

**COVID-19 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE  
RECOMENDACIONES LATINOAMERICANAS & SHARING INITIATIVE**

**Autores:** Carrá A(1-2); Steinberg J (1); Macías-Islas MA (3); Fragoso Y (4-5); Cárcamo Rodríguez C (6); Ciampi E (6-7); Correa P (8); Durán Quiróz JC (9); Flores-Rivera JJ (10-11); Garcia-Bonitto J (12); Gómez Elso F(13); Guerra-Posada C (14); Navarro N (15); Vizcarra D(16) ; Orozco G (17); Rodríguez V (18); Tejada Ocampo ME (19); Treviño-Frenk I (10-20); Rocha V (13); Boero A (13); Rivera V (21).

**Filiaciones:**

- (1) MS Section Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina
- (2) Directora Médica Esclerosis Múltiple Argentina
- (3) Department of Neuroscience, CUCS, Universidad de Guadalajara. México
- (4) MS & Headache Research, Santos, SP. Brazil
- (5) Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SO. Brazil
- (6) Programa de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. Chile
- (7) Neurología, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago. Chile
- (8) Hospital Carlos Andrade Marín, Quito. Ecuador
- (9) Jefe de Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés La Paz. Bolivia.
- (10) Neurologic Center, ABC Medical Center, México City. México
- (11) Neurology Division, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, México City. México
- (12) Jefe de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes Clínica Marly. EPS Salud Total. Bogotá Colombia
- (13) Sección de Enfermedades Desmielinizantes del Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas Universidad de la República Oriental del Uruguay
- (14) Clínica SOMA, Medellín, Colombia
- (15) Complejo Hospitalario Metropolitano, Caja de Seguro Social, Panamá City. Panamá
- (16) Neurólogo, Clínica San Felipe. Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú
- (17) Centro de Especialidades San Sebastián. San Cristóbal Estado Táchira. Venezuela
- (18) Hospital San Carlos, ALAJUELA. Costa Rica.
- (19) Neuróloga. Hospital Seguro Social Universitario. La Paz. Bolivia
- (20) Department of Neurology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Mexico City., Mexico.
- (21) Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los coronavirus (COV) son parte de una gran familia de virus (Coronaviridae) que infectan aves y varios mamíferos, incluyendo camélidos, murciélagos, ratas, ratones, perros, gatos y humanos lo cual no excluye que puedan saltar de especie transformándose en otros patógenos.

En Diciembre de 2019 se reportó un brote de neumonía atípica de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Posteriormente se identificó como causante a un nuevo tipo de coronavirus, el SARS-CoV-2. Si bien se vincularon algunos de los primeros casos a un mercado de mariscos y animales salvajes de la ciudad, su origen es actualmente incierto. La enfermedad, que recibió el nombre COVID-19, continuó expandiéndose por el país asiático con 2033 casos confirmados y 56 pacientes fallecidos en enero 2020. En ese entonces se empezaron a publicar los primeros datos sobre el patógeno, hasta ese entonces desconocido. Un grupo de investigadores en China reportó un número de reproductivo básico (R0) del virus en 2,2-3,6. Hacia finales del mismo mes, se informó sobre la propagación internacional con aproximadamente 90 casos en países no solo de la región, sino que también con extensión hacia Europa, Australia y Estados Unidos. La tasa de letalidad calculada en China fue de 2,2%, sin embargo, estimaciones posteriores indican que la misma podría ser mayor tanto en ese país como en el resto del mundo (5,6% y 15,2% respectivamente).

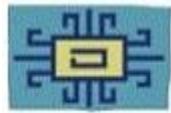
Las migraciones humanas y la alta tasa de contagio han contribuido a la propagación de esta enfermedad siendo la misma catalogada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) a principios de marzo de 2020. En América Latina los primeros casos fueron registrados a fines de febrero, siendo Brasil el primer país afectado. Actualmente los países con más reportes de casos confirmados son Brasil, Chile, Ecuador, México y Panamá. A inicios de abril de 2020 no hay países en el continente americano libres de COVID-19 y a nivel mundial se han reportado más de 1.00.000 de personas que contrajeron la infección, así como más de 55.000 muertes.

