

Comorbilidades en la esclerosis múltiple y su influencia en la elección del tratamiento

Andrés Barboza, Vladimiro Sinay, Ricardo Alonso, Edgar Carnero-Contentti, Javier Hryb, Berenice Silva, Darío Tavolini, M. Cécica Ysraelit, Jorge Correale

Resumen. Los estudios clínicos de tratamientos para personas con esclerosis múltiple (pEM) se realizan en poblaciones seleccionadas, que excluyen a pacientes que presenten comorbilidades o medicaciones concomitantes. Sin embargo, un gran porcentaje de las pEM tiene alguna enfermedad adicional, que podría afectar a la respuesta y la elección del tratamiento. El objetivo de esta revisión es valorar cómo pueden las diferentes patologías concurrentes impactar en la elección de las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) en las pEM. Se seleccionaron artículos relevantes mediante búsqueda en PubMed. Las comorbilidades se agruparon, a los fines de mejor ordenamiento de los artículos encontrados, en patologías diversas: autoinmunes, infecciones crónicas, cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, oncológicas, neuropsiquiátricas y epilepsia. En cuanto a las patologías autoinmunes, es clave tener en cuenta los efectos de las TME sobre ellas y la posibilidad de interacción con sus tratamientos específicos. Las terapias inmunomoduladoras son seguras para personas con infecciones crónicas. Los tratamientos inmunosupresores, en general, están contraindicados en personas con infecciones activas. En las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas deben tenerse en cuenta las potenciales reacciones de infusión asociadas a anticuerpos monoclonales, y los fenómenos asociados al inicio de tratamiento con moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato. Las TME con efecto inmunosupresor están contraindicadas en personas con malignidades activas. Aunque la patología psiquiátrica de por sí no impide el uso de TME, debería tenerse precaución cuando aparecen nuevos síntomas psiquiátricos, y siempre tenerse en cuenta su monitorización y tratamiento. Por este motivo, entre los múltiples factores que deben considerarse a la hora de iniciar o cambiar una TME en pEM, las comorbilidades constituyen un elemento muchas veces decisivo.

Palabras clave. Comorbilidad. Enfermedades autoinmunes. Esclerosis múltiple. Inmunomodulación. Multimorbilidad. Terapéutica.

Introducción

En los últimos años se ha generado un interés creciente en el conocimiento acerca del impacto de la presencia de comorbilidades en personas con esclerosis múltiple (pEM). Se define como comorbilidad a cualquier enfermedad crónica adicional que coexiste en un individuo con una patología índice dada, la cual no es una complicación obvia de esta enfermedad primaria [1].

A pesar de la existencia de múltiples terapias modificadoras de la enfermedad (TME) [2], la práctica de la medicina personalizada en la esclerosis múltiple (EM) es aún una necesidad no satisfecha. Los ensayos clínicos se realizan en poblaciones seleccionadas, que excluyen a pacientes que presenten comorbilidades o con medicación concomitante [3]. Sin embargo, un 40-66% de las pEM tiene alguna enfermedad adicional que podría afectar a la respuesta al tratamiento [4].

Diversos estudios han mostrado una asociación entre la presencia de comorbilidades y la EM, in-

cluyendo aumento en la tasa de recaídas, progresión de la discapacidad, empeoramiento en el estado cognitivo y mayor tasa de mortalidad [5]. Muchas de estas patologías son tratables y podrían influir también en el curso de la enfermedad.

La EM comparte factores de riesgo y mecanismos inmunopatológicos con otras enfermedades autoinmunes [6]. Sin embargo, los estudios sobre la prevalencia de enfermedades autoinmunes en pEM son variables y no muestran diferencias significativas en comparación con la población general [7,8]. Algunos estudios informan de un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes, como enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, pénfigo, psoriasis y artritis reumatoide en pEM [9]. La presencia de comorbilidades autoinmunes puede influir en el curso de la enfermedad, como mayor riesgo de recaídas en personas con artritis reumatoidea [10], o cursos de enfermedad más leves en personas con enfermedad inflamatoria intestinal concomitante [11].

Se ha observado un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en pEM, con un aumento en el

Servicio de Neurología. Hospital Central de Mendoza. Mendoza (A. Barboza). Sección de Neuroinmunología. Fundación Favalaro (V. Sinay). Centro Universitario de Esclerosis Múltiple. Hospital Ramos Mejía (R. Alonso). Sección de Enfermedades Desmielinizantes. Hospital Alemán (E. Carnero-Contentti). Servicio de Neurología. Hospital Durand (J. Hryb). Sección de Enfermedades Desmielinizantes. Hospital Italiano (B. Silva). Sección de Neuroinmunología. Fleni. Buenos Aires (M.C. Ysraelit, J. Correale). INECO Oroño. Rosario, Argentina (D. Tavolini).

Correspondencia:

Dr. Andrés Barboza. Hospital Central de Mendoza. LN Alem & Salta. Mendoza (C.P.: 5500), Argentina.

E-mail:

agbarboza@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 23.02.24.

Conflicto de intereses:

A.B. ha recibido honorarios y becas por asesoramiento, capacitación e investigación de Novartis, Sanofi, Roche, Teva, Biogen y Merck. R.A. ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Scienza Uruguay, Bristol-Myers Squibb, Janssen y Roche; y apoyo económico para investigación de LACTRIMS y el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. E.C.C. ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: →



Biogen, Bayer, Genzyme, Merck, Novartis, Teva y Roche; y apoyo económico para investigación de LACTRIMS, The Guthy-Jackson Charitable Foundation y Harvard Medical School (Clinical Research Program). J.C. en los últimos años ha recibido compensación económica por presentaciones académicas, participación en consejos de asesoramiento y asistencia para concurrencia a congresos de Biogen, Merck, Novartis, Roche, Bayer, Sanofi-Genzyme, Gador, Raffo, Bristol-Myers Squibb y Janssen. J.H. ha recibido honorarios en concepto de apoyo a la investigación, capacitación, asesoramiento, viajes y becas a congresos por parte de Merck, Novartis, Biogen, Bayer, Bristol Myers Squibb y Teva. B.S. ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y/o becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Biosidus, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, Novartis, Merck, Roche y Teva. V.S. ha colaborado en asesorías, recibido subsidios de investigación, becas de viajes a congresos y honorarios por asesoría y como disertante de parte de AstraZeneca, Bagó, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Gador, Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Tecnofarma/Adium y Teva. D.T. ha recibido honorarios para desarrollar charlas educacionales y gastos de viaje para congresos de Biogen Argentina y Chile, Merck-Serono Argentina, Novartis Argentina, Roche Argentina, Sanofi-Genzyme Argentina y Tuteur Argentina. M.C.Y. ha recibido retribuciones económicas de Merck, Biogen, Genzyme Argentina, Bayer Inc., Novartis Argentina, Roche y Teva Argentina.

Cómo citar este artículo:

Barboza A, Sinay V, Alonso R, Carnero-Contentti E, Hryb J, Silva B, et al. Comorbilidades en la esclerosis múltiple y su influencia en la elección del tratamiento. Rev Neurol 2024; 78: 157-70. doi: 10.33588/rn.7806.2023277.

