

Propuesta de actuación para el manejo de pacientes con Esclerosis Múltiple y otros procesos inmunes neurológicos, en el contexto de la epidemia de SARS-CoV-2.

Grup d'Investigació i Tractament de l'Esclerosi Múltiple (GITEM) de la Societat Valenciana de Neurologia

1- Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica debilitante del SNC debida a una desregulación del sistema inmunológico, en la que se pueden distinguir diversas etapas, cada una de ellas con un riesgo para el desarrollo de infecciones virales. El tratamiento es diverso pero fundamentalmente se basa en la supresión del sistema inmune, si bien con diversos fármacos y diversos mecanismos de acción lo que confiere a cada paciente un riesgo de contagio diferente.

El objeto del presente documento es presentar unas recomendaciones para la atención y el manejo terapéutico de los pacientes con EM y otras enfermedades inmunológicas del sistema nervioso central, en función de la situación epidemiológica actual. Estas recomendaciones deben considerarse como opinión de expertos y pueden modificarse en función de nueva información y de las circunstancias especiales de cada paciente.

2- Diferentes riesgos según la etapa de la enfermedad.

2-A- Distinguiamos 3 etapas dentro de la EM. Y dos situaciones:

Etapas:

- Etapa inicial con baja discapacidad: puntuación en la escala expandida de discapacidad (EDSS) entre 0.0 y 3.5. Se trata de pacientes ambulatorios, con mínimas limitaciones en sus actividades diarias tanto laborales como de otra índole, habitualmente en tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores. El riesgo viene de los fármacos con los que se esté tratando.
- Etapa intermedia: pacientes con discapacidad moderada (EDSS entre 4.0 y 6.5). Los pacientes presentan limitaciones para la deambulación, son frecuentes los problemas de esfínteres, habitualmente infecciones de orina, y están en tratamiento con inmunosupresores, además de tratamientos sintomáticos. En este grupo, las medidas a tomar serían más diversas: en el caso de que el paciente esté trabajando, sería recomendable para este grupo facilitar el teletrabajo y medidas de contacto

(mascarillas), y en caso de no trabajar, permanecer en el domicilio, además de las medidas derivadas de sus tratamientos específicos.

- Etapa avanzada: pacientes con EDSS mayo de 6.5. Los pacientes tienen problemas para deambular o permanecen en silla de ruedas, pueden tener problemas de disfagia y respiratorios. Algunos pacientes pueden estar en tratamiento inmunosupresor. La recomendación para este grupo de pacientes es que se queden en casa el mayor tiempo posible y eviten contactos para evitar el contagio, además de las medidas que para cada uno de los tratamientos.

2-B- Situaciones

- Enfermedad estable en tratamiento: seguir las recomendaciones generales, específicas para la EM y de cada tratamiento.
- Enfermedad de inicio:
 - Sin factores de mal pronóstico: Se recomienda, si no hay contraindicación, iniciar con fármacos de primera línea no inmunosupresora: Interferón-beta (IFN-beta) o Acetato de Glatirámico (AG). Se puede considerar la teriflunomida, en casos puntuales.
 - Con factores de mal pronóstico, con criterios para inicio de fármacos de 2ª línea. La estratificación según el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), determinado por la serología frente al virus JC (VJC) es útil para la elección del fármaco, aunque hay que tener en cuenta el riesgo de seroconversión en los pacientes con serología VJC negativa.
 - Serología VJC negativa: Con la información disponible actualmente, natalizumab sería la primera opción a considerar en cuanto a menor riesgo de inmunodepresión sistémica. Debe valorarse por otro lado el riesgo de seroconversión y el potencial riesgo neurotrópico viral.
 - Serología VJC positiva: Se recomienda individualizar la decisión en cuanto a tratar con natalizumab o un fármaco monoclonal antiCD20 en función de la presencia o no de bandas oligoclonales de IgM (BOCM) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
 - BOCM en LCR+: puede considerarse natalizumab, ya que hay estudios que indican un menor riesgo de LMP. En función de las circunstancias individuales del paciente, también pueden considerarse otras opciones terapéuticas.
 - BOCM en LCR-:
 - Puede considerarse natalizumab, previa información al paciente del mayor riesgo de LMP y el efecto de la retirada de NTZ.
 - Puede considerarse el uso de fármacos monoclonales antiCD20, ya que el riesgo de LMP es menor en este grupo de pacientes.