## **MECANISMO DE ACCION**

Los COVID son virus encapsulados cuyo genoma consiste en una única molécula de RNA simple cadena de sentido positivo. Los miembros de la subfamilia Coronavirinae, se clasifican en tres géneros: Alpha, Beta y Gamma coronavirus de acuerdo a sus propiedades antigénicas y relación filogenética. Casi todos los alfa y beta coronavirus (género que comprende al virus SARS-CoV) tienen como huéspedes a los mamíferos, mientras que los gamma coronavirus lo hacen con las aves. La mayoría se propagan a los hospedadores susceptibles por vías respiratoria o fecal-oral. La replicación ocurre primero en la puerta de entrada, en las células epiteliales del tracto respiratorio.

## **PATOGENIA**

El SARS-CoV-2 se une con mucha afinidad a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), como receptor para ingresar a la célula, libera su contenido ARN en el citoplasma y a través de poliproteínas y proteínas estructurales comienza a replicarse. Este mecanismo permite explicar la rápida propagación viral en los humanos. Su antígeno (Atg) es presentado a la célula



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

presentadora de Atg (APC), los péptidos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) serán reconocidos por linfocitos T citotóxicos virus específicos que luego estimularán la inmunidad mediada por linfocitos B y T con producción de IgM e IgG. El mecanismo inmunológico por el cual el virus produce la muerte y el síndrome de distres respiratorio agudo (ARDS), es una gran producción de citocinas caracterizada por la liberación de grandes cantidades de citocinas y chemokinas, lideradas principalmente por IL 6. Las personas con afecciones crónicas y/o comorbilidades pueden ser más vulnerables a las formas más graves de la enfermedad.

## **CLINICA**

La respuesta inmune de cada individuo será la que determine la resolución de la infección o la manifestación grave de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas son fiebre, tos seca, disnea, mialgias, menos frecuente náuseas, vómitos y diarrea. El diagnóstico se realiza por la historia epidemiológica, clínica, estudios de imágenes y estudios de laboratorio (recuento de Glóbulos Blancos y Ferritina) y RT-PCR.

Puede haber manifestaciones neurológicas subdiagnosticadas como cefalea, mareos, anosmia y disgeusia; trastornos visuales como la uveítis, conjuntivitis o manifestaciones más grave como stroke, encefalopatía, alteración de la conciencia, convulsiones, neuralgias e injuria muscular.

## **RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD DURANTE LA PANDEMIA COVID-19**

A la fecha hay poca evidencia de cómo las personas con Esclerosis Múltiple (EM) pueden verse afectadas por el COVID-19 durante el curso de su enfermedad, por lo cual las siguientes recomendaciones fueron desarrolladas por neurólogos expertos en el manejo y cuidado de pacientes con EM en Latinoamérica a modo de sugerencia o guía para neurólogos en general.

### **INTERFERONES**

Hay una experiencia global significativa con el uso de terapias inyectables de primera línea como los interferones (IFN- $\beta$ -1a, IFN- $\beta$ -1b) y sus perfiles seguridad han sido bien caracterizados proporcionando a los neurólogos un nivel de comodidad importante en su uso. Hasta el momento hay 2 publicaciones sobre el rol del interferón B en el manejo de pacientes con COVID 19, asociado a lopinavir/ritonavir.

1. Mecanismo de acción: Disminuye la expresión de citoquinas pro-inflamatorias; aumenta la producción de citoquinas anti-inflamatorias y disminuye el tráfico de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica.
2. Pacientes de inicio: Pueden iniciar tratamiento debido al bajo riesgo de presentar infecciones como efecto adverso.
3. Pacientes en tratamiento: Pueden mantener tratamiento bajo los esquemas habituales
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: el monitoreo habitual.

### **ACETATO DE GALTIRAMER**

Del mismo modo que los interferones, la experiencia global de su uso permite el conocimiento de su perfil de seguridad y tolerancia y por lo tanto el bajo riesgo a la presencia de efectos adversos.