© 2024 Revista de Neurología

riesgo de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca [12]. En cuanto al riesgo de cáncer en pEM, los estudios muestran resultados inconsistentes, aunque no parece haber un mayor riesgo general de desarrollar cáncer en comparación con la población general [13]. Sin embargo, la supervivencia puede ser menor en pEM que desarrollar cáncer [14]. La depresión y otros trastornos depresivos son comórbidos comunes en las pEM, con tasas más altas que en la población general [15]. Además, se han encontrado síntomas de leves a moderados de depresión y ansiedad en etapas tempranas de la enfermedad [16]. También se ha observado un mayor riesgo de suicidio en pEM en comparación con la población general [17].

En resumen, aunque las pEM pueden tener un mayor riesgo de ciertas comorbilidades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares, no parece haber un mayor riesgo de desarrollar cáncer en general. Sin embargo, la depresión y otros trastornos depresivos son comorbilidades comunes en las pEM.

Está claro que la presencia de algunas comorbilidades puede ser una contraindicación en la prescripción de una TME, y que la comorbilidad podría influir en la adhesión, la persistencia, la tolerabilidad y la posible efectividad del tratamiento. Por otra parte, algunos tratamientos pueden incrementar la carga de la comorbilidad para las pEM. Un estudio canadiense de 10.698 pacientes encontró que la probabilidad de iniciar una TME disminuía con el aumento en el número de condiciones comórbidas, y que la cardiopatía isquémica y la ansiedad eran las asociadas con menor probabilidad de inicio del tratamiento [18]. Sin embargo, en el análisis de una cohorte italiana seguida entre 2010 y 2016 no se encontró que la comorbilidad influyera en la elección de la primera TME, pero estuvo significativamente asociada a la probabilidad de cambio de terapia por intolerancia [4].

El objetivo de esta revisión es valorar cómo pueden las diferentes comorbilidades impactar en la elección de la TME en las pEM.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Para esta revisión se identificaron artículos relevantes mediante búsqueda en PubMed, sin restricciones de idioma, publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2023, y listas de referencias de artículos relevantes. Se usaron los términos de búsqueda 'esclerosis múltiple' (todos los campos) y

'comorbilidad' (todos los campos) y ['epidemiología' (todos los campos) o 'datos del mundo real' (todos los campos)]. Después de la adquisición inicial de la información, se realizó una búsqueda en LILACS, ProQuest y Google Scholar, sin que se obtuvieran artículos susceptibles de ser incluidos que no hubieran sido previamente identificados.

La lista de referencias final se hizo en función de la relevancia para el tema de esta revisión. Para la información epidemiológica de las comorbilidades se eligieron datos provenientes de revisiones sistemáticas, en orden jerárquico por fecha de publicación y calidad metodológica. No se incluyeron los informes aislados de casos. Además, se consultó con los prospectos vigentes aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para las TME aprobadas para tratamiento de la EM. La figura muestra el proceso de identificación y selección de artículos.

Las comorbilidades se agruparon, a los fines de mejor ordenamiento de los artículos encontrados, en: enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, cardiovasculares, respiratorias y metabólicas, oncológicas y neuropsiquiátricas (incluyendo epilepsia). No se analizan en esta revisión las comorbilidades de muy baja prevalencia, las que no afectan a la elección de una TME y aquellas cuyo nivel de conocimiento provenga solamente de informes de casos aislados.

Impacto de la comorbilidad autoinmune en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad

Con la excepción del ozanimod (aprobado por la EMA y la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para el tratamiento de la colitis ulcerosa en la misma dosis que la EM), el dimetilfumarato (aprobado para la psoriasis de moderada a grave con otro régimen terapéutico) y el natalizumab (aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en la misma dosis que la EM), todas las TME en dosis, régimen terapéutico o formulación utilizada en las pEM no están aprobados para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes; sin embargo, podrían tener efecto beneficioso o perjudicial en algunos casos [19].

Interferón-β (IFNβ)

Con la excepción de la EM, la bibliografía no describe ningún efecto beneficioso del IFNβ en ensayos controlados en otra enfermedad autoinmune. Por el contrario, las consideraciones patogénicas

y varios informes de casos sugieren el uso del IFN β con precaución en pacientes con trastornos autoinmunes concomitantes y evitarlo en caso de duda [19,20]. Si bien no se han comunicado complicaciones autoinmunes significativas durante los grandes estudios pivotaes de fase III de IFN β -1a e INF- β 1b en la EM recurrente-remiteinte [21], quizás relacionado con el corto período de tiempo en el que se llevaron a cabo los estudios, se han observado nuevos brotes y exacerbaciones de diversas enfermedades autoinmunes preexistentes, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la espondilitis anquilosante, la tiroiditis, la colitis y la psoriasis bajo tratamiento con interferón, en parte asociadas con una respuesta inmune predominante de Th17 [22,23]. Además, se ha informado que la terapia con IFN β induce anticuerpos antitiroideos y precipita la enfermedad clínica tiroidea en pacientes con anticuerpos preexistentes [24].

Acetato de glatiramer

No se ha establecido el impacto del acetato de glatiramer en las enfermedades autoinmunes distintas de la EM en estudios controlados [19].

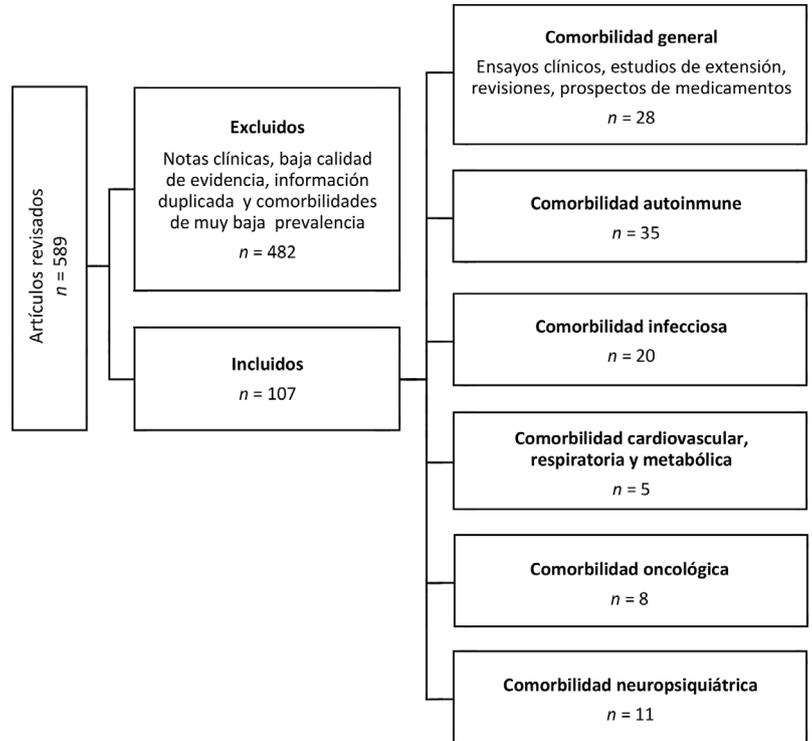
Teriflunomida

La teriflunomida es el metabolito activo del fármaco leflunomida, que se activa en el plasma y la mucosa intestinal después de la administración oral, y está aprobada sólo para el tratamiento de la EM. Sin embargo, la leflunomida está aprobada por la EMA para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica, mientras que la FDA sólo lo ha hecho para el tratamiento de la artritis reumatoide [19]. El tratamiento con leflunomida también podría tener efectos beneficiosos en pacientes con lupus eritematoso sistémico y vasculitis sistémica. La leflunomida demostró ser un tratamiento eficaz para pacientes con lupus eritematoso sistémico y actividad de la enfermedad de leve a moderada en un ensayo clínico pequeño [25] y en la nefritis lúpica en un metaanálisis [26]. Además, varios estudios han investigado la eficacia de la leflunomida en vasculitis: granulomatosis con poliangiitis, arteritis de células gigantes, poliangiitis microscópica, arteritis de Takayasu y púrpura de Schönlein-Henoch [19].

