzis L, Gavala E, Zoukos Y, Aspiotis A, Thomaides T. Perceived cognitive decline in multiple sclerosis impacts quality of life independently of depression. *Rehabil Res Pract*. 2014;2014:128751

Sandroff BM, Motl RW, DeLuca J. The Influence of Cognitive Impairment on the Fitness-Cognition Relationship in Multiple Sclerosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Jun;49(6):1184-1189.

Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev*. 2016 Sep;26(3):271-294.

Sartori E, Edan G. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 169-175.

Sastre-Garriga J, Tintoré M, Nos C, Tur C, Río J, Téllez N, et al. Clinical features of CIS of the brainstem/cerebellum of the kind seen in MS. *J Neurol*. 2010;257(5):742-6.

Schoonheim MM, et al. Sex-Specific Extent and Severity of white matter damage in multiple sclerosis: Implications for cognitive decline. *Human Brain Mapping* 2014; 35: 2348-2358.

Schroeder A, Linker RA, Lukas C, Kraus PH, Gold R. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Nov-Dec;33(6):317-8.

Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev*. 2002 Mar-Apr;39(2):211-24.

Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(2):143-53.

Sieminski M, Losy J, Partinen M. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2014 Oct 12.

Sistiaga A, et al. Rendimiento cognitivo y calidad de vida de la esclerosis múltiple en Guipuzkoa. *Rev Neurol* 2014; 58 (8): 337-344.

Summers M, Swanton J, Fernando K, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 955-958.

Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Aug; 19(9): 1122-7.

Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, Filippi M. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014 May 20;82(20):1776-83

Sumowski JF, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):278-288.

Tintoré M, Tur C, Rovira A, Auger C. 3. Clínica y diagnóstico. Master in Neuroinmunology, 7ª ed. 2015, Viguera Editores SLU.

Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;13(1):83–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X)

Uribe-San-Martín R, Ciampi-Díaz E, Suarez-Hernández F, Vázquez-Torres M, Godoy-Fernández J, Cárcamo-Rodríguez C. Prevalence of epilepsy in a cohort of patients with multiple sclerosis. *Seizure*. 2014 Jan;23(1):81-3.

Vacunas y Programa de Vacunación. Disponible en: <https://www.msrebs.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/adultos/home.htm>

Van Schependom J, et al. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Mult Scler*. 2015 Jan; 21(1): 83-91.

Vidović V, Rovazdi MČ, Slivar SR, Kraml O, Kes VB. Pain syndromes in multiple sclerosis patients - patient experience at Lipik Special Hospital for Medical Rehabilitation. *Acta Clin Croat*. 2014 Dec;53(4):405-10.

Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(3):269–74.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 (Pt 1):133–46.

Wesnes K, Myhr KM, Riise T, Cortese M, Pugliatti M, Boström I, Landtblom AM, Wolfson C, Bjørnevik K. Physical activity is associated with a decreased multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):150-157.

Yadav V, Marracci G, Kim E, Spain R, Cameron M, Overs S, et al. Effects of a low fat plant based diet in multiple sclerosis (MS): results of a 1-year long randomized controlled (RC) study (P6.152). *Neurology*. 2014;82(10 Supplement):P6.152–P6.

Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, Langdon D, Dalgas U, Kesselring J, Bansi J. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1635-1644.

Zivadnov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, Hussein S, Durfee J, Ramanathan M. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Aug 18;73(7):504-10.