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

1. Mecanismo de acción: Actúa con la célula presentadora de antígeno y altera la diferenciación de las células T.
2. Pacientes de inicio: Pueden iniciar tratamiento debido al bajo riesgo de presentar infecciones como efecto adverso
3. Pacientes en tratamiento: Pueden mantener tratamiento bajo los esquemas habituales según dosis de 20 o 40 mg
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: mantener el monitoreo habitual.

### **DIMETILFUMARATO**

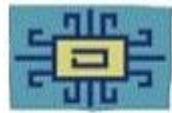
1. Mecanismo de acción: Se ha demostrado que los ésteres de ácido fumárico cambian el perfil de citoquinas celulares de Th1 pro-inflamatorio a Th2 lo que a su vez puede provocar la apoptosis de las células T activadas y disminuye la expresión de las moléculas de adhesión, ICAM-1 y VCAM, protegiendo al SNC del influjo de linfocitos activados. También se ha demostrado que disminuye la capacidad de presentación de antígenos de monocitos y macrófagos. Los estudios preclínicos indican que las respuestas parecen estar mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El DMF ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQO1]).
2. Pacientes de inicio: Puede iniciarse el tratamiento con un monitoreo cada 6 meses si el paciente está estable.
3. Pacientes en tratamiento: No suspender y mantener el tratamiento excepto alguna consideración especial.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: dada la sobrecarga de los sistemas de salud durante esta pandemia y con el objeto de minimizar la exposición de los pacientes, se propone un monitoreo mínimo cada 6 meses mientras que el monitoreo normal es sugerido cada 3 meses.

### **TERIFLUNOMIDA**

1. Mecanismo de acción: Disminuye la proliferación de leucocitos, disminuye la expresión de citoquinas pro-inflamatorias e inhibe la síntesis de pirimidina (DHODH).
2. Pacientes de inicio: Puede iniciarse el tratamiento
3. Pacientes en tratamiento: No suspender y mantener el tratamiento excepto alguna consideración.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: dada la sobrecarga de los sistemas de salud durante esta pandemia y con el objeto de minimizar la exposición de los pacientes, se propone un monitoreo mínimo mensual por los primeros 6 meses y luego cada 4 meses si el paciente se mantiene estable.

### **NATALIZUMAB**

1. Mecanismo de acción: Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, proteínas de membrana que se encuentran presentes en la membrana de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. Al no interferir con la funcionalidad del linfocito, es seguro de usar porque Covid19 no es un virus neurotrópico.
2. Pacientes de inicio: Durante el período de la pandemia COVID-19, por ejemplo el NHS acordó modificar los criterios de tratamiento para que NZB pueda prescribirse a pacientes con enfermedad altamente activa.



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

3. Pacientes en tratamiento: Deben continuar sin modificar la frecuencia ni dosis de su terapia pues el riesgo de reactivación severa es mayor que el de una infección viral complicada. Puede ser apropiado considerar la administración de intervalos prolongados para mitigar mayores riesgos cuando la concurrencia al centro de infusión no sea segura.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: monitoreo habitual cada 3 meses y cada 6 meses niveles JCV

### **FINGOLIMOD**

1. Mecanismo de acción: Actúa como agonista inverso sobre los receptores de S1P, provocando su degradación provocando el secuestro leucocitario del ganglio linfático y la consecuente linfopenia periférica. La circulación de linfocitos B se ve, asimismo, afectada, y hay efectos complejos sobre otras células inmunitarias. El fármaco penetra en el sistema nervioso central y actúa sobre los receptores de S1P en las células gliales y las neuronas. Puede incrementar de manera moderada el riesgo de contraer una infección por coronavirus.
2. Pacientes de inicio: Se recomienda retrasar su inicio o utilizar un Medicamento Modificador de Enfermedad (MME) alternativo, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios. Sin embargo en algunos casos, FTY podría tener ventaja sobre otros MME por el hecho de poder ser suspendido en caso de una infección por coronavirus.
3. Pacientes en tratamiento: Deben continuarlo siguiendo las recomendaciones estrictas de la OMS, dado que el riesgo de rebote de la enfermedad probablemente supere el riesgo de infección, el cual ocurre de 2-4 meses después de su interrupción. Asegurar que el recuento de linfocitos sea  $> 200-300 / \text{mm}$ .
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: dada la sobrecarga de los sistemas de salud durante esta pandemia y con el objeto de minimizar la exposición de los pacientes, se propone un monitoreo mínimo cada 6 meses mientras que el monitoreo normal se sugiere durante el primer año al mes 1, 3, 6 y 12 meses para luego continuar cada 6-12 meses