Dimetilfumarato

Es un éster del ácido fumárico y está aprobado para el tratamiento de la EM recurrente-remiteinte, y el monometilfumarato es su metabolito activo [27].

Figura. Proceso de identificación y selección de artículos. *n*: número.



Los efectos beneficiosos de los derivados del ácido fumárico sobre las lesiones psoriásicas se informaron ya en 1959, y, actualmente, los ácidos fumáricos están aprobados por la EMA, pero no por la FDA, para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos mediante aplicación sistémica [19]. Una serie de casos de pacientes con manifestaciones cutáneas recurrentes graves de lupus eritematoso sistémico informaron sobre el tratamiento con dimefilfumarato agregado al tratamiento existente (hidroxicloroquina y micofenolato mofetilo) después del fracaso de una variedad de otras monoterapias y terapias combinadas [28]. Los autores comunicaron una respuesta clínica con una mejora concomitante en las puntuaciones de los instrumentos de calidad de vida. Además, se demostró en un estudio de fase II abierto que mejoró clínicamente las lesiones cutáneas en 11 pacientes con lupus eritematoso cutáneo [29]. Los derivados del ácido fumárico parecen ser una opción de tratamiento para la EM con psoriasis comórbida. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se utilizan diferentes regímenes terapéuticos para las dos condiciones.

Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1PR)

El fingolimod y el ozanimod han sido aprobados para el tratamiento de la EM recurrente-remitente, el siponimod para la EM secundaria progresiva activa y el ponesimod para la EM recidivante (EM recurrente-remitente y EM secundaria progresiva). El ozanimod también está aprobado por la EMA y la FDA en la misma dosis para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave que no han respondido adecuadamente, ya no responden o son intolerantes a la terapia convencional o biológica [30]. Además, un estudio de fase II mostró que el ozanimod puede ser útil como terapia de inducción para pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave [31]. Un estudio de fase II indicó seguridad y eficacia del ponesimod en la psoriasis [32].

Cladribina

La cladribina es un profármaco activado por fosforilación del metabolito activo (2-CdATP). Como análogo de la purina, induce la apoptosis de los linfocitos B y T, y está aprobada como un tratamiento altamente efectivo para la EM recurrente-remitente [33]. Existen series pequeñas de casos que muestran que podría tener efectos beneficiosos en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y el lupus eritematoso sistémico [34-36]. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en todos estos estudios la dosis de cladribina no correspondió al régimen de tratamiento de las pEM.

Anticuerpos anti-CD20 (ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab, rituximab)

Dado que el rituximab es clínicamente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave, se podría esperar una respuesta a otras terapias anti-CD20, como el ocrelizumab y el ofatumumab [37]; sin embargo, no están aprobados actualmente para el tratamiento de la artritis reumatoide. Tres estudios de fase III demostraron una mejoría clínica y serológica en la artritis reumatoide con el tratamiento con ocrelizumab en dosis más bajas que las utilizadas en la EM [38-40]. También se ha demostrado efectividad en la artritis reumatoide para el ofatumumab administrado por vía subcutánea e intravenosa en estudios de fase III [41,42]. Los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria o nefropatía membranosa que no respondieron adecuadamente al rituximab clínica-

mente (curso multirrecurrente) fueron tratados con éxito con ocrelizumab [43,44]. Varias series de casos y un estudio observacional retrospectivo (que incluyó a 37 pacientes) mostraron efectos beneficiosos del tratamiento con ofatumumab en adultos y niños con lupus eritematoso sistémico y sus complicaciones asociadas, así como síndrome nefrótico refractario a rituximab [19]. En otra serie de casos, tres pacientes con síndrome de Sjögren primario que desarrollaron anticuerpos antifármacos contra el rituximab fueron tratados con éxito con ofatumumab y lograron una remisión completa [45]. En resumen, tanto el ocrelizumab como el ofatumumab son opciones de tratamiento para las pEM y artritis reumatoide comórbida. Existe una sugerencia adicional de efectos positivos del tratamiento de ofatumumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Por el contrario, la bibliografía recomienda evitar el rituximab en pEM y enfermedades inflamatorias intestinales comórbidas. Los informes de casos han descrito la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal, similar a la colitis, con el tratamiento con ocrelizumab, mientras que un gran estudio de población en Islandia encontró un riesgo seis veces mayor de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal con el tratamiento con rituximab [46-49].

Natalizumab

El natalizumab está aprobado como un tratamiento altamente efectivo para la EM recurrente-remitente y, hasta el momento de la redacción de esta revisión, sólo se han realizado ensayos clínicos de eficacia en otras enfermedades autoinmunes para la enfermedad inflamatoria intestinal (lo que llevó a su aprobación por la FDA para la enfermedad de Crohn). Los estudios de fase III han mostrado mejoría en la enfermedad de Crohn en adultos y niños tratados con natalizumab [50,51]. Otra enfermedad autoinmune gastroenterológica, la enfermedad celíaca, demostró mejorar en un paciente tratado con natalizumab para la EM comórbida [52]. Un estudio observacional retrospectivo de 18 pacientes mostró una mejoría en la psoriasis comórbida (sin artritis) en pEM tratados con natalizumab [53]. En resumen, el natalizumab es una opción de tratamiento importante para las pEM y enfermedad inflamatoria intestinal comórbida, y, además, puede tener efectos beneficiosos en las pEM con psoriasis comórbida sin artritis.

Alemtuzumab

Si bien hay alguna evidencia de un efecto positivo en otras enfermedades autoinmunes, como la vasculitis

sistémica, por los efectos colaterales autoinmunes frecuentes se desaconseja el uso de alemtuzumab en enfermedades autoinmunes comórbidas [54].

Consejos para la práctica diaria

Debido a que las TME pueden tener efectos beneficiosos, perjudiciales o neutros según la enfermedad autoinmune concomitante, se debe asegurar con anterioridad a su inicio el potencial efecto sobre el curso de estas enfermedades. Además, se debería departir, junto con el equipo médico tratante, sobre los riesgos de la asociación de dos terapias inmunosupresoras concomitantes en caso de que no pueda usarse una sola terapia que beneficie a ambas patologías.

Impacto de la comorbilidad infecciosa en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad

Las modificaciones del sistema inmune asociadas principalmente a los tratamientos inmunosupresores, combinadas con la edad y diferentes comorbilidades, han llevado a la necesidad de considerar factores adicionales relacionados con el riesgo de infecciones [55-58]. Estudios previos han sugerido que las pEM tienen un mayor riesgo de infecciones más graves que requieren atención hospitalaria especializada, así como una mayor tasa de mortalidad en comparación con la población general [59-62]. Es fundamental comprender los mecanismos de acción de las TME y generar protocolos de mitigación de riesgos para tomar decisiones adecuadas en la elección de las terapias [55]. La estratificación del riesgo a infecciones debe evaluarse en el momento del diagnóstico de EM, con el fin de detectar infecciones latentes y mantener un plan de cuidados a lo largo del tratamiento. Esta evaluación inicial debe incluir el estado serológico para los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C, toxoplasma, sarampión, rubéola, sífilis y Chagas, así como la prueba de la tuberculina para la tuberculosis [55,58].