- NOTA: En la actualidad existe un único caso confirmado de encefalitis por SARS-Cov-2. No existe evidencia de que esta situación pueda ser favorecida por natalizumab, dado su mecanismo de acción de cierre de la barrera hematoencefálica, por lo que habrá que seguir de forma estrecha los pacientes que inicien tratamiento con este fármaco.
- Tratamiento del brote: En el único estudio con coronavirus (SARS) tratados por algún motivo con corticoides, estos no tuvieron incidencia en la evolución, por lo que se debería tratar los brotes moderados-graves con corticoides, y dejar sin tratar los leves (síntomas sin cambio en la EDSS o empeoramiento de 1 punto en un sistema funcional). En caso de no respuesta a un primer ciclo de corticoides pasar a plasmaféresis (no existen evidencias, cada caso se deberá evaluar de acuerdo al riesgo de secuelas). En cualquier caso se recomienda NO realizar desescalado de corticoides (también llamado "tapering") tras la megadosis de esteroides

3- Actuación según los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores.

Algunas características de la infección por coronavirus, aprendidas del SARS y el MERS son:

- Inducción de una profunda linfopenia tanto de CD4 como de CD8 y CD19 (He et al).
- Linfopenia relacionada con mayor mortalidad y gravedad en los pocos casos publicados para el SARS-Cor-2 (Bermejo et al)
- Algunos tratamientos inmunosupresores pueden tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la infección: Ciclosporina A y Micofenolato Mofetil, así como el interferón beta. (Ma-Luer et al) Y que los pacientes que sufrieron SARS y MERS presentan menores tasa de infección y cuadros más benignos. (Al Ghamdi et al)

Los criterios diagnósticos de COVID-19 (Yang et al) son de más difícil aplicación al tratarse de pacientes que ya tienen una linfopenia (según el tratamiento que lleven), por lo que los **criterios diagnósticos de sospecha** COVID-19, podrían no ser aplicables para pacientes en tratamiento con algunos fármacos usados en la EM como dimetilfumarato, fingolimod, alemtuzumab, cladribina o fármacos monoclonales antiCD20:

1. Epidemiológicos: no aplicables al haberse demostrado en nuestra comunidad autónoma transmisión comunitaria (aunque todavía están utilizándose los criterios de haber tenido contacto con un paciente infectado por COVID-19)
2. Manifestaciones clínicas:
 - a. Fiebre y/o síntomas respiratorios.
 - b. Neumonía (Rx)
 - c. Leucopenia y/o linfopenia al inicio del cuadro.

Recomendación: dado que los pacientes con EM y tratamiento modificador para la EM pueden tener un mayor riesgo de contagio o de infección grave por COVID-19, **recomendamos realizar la prueba en todo paciente con EM en tratamiento con síntomas**

respiratorios y fiebre y/o neumonía independientemente del criterio epidemiológico, y la presencia o no de linfopenia.

Bajo estas premisas hemos de analizar el riesgo según el mecanismo de acción de los fármacos que estamos utilizando en EM.

3-A- Fármacos de primera línea inyectables: Interferón beta y Acetato de Glatirámico:

- EL IFN-beta podría tener un efecto terapéutico para el paciente con COVID-19, por lo que no se debería realizar ninguna acción, salvo en los casos que hubiese una linfopenia significativa (complicación < 1%).
- El AG no modifica el estado de inmunidad del paciente, por lo que no requeriría de acción alguna.

3-B- Fármacos de primera línea orales: teriflunomida y dimetilfumarato

- Recomendamos evitar en la medida de lo posible el inicio de tratamientos con ambos, sobre todo con dimetilfumarato, por su mayor riesgo de linfopenia, individualizando la decisión en cada caso en función del beneficio terapéutico esperado y de los posibles riesgos.

En caso de linfopenia significativa (Linfocitos totales <800/mm³):

- ***Evitar el contacto social: limitar las actividades sociales, evitar reuniones multitudinarias***
- ***Facilitar el teletrabajo***
- ***Usar protección, mascarilla nivel 2.***
- ***Considerar al paciente como de alto riesgo, y valorar aplicar medidas de baja laboral temporal.***
- ***Determinaciones de SARS-Cov-2 ante sospecha clínica, existan o no contactos confirmados, con o sin leucopenia/linfopenia e iniciar tratamiento con los antivirales que hayan demostrado efectos en caso de dar positivo.***

3-C- Fármacos de segunda línea orales: fingolimod y cladribina.

- Ambos fármacos producen por su mecanismo de acción linfopenia, por lo que la recomendación es que se debe evitar el inicio de tratamientos con estos fármacos, y en los pacientes que ya están con ellos, seguir las recomendaciones para linfopenia significativa.