### **ALEMTUZUMAB**

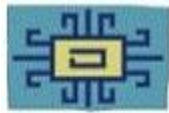
1. Mecanismo de acción: Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante dirigida contra la glicoproteína de 21-28 kD de superficie celular, CD52. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con marco humano variable y regiones constantes, y regiones determinantes de complementariedad de anticuerpo monoclonal murino.
2. Pacientes de inicio: Pueden incrementar de manera significativamente alta el riesgo de contraer una infección por coronavirus durante los tres a seis meses posteriores a su administración. Se recomienda que no inicien tratamiento durante la pandemia de coronavirus excepto que el caso clínico no permita otra opción.
3. Pacientes en tratamiento: Se recomienda retrasar el segundo ciclo aumentando la brecha entre el primer y segundo año hasta los 18 meses de ser posible y considerando evitar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Si el paciente ya ha recibido su primer ciclo y no puede demorarse el segundo ciclo, el mismo puede completarse recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS/WHO.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: dada la sobrecarga de los sistemas de salud durante esta pandemia y con el objeto de minimizar la sobre exposición de los pacientes, se propone cada 3 meses evaluar hemograma completo, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepáticas y tiroideas.

### **CLADRIBINA**

1. Mecanismo de acción: Es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina. El principal mecanismo es la inducción de la apoptosis del Cd-ATP, ejerciendo acciones directas e indirectas sobre la síntesis de DNA y la función mitocondrial.
2. Pacientes de inicio: Pueden incrementar de manera significativamente alta el riesgo de contraer una infección por coronavirus durante los tres a seis meses posteriores a su administración. Se recomienda que no inicien tratamiento durante la pandemia de coronavirus excepto que el caso clínico no permita otra opción.
3. Pacientes en tratamiento: Si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con Cladribina, estando ahora inmunosuprimido, el ciclo debe completarse, recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS/WHO. En el caso de haber completado todos los ciclos y considerar la prescripción de uno nuevo, se recomienda retrasar más cursos de tratamiento teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, y reevaluar al paciente periódicamente.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: dada la sobrecarga de los sistemas de salud durante esta pandemia y con el objeto de minimizar la sobre exposición de los pacientes, se propone mantener controles del 2do mes; retrasar monitoreo 6 meses si las pruebas del 2do mes están estables y los linfocitos  $>500\text{mm}^3$ .

### **OCRELIZUMAB**

1. Mecanismo de acción: Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 recombinante que actúa selectivamente y con un efecto primario sobre los linfocitos B CD20+. CD20 es un antígeno de superficie celular que se encuentra en linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y linfocitos B de memoria, pero que no se expresan en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas. Sin embargo, la inmunidad humoral innata preexistente o la respuesta a las infecciones no se modifica con el tratamiento, particularmente porque se preservan las células madre, las células pro-B y las células plasmáticas. Por lo tanto, la inmunidad humoral preexistente y la capacidad de producción de anticuerpos no deberían verse afectadas. Está aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remisión (EMRR) y la EM progresiva primaria (EMPP).
2. Pacientes de inicio: Se aconseja pensar cuidadosamente sobre la actividad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones COVID ya que varias sociedades médicas han recomendado comenzar con otras opciones terapéuticas más seguras por el momento salvo que el cuadro clínico requiera su indicación.
3. Pacientes en tratamiento: a pesar de la evidencia escasa sobre la experiencia en pacientes con COVID tratados con OCZ, la opinión de expertos de varias sociedades académicas de EM y médicos individuales han recomendado retrasar las infusiones de OCZ por el momento hasta que se reduzca el riesgo de infección por coronavirus. Otro aspecto a considerar es que este medicamento se administra por vía intravenosa en centros de salud principalmente en atención ambulatoria y frente a la necesidad de que el paciente visite con menos frecuencia las instalaciones de atención médica, en el caso que se decida utilizar otro centro de infusión, el mismo y sus visitantes deben cumplir con todos los procedimientos de precaución que disminuyen el riesgo de contagio.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: En ensayos clínicos, las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y urinarias con una tasa de infecciones superior a la observada en el grupo de comparación (interferón) y placebo. Las infecciones por el virus del herpes también fueron más frecuentes, sin embargo,