Se recomienda una evaluación de infección latente de tuberculosis antes de iniciar un tratamiento. Si se confirma esta infección, se debe considerar y recetar una terapia preventiva. Los pacientes deben posponer el inicio de la TME y los que estén en tratamiento deben suspenderlo. Las TME pueden comenzar o reanudarse posteriormente a la finalización de la terapia preventiva o de manera simultánea según cada caso en particular [58]. En pa-

cientes con tuberculosis activa, las TME pueden iniciarse después de al menos dos meses de tratamiento antibiótico, basado en la evidencia de pacientes con artritis reumatoide y tratamiento inmunosupresor [58].

Los IFN β y el acetato de glatiramer se consideran los tratamientos con menor riesgo de infecciones, como lo demuestran los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios observacionales [63-68].

El dimetilfumarato, la cladribina y el alemtuzumab están expresamente contraindicados por prospecto en la infección por el VIH [27,33,54]. Se necesita más evidencia para determinar la profilaxis con aciclovir en pacientes tratados con dimetilfumarato, pero podría considerarse en casos recurrentes de infección por herpes [27].

Natalizumab

Se sugiere evitar el tratamiento con natalizumab en pacientes con alto riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva –por ejemplo, índice de virus John Cunningham (VJC) > 1,5–. En caso de mantener el tratamiento a pesar del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se sugiere la realización de protocolos específicos de resonancia magnética cada 4-6 meses como método de vigilancia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva asintomática o considerar el uso de una dosis extendida [69,70]. En pacientes con VIH, el natalizumab y, en menor medida, el fingolimod llevan a una reducción de la relación CD4⁺/CD8⁺ en el líquido cefalorraquídeo, similar a la de los pacientes con el VIH [71], y con ambos tratamientos se informa de un riesgo incrementado de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Anticuerpos anti-CD20

Se han publicado informes de reactivación de las hepatitis B y C en pacientes tratados con corticosteroides y anti-CD20, por lo que se recomienda una evaluación antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos [72-74]. Las pEM que tienen infecciones agudas o crónicas por el virus de las hepatitis B y C deben ser tratados según las pautas internacionales por un especialista para decidir luego la TME. Se sugiere no considerar los anti-CD20 en pacientes con antecedentes de hepatitis. El riesgo de replicación depende del estado serológico del paciente, pero podría ser mayor del 10%. Los pacientes con mayor riesgo son los que tienen anticuerpos para el virus de la hepatitis B con o sin replicación viral; los de riesgo intermedio son los que sola-

mente tienen anticuerpos anti-HBc; y los de bajo riesgo, quienes tienen anticuerpos anti-HBs, anticuerpos positivos anti-HBc y antígeno HBs negativo. El riesgo se ha evaluado en un 14% en pacientes con anticuerpos contra el antígeno HBc solo, frente a un 5% en quienes además tenían anticuerpos anti-HBs [75]. Las recomendaciones actuales incluyen el cribado para el virus de las hepatitis B y C previo al inicio del tratamiento, monitorización posterior después su inicio, y discontinuarlo ante cualquier evidencia de reactivación de la hepatitis B [76].

Consejos para la práctica diaria

Las terapias inmunomoduladoras (IFN β y acetato de glatiramer) son seguras para personas con infecciones crónicas. Las terapias inmunosupresoras, en general, están contraindicadas en personas con infecciones activas. Dentro de las infecciones crónicas debe evaluarse previamente, y en ocasiones periódicamente durante los tratamientos, la posibilidad de hepatitis B y C y de tuberculosis.

Impacto de la comorbilidad cardiovascular y metabólica en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad

No hay eventos adversos cardiovasculares descritos para el acetato de glatiramer, el dimetilfumarato, la cladribina ni el ofatumumab, por lo que podrían utilizarse sin precauciones especiales.

Interferón- β

Los pacientes que presentan cardiopatías, como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias, deben vigilarse estrechamente para descartar un empeoramiento de su situación clínica en el inicio del tratamiento con IFN β -1a. Los síntomas del síndrome pseudogripal asociados al tratamiento con IFN β pueden alterar a los pacientes que presentan cardiopatías [77]. En un estudio proveniente de Canadá, se encontró un aumento del riesgo (cociente de riesgo: 1,8) de accidente cerebrovascular en pacientes que reciben IFN β . Sin embargo, la mayoría de los estudios muestra que este fármaco puede usarse sin elevar de forma significativa los riesgos cardiovasculares.

Teriflunomida

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento, por lo que deberían

comprobarse los valores antes de comenzar el tratamiento y, de forma periódica, a partir de entonces. Si bien debe hacerse tratamiento y controles periódicos, la teriflunomida no está contraindicada en personas con hipertensión arterial [78].

Ocrelizumab

Durante las perfusiones se puede presentar hipotensión como síntoma de reacciones relacionadas con la perfusión. Por lo tanto, se debe considerar la suspensión de los tratamientos antihipertensivos en las 12 horas previas y durante cada perfusión. No se ha estudiado en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la New York Heart Association) [79].

Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato

El fingolimod actúa modulando los S1PR. Tres de los cinco de estos receptores se encuentran en el sistema cardiovascular, y se ha descrito un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares –riesgo relativo (RR): 2,21–, y la asociación más frecuente es bradiarritmia (RR: 3,86) e hipertensión (RR: 2,27) [80]. Se han descrito casos de bradicardia sostenida, que en algunos pacientes estuvo asociada a la causa de muerte, fuera de las seis horas de ventana después de la primera dosis [81, 82]. Por estas razones, el fingolimod está contraindicado en personas con antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular en los últimos seis meses, insuficiencia cardíaca descompensada o clase III/IV, historia de bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz II o de tercer grado (salvo que tengan marcapasos), intervalo QTc basal mayor o igual a 500 ms y tratamientos con antiarrítmicos de clase Ia o III [83].

En los ensayos clínicos de EM, el 0,5% de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg presentó edema macular. La mayoría de los casos apareció dentro de los primeros 3-4 meses de tratamiento, y generalmente el edema macular mejoró o se resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento. La incidencia de edema macular es superior en pacientes con historia de uveítis (el 17% con historia de uveítis frente al 0,6% sin historia de uveítis) [84].

En el caso del ozanimod se ha descrito un mayor riesgo de hipertensión (RR: 1,76) y para el siponimod se ha descrito un mayor riesgo de bradiarritmia (RR: 2,75) [80]. La titulación de la dosis inicial durante varios días mitiga los efectos parasimpaticomiméticos.

Alemtuzumab

Durante el uso en la poscomercialización se han notificado acontecimientos adversos raros, graves, a veces mortales e impredecibles de varios sistemas de órganos. En la mayoría de los casos, el tiempo de inicio estuvo dentro de los días 1 a 3 de la perfusión. Se han producido reacciones después de cualquiera de las dosis y también después del segundo ciclo. Estos incluyen accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia e infarto de miocardio, disección de las arterias cervicocefálicas, hemorragia alveolar pulmonar, trombocitopenia y pericarditis [54]. Por esta razón, está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, antecedentes de disección arterial cervicocefálica, accidente cerebrovascular, angina de pecho, infarto de miocardio o coagulopatía conocida, o en tratamiento antiagregante o anticoagulante.