3-D- Fármacos de segunda línea de uso parenteral.

- Alemtuzumab:

- Evitar en la medida de lo posible inicios de tratamiento con alemtuzumab. Se recomienda retrasar las segundas dosis o retratamientos mientras se esté en periodo de epidemia.
- Para pacientes con menos de 6 meses desde la última dosis: seguir las recomendaciones para linfopenia y aislamiento en domicilio.
- Para pacientes entre 6 meses y 1 año. Seguir recomendaciones para linfopenia.
- Pacientes que han recibido alemtuzumab hace más de 1 año y siguen linfopénicos, se seguirán las recomendaciones para el paciente linfopénico.
- Fármacos monoclonales antiCD20 (Rituximab/Ocrelizumab)
 - Evitar en la medida de lo posible iniciar tratamientos con antiCD20, salvo en casos de pacientes con serología VJC+ y BOCM-.
 - Debe valorarse el beneficio terapéutico esperado en función del riesgo potencial de la depleción de linfocitos B, incluyendo una menor respuesta a la vacunación.
 - Ajustar las dosis al momento que comience la reconstitución de linfocitos B.
 - Determinar la concentración de inmunoglobulina de clase IgG, y suplementar en caso de hipogammaglobulinemia por debajo del límite normal (por debajo de 600 mg/dl). Con el fin de evitar visitas al hospital, se recomienda el uso de inmunoglobulinas subcutáneas.
 - En pacientes en los que la enfermedad no permita retrasar tratamiento (neuromielitis óptica y su espectro de enfermedades o EM agresiva) o que lo hayan recibido recientemente, recomendamos seguir las recomendaciones para linfopenia y aislamiento en domicilio hasta 3 meses tras la última dosis.
- Natalizumab
 - Debe valorarse el beneficio terapéutico esperado en función del menor riesgo de inmunosupresión sistémica comparado con otros fármacos y del riesgo de LMP que depende del estado de la serología VJC y de la presencia de BOCM
 - Dado que NO produce inmunosupresión sistémica, sería el fármaco de elección para el inicio en caso que se necesitase un fármaco de 2ª línea
 - En pacientes ya en tratamiento: Estratificar de acuerdo a VJC y BOCM, y en caso de VJC+, BOCM- prolongar la administración cada 5 semanas (debe discutirse y obtenerse en su caso consentimiento informado, al no estar esta posología incluida en ficha técnica)

3-E- Fármacos y procedimientos d 3ª línea

- Mitoxantrona:
 - Evitar inicio de tratamiento.
 - Posponer los ciclos ya pautados.

- Se seguirán las recomendaciones para los pacientes con alemtuzumab y menos de 6 meses desde el último ciclo.
- Trasplante Autólogo de Médula ósea: Se pospondrá hasta el control de la epidemia.

3.F. Fármacos inmunosupresores clásicos:

Se entienden englobados en este grupo aquellos fármacos de uso no exclusivo en Esclerosis Múltiple, cuya acción radica en generar una inmunosupresión más o menos intensa del sistema inmune.

En este grupo se diferencian por un lado fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporina,...) y por otro lado las inmunoglobulinas. En el caso del primer grupo:

- pacientes con linfopenia/neutropenia entre leve y moderada: seguir las mismas indicaciones explicadas anteriormente para pacientes con linfopenia.
- Pacientes con valores de linfocitos y neutrófilos dentro de la normalidad: se recomienda, en la medida de lo posible, evitar la exposición a posibles contactos de riesgo, pudiendo acudir a su trabajo pero adoptando el teletrabajo si este fuera posible.

Respecto al empleo de inmunoglobulinas se deben emplear con la frecuencia anteriormente fijada. Valorando la posibilidad de espaciar más las dosis, si su enfermedad se encuentra lo suficientemente estable y su médico especialista lo considera posible, con el fin de evitar las visitas a hospital o centros de infusión con el riesgo de contacto con pacientes de riesgo. Por otro lado, también podría valorarse el cambio a inmunoglobulinas de uso subcutáneo si se considera procedente tanto por las características de su enfermedad, del paciente en concreto (tanto en su forma de presentación como en la capacidad de él mismo o de un cuidador de realizar el aprendizaje de la bomba), así como de la disponibilidad de bombas de infusión subcutánea de inmunoglobulinas.