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

la tasa de infecciones graves fue similar. Se han observado resultados similares en estudios de extensión y en el mundo real. Debido a su mecanismo de acción, no se recomiendan vacunas de virus vivos atenuados en pacientes que reciben OCZ, ya que la respuesta a las vacunas puede verse atenuada. Mantener monitoreo cada 6 meses.

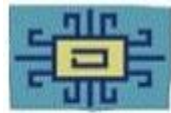
### **SIPONIMOD**

1. Mecanismo de acción: es uno de los medicamentos modificadores de la EM recientemente aprobados por la FDA, para ser usado en pacientes adultos con EMRR, síndrome clínico aislado (SCA) y esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) activa. Su principal mecanismo de acción es el de modular al receptor de esfingosina-1-fosfato (selectivamente S1P1 y S1P5), bloqueando la salida de los linfocitos desde el timo y órganos linfoides periféricos, con una vida media corta (~30 horas), que permite una rápida recuperación del recuento linfocitario luego de su suspensión (Behrangi, 2019). Estos receptores están principalmente localizados en linfocitos, endotelio y células del sistema nervioso central (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglías). Los efectos reportados más frecuentes en los ensayos pivotaes fueron linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, bradicardia y bradiarritmia al inicio del tratamiento, edema de mácula, hipertensión, reactivación de varicela zoster y convulsiones, aunque la frecuencia total de infecciones, neoplasias y muertes fue similar en ambos grupos de estudio.
2. Pacientes de inicio: El balance del riesgo-beneficio de iniciar siponimod en pacientes con esclerosis múltiple activa, debiera ser evaluado de forma individual.
3. Pacientes en tratamiento: la recomendación actual sería el de no suspender el tratamiento con siponimod, principalmente por el riesgo de rebote de la esclerosis múltiple. En ese sentido, siponimod tendría una ventaja relativa sobre otros moduladores S1P con respecto a su corta vida media, la cual, en caso necesario, podría generar una rápida recuperación del recuento linfocitario normal, en caso de que fuera necesario.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: Teniendo en cuenta la información anterior, en el contexto actual de la pandemia por SARS-Cov2, siponimod es considerado una terapia modificadora de la enfermedad de riesgo moderado de infecciones por la gran mayoría de los grupos de consenso internacional. Hasta la fecha, la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de neumonía severa COVID-19 y el rol del sistema inmune aún se encuentran en investigación, y de hecho, se encuentra en curso un estudio con fingolimod, un modulador no selectivo del receptor S1P (NCT04280588), con resultados pendientes.

### **OFATUMUMAB**

La aprobación regulatoria de ofatumumab por FDA se espera en junio de 2020 y en Europa a principios 2021.

1. Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humano (IgG) aprobado por la FDA el 2009 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Su mecanismo de acción es mediado a través de su unión a un epítipo en un loop cercano al amino terminal de la proteína CD20 en la superficie de los linfocitos B (células pre-B hasta plasmablastos tempranos) induciendo citotoxicidad mediada por complemento y anticuerpos. La depleción de linfocitos B ya ha sido demostrada en varios estudios como un mecanismo efectivo en el control de la EM.
2. Pacientes de inicio: similar a los otros anticuerpos anti CD20 en cuanto a retasar su inicio. Sin embargo al ser la administración mensual y con dosis subcutáneas que no depletan completamente los linfocitos B circulantes podría tener un mejor perfil de seguridad frente a infecciones.



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

3. Pacientes en tratamiento: podría continuarse ya que al ser la administración mensual y con dosis subcutáneas que no depletan completamente los linfocitos B circulantes podría tener un mejor perfil de seguridad frente a infecciones.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: En relación a seguridad, ofatumumab tendría un perfil seguro sin efectos adversos inesperados. Las reacciones relacionadas a la infusión son más frecuentes, pero en la primera inyección. Efectos adversos serios reportados en ensayos pivotales: infecciones en 2.5% y cáncer 0.5% de los pacientes tratados. No reportaron infecciones oportunistas siendo que el 80% de los pacientes completaron los estudios.