Consejos para la práctica diaria

En general, las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas no presentan grandes impedimentos a la hora de elegir e iniciar una TME. Deben tenerse en cuenta las potenciales reacciones de infusión asociadas a anticuerpos monoclonales y los fenómenos asociados a inicio de tratamiento de moduladores del S1PR en personas con enfermedades cardiovasculares.

Impacto de la comorbilidad oncológica en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad

La inmunosupresión de larga duración en contextos como el trasplante está claramente asociada con mayores tasas de malignidad, particularmente en los cánceres de piel, de mucosas y hematológicos. Por otro lado, muchas de las TME disponibles para la EM se han utilizado durante años como tratamientos contra el cáncer antes de reutilizarse para la EM, como el rituximab, la cladribina y el metotrexato, mientras que otras TME se están evaluando activamente por su potencial antitumoral, como el dimetilfumarato, el fingolimod y la teriflunomida.

El riesgo de cáncer en pEM también está sustancialmente influenciado por el equilibrio y las interacciones entre la inmunosupresión inducida por fármacos, que aumenta el riesgo de malignidad, y el aumento del entorno inflamatorio sistémico, que puede disminuir ese riesgo. En la práctica clínica,

la elección de una TME para pEM podría depender de si al paciente se le ha diagnosticado previamente cáncer. Por el contrario, si un paciente con EM es tratado por cáncer con fármacos inmunosupresores utilizados para tratamientos de EM, como la ciclofosfamida, la mitoxantrona o el metotrexato, podría ser difícil evaluar el impacto en la progresión de la EM o en la incidencia de un segundo cáncer.

No se encontró mayor incidencia de cáncer en los ensayos clínicos de IFN β 1, acetato de glatiramer, teriflunomida y dimetilfumarato comparados con sus respectivos grupos de control [85-87].

Natalizumab

Existen algunas preocupaciones con respecto a 16 casos de linfomas difusos de células B grandes del sistema nervioso central detectados en el contexto de la terapia con natalizumab. Aunque la terapia con natalizumab puede haber desempeñado un papel en la rápida progresión de los linfomas difusos de células B grandes del sistema nervioso central, no se considera causal [88]. Es importante notar que los pacientes con antecedentes de cáncer que han recibido o están recibiendo medicamentos inmunosupresores tienen un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Por lo tanto, el médico debe confirmar que los pacientes no están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento con natalizumab y estos pacientes deben monitorizarse con más frecuencia. En esta población, el nivel de respuesta de anticuerpos anti-VJC (índice) no se asocia con el nivel de riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, y la recomendación en un paciente VJC positivo con antecedentes de recibir inmunosupresores es iniciar tratamiento con natalizumab sólo si los beneficios superan los riesgos.

Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato

La presencia de una neoplasia maligna activa es una contraindicación formal de todos los moduladores del S1PR. En la ficha técnica del fingolimod se mencionan 414 casos de infección por el virus del papiloma humano, incluidos papiloma, displasia, verrugas y cáncer relacionado con el virus del papiloma humano. El carcinoma de células basales aparece como un efecto secundario común, y el linfoma, como un efecto secundario raro. Hasta marzo de 2018 se habían notificado 272 casos de carcinoma de células basales asociado al fingolimod en

la base de datos internacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Otras neoplasias malignas informadas incluyen melanoma, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas, linfoma de células B grandes, linfoma ocular, carcinoma de células de Merkel, linfoma cutáneo de células T CD30+ y mieloma múltiple [89].

En una gran población de pEM tratadas con rituximab, fingolimod o natalizumab del registro nacional de EM de Suecia, los investigadores compararon el riesgo de cáncer con controles de la población general. En comparación con la población general, el riesgo de cáncer invasivo era mayor en los tratados con fingolimod, pero similar o menor en los grupos tratados con natalizumab y rituximab [90].

Es importante reevaluar el equilibrio beneficio-riesgo de la terapia con moduladores del S1PR en pacientes individuales, particularmente aquéllos que tienen factores de riesgo adicionales de malignidad.

Durante los ensayos originales y DAYBREAK, 38 (1,4%) de 2.787 pacientes expuestos a cualquiera de las dosis de ozanimod desarrollaron tumores malignos. El más frecuente fue el carcinoma basocelular (0,4%). Nueve (0,5%) de 1.868 mujeres desarrollaron cáncer de mama. Tres muertes relacionadas con malignidad (carcinoma pancreático metastásico, cáncer diseminado con tumor primario desconocido y glioblastoma) ocurrieron en DAYBREAK; no hubo muertes relacionadas con malignidad en los ensayos principales [91].

Cladribina

En estudios de fase II y en el ensayo fundamental CLARITY [92], mostró una tendencia hacia un mayor número de neoplasias malignas sólidas, aunque no se observó un patrón discernible o un grupo de tipos de tumores específicos (en la dosis registrada de 3,5 mg/kg, un melanoma, un cáncer de páncreas y un cáncer de ovario). Los pacientes que desarrollaron tumores malignos eran, en promedio, siete años mayores que los que no lo hicieron. Un metaanálisis de 2015 que comparó el riesgo de cáncer en 11 ensayos de fase III entre diferentes TME disponibles en ese momento, incluidos acetato de glatiramer, natalizumab, dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod, demostró que no había un mayor riesgo de cáncer en las pEM tratadas con cladribina, sino que, debido a un comparador de placebo, hubo un aumento del riesgo relativo exagerado en los grupos de tratamiento [93]. La monitorización a largo plazo de los posibles efectos secundarios del cáncer en las pEM tratadas con cladribina está jus-

tificada y ha sido recomendada por la EMA y la FDA para determinar el riesgo real de cáncer en esta población de pacientes.

Alemtuzumab

No existen advertencias específicas sobre el cáncer para el uso de alemtuzumab en la EM. La ficha técnica sólo enumera un riesgo potencialmente mayor de desarrollar neoplasias tiroideas malignas, muy probablemente debido a la frecuente aparición de autoinmunidad tiroidea [54]. Se informa de que las pacientes con antecedentes previos de carcinoma de células basales tienen un mayor riesgo de desarrollarlo nuevamente y de que las mujeres con infecciones por el virus del papiloma humano del cuello uterino tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Este riesgo puede aumentar después de la inmunosupresión por alemtuzumab. No se identificó un patrón relacionado con la dosis en los casos notificados [94].

Anticuerpos anti-CD20

A pesar del éxito de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 en el tratamiento del cáncer, también existen varios tipos de cáncer asociados con el uso de terapias anticélulas B. Por ejemplo, el ocrelizumab se asoció con varios casos de malignidad en ensayos clínicos, incluidos casos de cáncer renal, melanoma y cáncer de mama. En ensayos controlados, los tumores malignos, incluido el cáncer de mama, ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con ocrelizumab. Se presentó cáncer de mama en seis de 781 mujeres tratadas con ocrelizumab y en ninguna de 668 mujeres tratadas con interferón o placebo. Las tasas brutas de incidencia anual de todas las neoplasias malignas y el cáncer de mama femenino fluctúan y no sugieren un efecto de exposición causal o dependiente del tiempo/dependiente de la dosis acumulada. En la experiencia posterior a la comercialización en Estados Unidos no hay indicios de un exceso en la tasa de incidencia en mujeres tratadas con ocrelizumab en el entorno real en comparación con la población general [95].