4- Gestión de la Consulta externa

- Se realizaran todas las visitas programadas como primeras visitas así como las urgencias.
- Se realizaran visitas telefónicas tras revisión por miembros de la Unidad de las características del paciente, y en caso que se considere no necesario la asistencia al Hospital se procederá a realizar un visita telefónica, siempre informando al paciente que si así lo desea puede acudir a la visita programada.
- Dentro de ellas:
 - 1) Se evitará estrechar las manos a pacientes o familiares y extremar precauciones de contacto.

- 2) Intentar mantener una distancia de más de un metro y medio con el paciente en todo momento que sea posible.
- 3) Emplear para el examen guantes desechables y lavarse las manos previa y posteriormente a la exploración.
- 4) Proceder a la limpieza con desinfectantes de todo material exploratorio que se haya empleado durante la realización del examen (oftalmoscopio, martillo...). Emplear para ello la solución hidroalcohólica, el líquido o procedimiento desinfectante adecuado del que se disponga y se haya determinado en el hospital o centro.
- 5) No explorar el fondo de ojo como rutina. Si se ha de explorar el fondo de ojo por sospecha clínica de neuritis óptica, se realizará cubriéndose el profesional con una mascarilla.

5- Consideraciones adicionales

- En el hipotético caso de que las autoridades sanitarias o las direcciones hospitalarias considerasen, en función de la evolución de la pandemia por SARS-Cov-2 un cierre de las consultas externas, las visitas de los pacientes con EM o enfermedades autoinmunes del sistema nervioso bajo tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor no pueden cancelarse ni demorarse sin la supervisión de neurólogos especialistas en EM. Un no control de la gestión de riesgos puede implicar un mayor riesgo para los pacientes con EM en tratamiento, y la no continuación y retirada de tratamientos de EM en pacientes sin la supervisión de neurólogos especialistas en EM, puede producir graves consecuencias neurológicas irreparables. Por lo que la recomendación para minimizar los riesgos es: llegado el caso, se realizarán consultas telemáticas no presenciales para gestión de riesgos y controles analíticos de los tratamientos de la EM que garanticen su correcta aplicación, eficacia y seguridad.
- Medidas que debe tomar el personal sanitario en contacto con pacientes: en todo momento, se deben seguir las recomendaciones realizadas por el Departamento de Salud
- Ámbito de actuación del presente documento: Unidades de Neuroinmunología, consultas monográficas de EM.

6- Metodología de preparación del documento.

- Documento preparado por el responsable de la Unidad de Neuroinmunología. Dr. B Casanova
- Documento discutido y enmendado en sesión del 10-3-20 de la UNiC: Dra. Carmen Alcalá, Dña. Sara Carratalà, Dña. Jessica Castillo, Dña. Laura Cubas, Dña. Matilde Escutia, Dra. Sara García y Dr. Francisco Pérez-Miralles.
- Documento nuevamente discutido y enmendado en sesión interhospitalaria del 11-3-2020, con la participación adicional del Dr. Berenguer del Hospital general de Castelló. La Dra. Laura Navarro del Hospital General d'Elx, el Dr. Àngel Pérez-Sempere del Hospital General d'Alacant y la Dra. Eva María Fernández y la Dra. Julia Gracia del Hospital de Albacete y el Dr. Àngel Mateu del Hospital de Dènia.
- Han aportado enmiendas el Dr. Landete del Hospital Dr. Peset de València; los Doctores Francisco Gascón y José Andrés Domínguez del Hospital Clínic de València, y la Dra. María Carcelén del Hospital General de València.
- Finalmente se ha reelaborado el documento con las aportaciones consensuadas del Dr. Lamberto Landete y el Dr. Àngel Pérez, así como las aportaciones del Dr. Emmanuel Cañizares del Hospital de Alzira y la Dra. Carcelen del Hospital General de València
-

A València, 12 de marzo 2020



Francisco Carlos Pérez Miralles



Francisco Gascón

Coordinadores del Grup d'Investigació i Tractament de l'Esclerosi Múltiple

Bibliografía consultada

Al Ghamdi et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:174. DOI 10.1186/s12879-016-1492-4

Bermejo-Martin J, Almansa R , Menéndez, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection, *Journal of Infection* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.029>

He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005;9(6):323–330. doi:10.1016/j.ijid.2004.07.014

Ma-Lauer Y, Zheng Y, Malešević M, von Brunn B, Fischer G, von Brunn A. Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. *Antiviral Res.* 2020;173:104620.

Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *J Autoimmun.* 2020;102434. doi:10.1016/j.jaut.2020.102434

-