### **RITUXIMAB**

1. Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico anti CD20 aprobado por primera vez por la FDA en 1997 y posteriormente para el tratamiento de Linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoidea, poliangiitis microscópica y granulomatosa, pénfigo vulgar. El uso del Rituximab en EM y otras patologías neurológicas inmunomediadas es bastante común a pesar de su indicación *off-label*. Los resultados de varios ensayos clínicos en EM han sido controvertidos y en base a estos estudios comenzó el amplio interés en evaluar la eficacia de las terapias anti CD20 en EM con el siguiente desarrollo de Ocrelizumab, anticuerpo anti CD20 humanizado aprobado para EM. Por otro lado se han publicado extensas cohortes retrospectivas de pacientes con EM tratados con Rituximab que muestran la alta eficacia en el control de la actividad inflamatoria.
2. Pacientes de inicio: Se aconseja pensar cuidadosamente sobre el riesgo beneficio de iniciar tratamiento y el riesgo de complicaciones COVID salvo que el cuadro clínico requiera su indicación.
3. Pacientes en tratamiento: En caso de requerir nueva dosis de Rituximab evaluar posibilidad de desplazarla por 2 a 3 meses (por ejemplo, con recuento linfocitario de CD19) y evitar que los pacientes asistan a centros asistenciales. Es necesario evaluar caso a caso, pero aplazar la dosis pudiera ser una medida segura, especialmente en pacientes estables que hayan recibido dos o más dosis, ya que no habría riesgo de rebrotes como ocurre con los modificadores de enfermedad que limitan la circulación linfocitaria.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: En relación a la seguridad a corto plazo es favorable, reacciones relacionadas a la infusión especialmente en la primera y disminución en las siguientes infusiones son las más frecuentes. Sin embargo, hipogammaglobulinemias descritas a largo plazo en más del 50 % de los pacientes tratados con Rituximab pueden estar asociadas a un aumento en el riesgo de infecciones especialmente respiratorias y cáncer lo que requieren de monitoreo estricto y mediciones de inmunoglobulinas basales y en el seguimiento. En el contexto actual de pandemia, nuestra recomendación para los pacientes con EM que se encuentren en terapia con Rituximab es controlar los niveles de Inmunoglobulinas séricas para evaluar necesidad de terapia con Inmunoglobulinas y mantener monitoreo cada 6 meses.

### **TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

Por lo general, es un procedimiento semi-electivo para EM, y tiene el mayor riesgo de infecciones oportunistas, por lo que debe posponerse hasta que la epidemia COVID-19 retroceda o se controle.

Es conocido el riesgo aumentado de procesos infecciosos en pacientes que han sido tratados mediante o están en proceso para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.



En este contexto, la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), define como grupo inmunodeprimido a aquellos pacientes que recibieron trasplante autólogo hematopoyético dentro de los dos primeros años o trasplante alogénico hematopoyético dentro de los tres primeros años, o si se encuentra a menos de un año de suspendida la inmunosupresión. Las diferentes agrupaciones, como la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), la Sociedad Americana para Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) y la Sociedad Europea para Trasplante de Médula Ósea (EBMT), han emitido una serie de recomendaciones para los pacientes bajo esta modalidad de tratamiento en el marco de la emergencia generada por el SARS CoV-2 (COVID 19). Todas estas entidades coinciden en aspectos ampliamente difundidos ya por las diferentes autoridades de salud, como son el distanciamiento social, la higiene, la desinfección de superficies, los protocolos de toser y estornudar, evitar el contacto con personas infectadas, evitar los viajes y el uso de transporte público. En caso de iniciar con síntomas respiratorios, se recomienda realizar la prueba para COVID-19 y, de ser negativo, ampliar el panel a otros virus respiratorios, considerando la opción de falsos negativos y la necesidad de repetir la prueba por CoV-2 en casos altamente sospechosos.