Consejos para la práctica diaria

Las TME con efecto inmunosupresor están contraindicadas en personas con malignidades activas. En personas con factores de riesgo de cáncer de piel se recomienda precaución especial y seguimiento periódico si se indican moduladores del S1PR.

Impacto de la comorbilidad psiquiátrica en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad

Cabe destacar que el diagnóstico de depresión, síntomas de depresión o al menos un trastorno psiquiátrico se asocia con una peor adhesión a la TME [96].

El principal debate acerca del impacto del tratamiento en la EM radica en los IFN β . Un metaanálisis realizado en 2017 concluyó que no existe una relación clara entre los IFN β y la depresión. El antecedente de depresión es un factor de riesgo para desarrollar depresión durante los primeros seis meses de tratamiento; sin embargo, no es suficiente para contraindicarlo [16]. El estudio multicéntrico BEYOND, un gran conjunto de datos prospectivo, aleatorizado y controlado sobre la EM, no mostró un mayor riesgo de depresión por encima de los valores iniciales con IFN β o acetato de glatiramer [97].

Una revisión sistemática encontró que ninguna de las TME estudiadas se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de ningún efecto psiquiátrico adverso, incluso los síntomas de depresión mostraron mejoría en los pacientes tratados con fingolimod, sobre todo cuando salían de un tratamiento con terapias inyectables [98,99]. La medicación concomitante con antidepresivos a pacientes tratados con fingolimod no ha mostrado efectos adversos adicionales al recibir la primera dosis [100]. El beneficio en síntomas depresivos también se ha descrito para el natalizumab en un estudio prospectivo a dos años [101] y en un estudio multicéntrico prospectivo abierto, en el que la proporción de pacientes sin depresión aumentó en un 17%, mientras que la proporción de pacientes levemente deprimidos o pacientes con depresión mayor potencial disminuyó en un 5 y un 12%, respectivamente [102].

Considerando los aspectos regulatorios, los prospectos del IFN β -a subcutáneo trisemanal e intramuscular, y el del IFN β -1b contraindican su utilización en pacientes que padezcan depresión grave o tengan pensamientos suicidas, mencionando como eventos adversos intento de suicidio y depresión [77,103,104]. El prospecto del acetato de glatiramer sólo menciona como efecto adverso poco frecuente trastornos de la personalidad e intento de suicidio [105]. En el prospecto del alemtuzumab se menciona como efecto adverso frecuente la sensación de ansiedad y depresión [54]. Es probable, dada la alta prevalencia de depresión en la EM, que en los estudios clínicos de los fármacos que no informan so-

Tabla. Potencial impacto de las comorbilidades en la elección de una terapia modificadora de la enfermedad (TME).

TME	Cardiovascular/ metabólica	Psiquiátrica	Autoinmune	Infecciosa crónica	Oncológica
Acetato de glatiramer					
Interferón- β					
Teriflunomida					
Dimetilfumarato					
Fingolimod					
Ozanimod					
Siponimod					
Cladribina					
Natalizumab					
Ocrelizumab					
Ofatumumab					
Alemtuzumab					

Blanco: no impacta en la elección; verde: alternativa potencialmente recomendable en patologías seleccionadas; amarillo: precauciones en algunos casos; y rojo: no recomendado.

bre eventos adversos psiquiátricos hayan sido interpretados como asociados a la enfermedad y, por ende, no registrados [106].

Como conclusión, los resultados contradictorios y el importante sesgo de publicación sobre la eventual asociación entre las TME y la depresión sindrómica hacen que sea muy difícil llegar a una declaración definitiva sobre el asunto. Y las preparaciones inyectables no están exentas del riesgo de inducir depresión, más por la forma de administración que por un efecto farmacológico.

Consejos para la práctica diaria

La patología psiquiátrica de por sí no contraindica el uso de TME, pero debería tenerse precaución cuando aparecen nuevos síntomas psiquiátricos en personas tratadas con IFN β . La forma y la frecuencia de administración de las TME, así como la periodicidad de estudios de monitorización, deben considerarse a la hora de indicarlas en personas con enfermedades psiquiátricas.

Discusión

La presencia de comorbilidades en pEM agrega una capa adicional de complejidad a la gestión clínica de esta enfermedad. En este artículo de revisión hemos explorado detalladamente el impacto de las comorbilidades en la toma de decisiones relacionadas con la elección de las diferentes TME. En la tabla se muestra el potencial impacto que podrían tener las comorbilidades analizadas en esta revisión en la elección de una TME.

A continuación, se presentan algunas reflexiones clave derivadas de nuestra revisión y sus implicaciones en la práctica clínica.

- *Diversidad de comorbilidades y sus interacciones.* La heterogeneidad de las comorbilidades observadas en pacientes con EM sugiere que no hay un enfoque único para abordar estas condiciones concurrentes. La interacción entre las comorbilidades y la EM es compleja y puede variar significativamente de un individuo a otro. Esto destaca la importancia de una evaluación individualizada y holística al seleccionar una TME, considerando no sólo la actividad de la enfermedad de la EM, sino también la carga total de la enfermedad.
- *Consideraciones de seguridad y tolerabilidad.* Algunas comorbilidades pueden limitar la elección de ciertas TME debido a preocupaciones de seguridad y tolerabilidad. Estas consideraciones subrayan la necesidad de una cuidadosa evaluación del perfil de seguridad de las TME, y la colaboración interdisciplinaria entre neurólogos y especialistas en otras áreas médicas.
- *Efectos sobre la adhesión al tratamiento.* Las comorbilidades también pueden afectar a la adhesión al tratamiento en pacientes con EM. Condiciones como la depresión, la diabetes o problemas cognitivos pueden influir en la capacidad del paciente para cumplir con el régimen terapéutico prescrito. Abordar estas barreras a la adhesión es esencial para maximizar los beneficios de las TME y mejorar los resultados a largo plazo.
- *Necesidad de estrategias de manejo integrado.* La gestión de pacientes con EM y comorbilidades requiere un enfoque integrado que considere simultáneamente las diversas facetas de la salud del paciente. La colaboración entre equipos médicos especializados y la implementación de estrategias de manejo integrado son esenciales para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida.
- *Investigación futura.* A pesar de los avances en la comprensión del impacto de las comorbilidades

en la EM, persisten lagunas en la bibliografía científica. Se necesitan estudios adicionales para explorar específicamente la interacción entre ciertas comorbilidades y las TME, así como para desarrollar enfoques más personalizados y basados en la evidencia para la toma de decisiones terapéuticas. Sería importante considerar la inclusión de personas con determinadas comorbilidades en ensayos clínicos de TME o desarrollar ensayos clínicos específicos en poblaciones especiales (incluidos grupos etarios específicos) para conocer mejor el impacto real de las terapias en este conjunto de pacientes.

Conclusiones

En conclusión, el reconocimiento y la consideración de las comorbilidades son fundamentales al seleccionar una TME en pEM. La individualización del tratamiento, la evaluación de la seguridad y tolerabilidad, y el enfoque en la adhesión son elementos clave para mejorar los resultados clínicos en esta población única y compleja. Este análisis subraya la importancia de una atención integral y multidisciplinaria en la gestión de la EM. Debido a que los sujetos con comorbilidades frecuentemente no acceden a los ensayos clínicos de las nuevas terapias, es importante conocer el estado actual de las publicaciones basadas en informes de casos y estudios de vida real.

Bibliografía

1. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2020; 11: 851.
2. Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2022; 28: 1025-51.
3. Marrie RA, Miller A, Sormani MP, Thompson A, Waubant E, Trojano M, et al, attendees of the International Workshop on Comorbidity in Multiple Sclerosis. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1437-45.
4. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, Lanzillo R, Russo CV, Binello E, et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: a real-life multicenter study. *Neurology* 2017; 89: 2222-9.
5. Maric GD, Pekmezovic TD, Mesaros ST, Tamas OS, Ivanovic JB, Martinovic VN, et al. The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data. *Neurol Sci* 2021; 42: 1887-93.
6. Hauer L, Perneczky J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J Neurol* 2021; 268: 4066-77.
7. Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, et al. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Mult Scler* 2008; 14: 823-9.

8. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 342-9.
9. Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Varela F, Kohler AA, Correale J. Autoimmune disease prevalence in a multiple sclerosis cohort in Argentina. *Mult Scler Int* 2014; 2014: 828162.
10. Tettey P, Siejka D, Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 106-13.
11. Zephir H, Gower-Rousseau C, Salleron J, Simon O, Debouverie M, Le Page E, et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *Mult Scler* 2014; 20: 1135-9.
12. Rapp D, Michels S, Schöpe J, Schwingshackl L, Tumani H, Senel M. Associations between multiple sclerosis and incidence of heart diseases: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 56: 103279.
13. Marrie RA, Maxwell C, Mahar A, Ekuma O, McClintock C, Seitz D, et al. Cancer incidence and mortality rates in multiple sclerosis: a matched cohort study. *Neurology* 2021; 96: e501-12.
14. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 294-304.
15. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major depressive disorder in medical illness: a review of assessment, prevalence, and treatment options. *Psychosom Med* 2019; 81: 246-55.
16. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATE, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017; 372: 331-41.
17. Kalb R, Feinstein A, Rohrig A, Sankary L, Willis A. Depression and suicidality in multiple sclerosis: red flags, management strategies, and ethical considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 77.
18. Zhang T, Tremlett H, Leung S, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1287-95.
19. Koenen FF, Mohn N, Witte T, Schefzyk M, Wiestler M, Lovric S, et al. Treatment of autoimmunity: the impact of disease-modifying therapies in multiple sclerosis and comorbid autoimmune disorders. *Autoimmun Rev* 2023; 22: 103312.
20. Baghbanian SM, Sahraian MA. Induction or aggravation of other immune-mediated disorders by disease-modifying therapy in treatment of multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2018; 17: 129-36.
21. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
22. Axtell RC, Raman C, Steinman L. Interferon-beta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol* 2011; 32: 272-7.
23. Fellner A, Dano M, Regev K, Mosek A, Karni A. Multiple sclerosis is associated with psoriasis. A case-control study. *J Neurol Sci* 2014; 338: 226-8.
24. Chouhfeh L, Kavak KS, Teter BE, Weinstock-Guttman B. Disease modifying therapies use associated with comorbid autoimmune diseases in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 228-33.
25. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 601-4.
26. Cao H, Rao Y, Liu L, Lin J, Yang H, Zhang X, et al. The efficacy and safety of leflunomide for the treatment of lupus nephritis in chinese patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0144548.
27. EMA. Prospecto de Tecfidera. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_en.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
28. Saracino AM, Orteu CH. Severe recalcitrant cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus successfully treated with fumaric acid esters. *Br J Dermatol* 2017; 176: 472-80.
29. Kuhn A, Landmann A, Patsinakidis N, Ruland V, Nozinic S, Perusquia Ortiz AM, et al. Fumaric acid ester treatment in cutaneous lupus erythematosus (CLE): a prospective, open-label, phase II pilot study. *Lupus* 2016; 25: 1357-64.
30. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1754-62.
31. Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ, Hua SY, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 819-28.
32. Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P, Hollo P, Sator PG, Burcklen M, et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 2036-45.
33. EMA. Prospecto de Mavenclad. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_en.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
34. Schirmer M, Mur E, Pfeiffer KP, Thaler J, Konwalinka G. The safety profile of low-dose cladribine in refractory rheumatoid arthritis. A pilot trial. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 376-9.
35. Eibschutz B, Baird SM, Weisman MH, Amox DG, Spellman M, Piacquadro D, et al. Oral 2-chlorodeoxyadenosine in psoriatic arthritis. A preliminary report. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1604-9.
36. Davis JC Jr, Austin H 3rd, Boumpas D, Fleisher TA, Yarboro C, Larson A, et al. A pilot study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 335-43.
37. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
38. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to at least one tumor necrosis factor inhibitor: results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 360-70.
39. Stohl W, Gomez-Reino J, Olech E, Dudler J, Fleischmann RM, Zerbini CA, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in combination with methotrexate in MTX-naive subjects with rheumatoid arthritis: the phase III FILM trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1289-96.
40. Rigby W, Tony HP, Oelke K, Combe B, Laster A, von Muhlen CA, et al. Safety and efficacy of ocrelizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a forty-eight-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 350-9.
41. Taylor PC, Quattrocchi E, Mallett S, Kurrasch R, Petersen J, Chang DJ. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in biological-naive, rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to