Para pacientes en quienes se confirme un status de infectado, se recomienda se monitorice su oximetría y se le realice la tomografía axial computada de tórax. No se recomienda el lavado broncoalveolar, a no ser que se sospeche de coinfección.

Respecto al tratamiento específico, pese a múltiples estudios, a la fecha no hay ningún fármaco aprobado para el manejo de esta entidad.

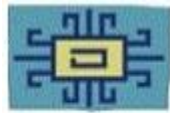
### **AZATIOPRINA**

Hay una experiencia global significativa con el uso de azathioprina en muchas enfermedades desmielinizantes a pesar que su uso ha sido siempre *off-label*. El perfil de seguridad ha sido bien caracterizado y permite a los neurólogos un nivel de comodidad importante en su uso. No existen publicaciones actuales o evidencia de cómo afecta a los pacientes tratados la asociación con infección por COVID-19

1. Mecanismo de acción: se han descrito varias posibilidades de mecanismo de acción como por ejemplo: la producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de purinas; el posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación; la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune; el daño al ADN a través de la incorporación de tioanálogos purínicos.
2. Pacientes de inicio: Pueden iniciar tratamiento, manteniendo los controles habituales.
3. Pacientes en tratamiento: Se recomienda continuarlos sin modificar su esquema. En caso de requerirse, puede disminuirse la dosis a la mínima recomendada.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: de los ensayos clínicos se han reportado varios efectos adversos tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, anemia; náuseas, pancreatitis; infecciones (virales, micóticas y bacterianas); reacciones de hipersensibilidad; disfunción renal, disfunción hepática y colestasis. Por esta razón se sugiere mantener el monitoreo habitual.

### **MITOXANTRONA**

Si bien es un fármaco no recomendado para el tratamiento de la EM debido a que la dosis acumulativa aumenta los riesgos de PML entre otros efectos, en algunos países de Latinoamérica sigue siendo una opción.



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

1. Mecanismo de acción: Su mecanismo no está totalmente definido considerándose que actúa inhibiendo la síntesis del ADN y ARN.
2. Pacientes de inicio: Evitar inicio de tratamiento de ser posible.
3. Pacientes en tratamiento: Posponer los ciclos ya pautados. Si el paciente ya ha recibido su primer ciclo y no puede demorarse el segundo ciclo, el mismo puede completarse recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS/WHO.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: Entre los efectos adversos conocidos, se describe cambios transitorios del ECG y como parte de la dosis dependiente acumulativa: arritmia, fracción de eyección ventricular izquierda reducida asintomática e insuficiencia cardíaca. Son frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto urinario, neumonía y en algunos casos sepsis por lo cual en épocas de coexistencia COVID-19 algunos de estos síntomas pueden confundirnos. Se recomienda mantener el monitoreo habitual.

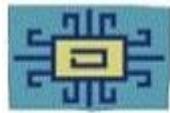
### **MICOFENOLATO**

1. Mecanismo de acción: El ácido micofenólico (AMF) ejerce un efecto citostático más potente sobre los linfocitos que sobre otras células dado que la proliferación de los linfocitos T y B es extremadamente dependiente de la síntesis de novo de las purinas, a diferencia de otros tipos celulares que pueden utilizar otras vías de síntesis. El modo de acción del AMF es, por consiguiente, complementario al de los inhibidores de la calcineurina, que interfieren en la transcripción de citocinas y con los linfocitos T en reposo.
2. Pacientes de inicio: Evitar inicio de tratamiento de ser posible
3. Pacientes de tratamiento: Posponer los ciclos ya pautados. Si el paciente ya ha recibido su primer ciclo y no puede demorarse el segundo ciclo, el mismo puede completarse recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS/WHO.
4. Farmacovigilancia y monitoreo sugerido: Se debe solicitar a los pacientes que reciban MCF que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de mielodepresión. Un exceso de depresión del sistema inmunitario aumenta la susceptibilidad a infecciones oportunistas, fatales o septicémicas. Se ha reportado una reactivación de hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (AMF) y micofenolato mofetilo (MMF). Se recomienda el monitoreo de los pacientes con signos clínicos y de laboratorio de infección activa de VHB o VHC. Se han registrado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a veces mortales, en pacientes tratados con derivados del AMF que incluye al micofenolato mofetilo y al micofenolato sódico.