- methotrexate: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2119-25.
42. Quattrocchi E, Ostergaard M, Taylor PC, van Vollenhoven RF, Chu M, Mallett S, et al. Safety of repeated open-label treatment courses of intravenous ofatumumab, a human anti-cd20 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis: results from three clinical trials. *PLoS One* 2016; 11: e0157961.
 43. Podesta MA, Ruggiero B, Remuzzi G, Ruggenenti P. Ofatumumab for multirelapsing membranous nephropathy complicated by rituximab-induced serum-sickness. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e232896.
 44. Solomon N, Lalayiannis AD. Rituximab is more effective than tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104: 279-80.
 45. Comber A, Nocturne G, Henry J, Belkhir R, Pavy S, Le Tiec C, et al. Immunization to rituximab is more frequent in systemic autoimmune diseases than in rheumatoid arthritis: ofatumumab as alternative therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1347-54.
 46. Sunjaya DB, Taborda C, Obeng R, Dhery T. First case of refractory colitis caused by ocrelizumab. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: e49.
 47. Barnes A, Hofmann D, Hall LA, Klebe S, Mountifield R. Ocrelizumab-induced inflammatory bowel disease-like illness characterized by esophagitis and colitis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 447-8.
 48. Lee HH, Sritharan N, Bermingham D, Strey G. Ocrelizumab-induced severe colitis. *Case Rep Gastrointest Med* 2020; 2020: 8858378.
 49. Kristjansson VB, Lund SH, Grondal G, Sveinsdottir SV, Agnarsson HR, Jonasson JG, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease among patients treated with rituximab in Iceland from 2001 to 2018. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56: 46-52.
 50. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group, Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
 51. Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD006097.
 52. Phan-Ba R, Lambinet N, Louis E, Delvenne P, Tshibanda L, Boverie J, et al. Natalizumab to kill two birds with one stone: a case of celiac disease and multiple sclerosis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: E62-3.
 53. Berkovich R, Yakupova A, Eskenazi J, Carlson NG, Steinman L. Improvement of comorbid psoriasis in patients with ms treated with natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e961.
 54. EMA. Prospecto de Lemtrada. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-par-product-information_es.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
 55. Moiola L, Barcella V, Benatti S, Capobianco M, Capra R, Cinque P, et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: a Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2021; 27: 331-46.
 56. Papeix C, Donze C, Lebrun-Frenay C, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS), the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP); Co-Chairs; Group of Evaluators, Coordinators; Readers; Cotator; Expert readers (voters). Infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)* 2021; 177: 980-94.
 57. Tur C, Dubessy AL, Otero-Romero S, Amato MP, Derfuss T, Di Pauli F, et al. The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review. April, 2021. *Mult Scler* 2022; 28: 1424-56.
 58. Silva BA, Carnero Contentti E, Becker J, Carranza JL, Correa-Diaz PE, Galleguillos Goiry L, et al. Latin American consensus recommendations on the risk of infections in people with multiple sclerosis treated with disease modifying drugs. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 77: 104840.
 59. Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N, et al. Infections in patients with multiple sclerosis: a national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102420.
 60. Marrie RA, Bernstein CN, Peschken CA, Hitchon CA, Chen H, Fransoo R, et al. Intensive care unit admission in multiple sclerosis: increased incidence and increased mortality. *Neurology* 2014; 82: 2112-9.
 61. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1153-60.
 62. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner Usn Mc CM, Minton N, Niemcryk S, et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: a multi-database study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 101982.
 63. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33-41.
 64. Oger J, Francis G, Chang P; PRISMS Study Group. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005; 237: 45-52.
 65. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA, et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1050-6.
 66. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
 67. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255-66.
 68. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Fisk JD, Evans C, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017; 23: 1506-16.
 69. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925-33.
 70. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018; 17: 467-80.
 71. Stefanou MI, Krumbholz M, Ziemann U, Kowarik MC. Human immunodeficiency virus and multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurol Res Pract* 2019; 1: 24.
 72. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, Salpini R, Aragri M, Annecca R, et al. Reactivation of hepatitis B virus with immune-escape mutations after ocrelizumab treatment for multiple sclerosis. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: ofy356.
 73. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 167-77.
 74. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy174.

75. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 379-88.
76. Pourcher V. What are the infectious risks with disease-modifying drugs for multiple sclerosis and how to reduce them? A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176: 235-43.
77. EMA. Prospecto de Betaferon. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
78. EMA. Prospecto de Aubagio. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
79. EMA. Prospecto de Ocrevus. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_es.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
80. Zhao Z, Lv Y, Gu ZC, Ma CL, Zhong MK. Risk for cardiovascular adverse events associated with sphingosine-1-phosphate receptor modulators in patients with multiple sclerosis: insights from a pooled analysis of 15 randomised controlled Trials. *Front Immunol* 2021; 12: 795574.
81. Faber H, Fischer HJ, Weber F. Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler* 2013; 19: 126-8.
82. Vargas WS, Perumal JS. Fingolimod and cardiac risk: latest findings and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4: 119-24.
83. Kaplan TB, Berkowitz AL, Samuels MA. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Neurologist* 2015; 20: 108-14.
84. EMA. Prospecto de Gilenya. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_en.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
85. Kingwell E, Evans C, Zhu F, Oger J, Hashimoto S, Tremlett H. Assessment of cancer risk with beta-interferon treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1096-102.
86. Achiron A, Barak Y, Gail M, Mandel M, Pee D, Ayyagari R, et al. Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89: 265-70.
87. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group and the MRI-AC in Houston, Texas. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86: 920-30.
88. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, Defer G, Rumbach L, Clavelou P, et al. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *J Neurol* 2011; 258: 1304-11.
89. Melamed E, Lee MW. Multiple sclerosis and cancer: the ying-yang effect of disease modifying therapies. *Front Immunol* 2019; 10: 2954.
90. Alping P, Askling J, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2020; 87: 688-99.
91. Cree BA, Selmaj KW, Steinman L, Comi G, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Up to 5 years of follow-up in the DAYBREAK open-label extension trial. *Mult Scler* 2022; 28: 1944-62.
92. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, et al; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 329-37.
93. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2015; 2: e158.
94. Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, Scotto R, Borgia G, Gentile I. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 709-17.
95. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R, et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 97: e1546-59.
96. Washington F, Langdon D. Factors affecting adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: systematic review. *J Neurol* 2022; 269: 1861-72.
97. Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol* 2016; 263: 1418-26.
98. Hunter SE, Agius M, Miller DM, Cutter G, Barbato L, McCague K, et al. Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial. *J Neurol Sci* 2016; 365: 190-8.
99. Gasim M, Bernstein CN, Graff LA, Patten SB, El-Gabalawy R, Sareen J, et al; CIHR team. Defining the burden and managing the effects of psychiatric comorbidity in chronic inflammatory disease. Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26: 124-56.
100. Bayas A, Schuh K, Baier M, Vormfelde SV, REGAIN Study Group. Combination treatment of fingolimod with antidepressants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with depression: a multicentre, open-label study - REGAIN. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 378-88.
101. Kunkel A, Fischer M, Faiss J, Dahne D, Kohler W, Faiss JH. Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015; 6: 97.
102. Penner IK, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berko S, et al; TYNERGY trial investigators. Improvement in fatigue during natalizumab treatment is linked to improvement in depression and day-time sleepiness. *Front Neurol* 2015; 6: 18.
103. EMA. Prospecto de Rebif. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>. Fecha última consulta: 31.07.2023.
104. EMA. Prospecto de Avonex. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_en.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
105. EMA. Prospecto de Copaxone. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s0571bl.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.
106. EMA. Prospecto de Kesimpta. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf. Fecha última consulta: 31.07.2023.

Comorbidities in multiple sclerosis and their influence on the choice of treatment

Abstract. Clinical trials of disease-modifying therapies (DMTs) for people with multiple sclerosis (pMS) are conducted in selected populations, excluding patients with comorbidities or concomitant medications. However, a large percentage of pMS have some additional disease, which could affect the response and choice of the DMT. The objective of this review is to assess how concurrent pathologies can impact the choice of DMTs. Relevant articles were selected through a systematic search in PubMed. Comorbidities were grouped for better classification into autoimmune, chronic infections, cardiovascular and metabolic, oncological and neuropsychiatric. In autoimmune pathologies, it is key to take into account the effects of TME on them and the possibility of interaction with their specific treatments. Immunomodulatory therapies are safe for people with chronic infections. Immunosuppressive treatments are generally contraindicated in people with active infections. In cardiovascular and metabolic comorbidities, infusion reactions associated with monoclonal antibodies, and the phenomena of starting treatment with S1P modulators, must be taken into account. DMTs with an immunosuppressive effect are contraindicated in people with active malignancies. Although psychiatric pathology per se does not preclude the use of DMTs, caution should be exercised when new psychiatric symptoms appear. For these reasons, among the multiple factors that must be considered when starting or changing a DMT in pMS, comorbidities constitute a decisive element.

Key words. Autoimmune diseases. Comorbidity. Immunomodulation. Multimorbidity. Multiple sclerosis. Therapeutics.