### **OTRAS RECOMENDACIONES DEL CUIDADO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19**

#### **EMBARAZO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN TIEMPOS DE COVID-19**

El embarazo en pacientes con EM es, en el mejor de los casos, un tema discutible entre los neurólogos. El uso de fármacos modificadores de la enfermedad (DMD) en la concepción, durante el embarazo y el puerperio, la lactancia y la reactivación de los brotes de esclerosis múltiple en el período postnatal es una cuestión de recomendaciones personalizadas. Durante esta pandemia, el embarazo en mujeres con EM plantea un desafío adicional para los médicos. COVID-19 es una enfermedad muy reciente y se dispone de datos limitados sobre COVID-19



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

durante el embarazo. Si bien los datos de otros coronavirus altamente patógenos se pueden extrapolar a COVID-19, las consecuencias virales sobre el feto durante el embarazo pueden ser estimadas. Los efectos adversos maternos en mujeres con síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) incluyeron abortos espontáneos, síndrome de dificultad respiratoria, coagulopatía intravascular diseminada, insuficiencia renal, neumonía bacteriana secundaria, parto prematuro y sepsis.

El síndrome de dificultad respiratoria neonatal que requiere surfactante (un bebé que luego desarrolló displasia broncopulmonar), perforación del yeyuno intestinal y enterocolitis necrotizante con perforación del íleo se han descrito en bebés de madres con SARS y MERS. Las mujeres embarazadas tienen más probabilidades de tener complicaciones graves por SARS y MERS y tienen más probabilidades de morir.

Solo hay dos pequeñas series de 18 mujeres embarazadas con COVID-19. La neumonía materna, el sufrimiento fetal intrauterino y los nacimientos prematuros se informaron en estas series. Es importante notar que todas las madres fueron infectadas en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, aún no se han publicado datos sobre COVID-19 en la concepción y las etapas iniciales del embarazo en la literatura médica.

En la actualidad, nuestra recomendación es evitar el embarazo en mujeres con EM. En caso de que conciban, la atención prenatal regular y la observación posnatal son cruciales. Las mujeres con EM que quedan embarazadas mientras toman DMD que disminuyen los linfocitos requieren más atención.

### **MANEJO DE RECAÍDAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE CON Y SIN INFECCIÓN POR COVID-19**

La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (MSIF) ha recomendado que los pacientes con EM, deben tener aislamiento social y cuando sea posible utilizar alternativas a las citas médicas rutinarias como telemedicina o llamadas telefónicas. En tal virtud la pregunta que surge sería: ¿Qué tratamiento recomendaríamos si un paciente con EM sin y con infección por coronavirus (COVID-19) desarrolla una recaída?

El primer paso a considerar en los pacientes con EM con y sin infección por COVID-19 es si los nuevos síntomas obedecen a una recaída o pseudo-recaída. Las pseudo-recaídas usualmente se presentan cuando los pacientes desarrollan fiebre o tienen una infección. Los principales síntomas en la infección por COVID-19 son fiebre y tos por lo tanto, en países en donde la infección por COVID-19 es comunitaria y los pacientes con EM desarrollasen pseudo-recaídas y síntomas respiratorios, la infección por COVID-19 debe de ser considerada y estudiada.

### **Recomendaciones en el tratamiento de recaídas en pacientes con EM sin infección por COVID-19**

Un aspecto de gran importancia es que no todas las recaídas requieren tratamiento, usualmente las recaídas son seguidas de una recuperación total o parcial sin tratamiento, por lo tanto, las recaídas leves se deben monitoreadas antes que tratarlas. Sin embargo, el tratamiento farmacológico de las recaídas ayuda a acortar la duración de la discapacidad. Ensayos clínicos con corticosteroides, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmaféresis apoyan el uso de estos fármacos en las recaídas de pacientes con EM.

En relación a los corticoides, dos metanálisis han demostrado que corticoides en altas dosis (metilprednisolona 1 gr IV 3-5 días) acelera la recuperación de las recaídas; es importante



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

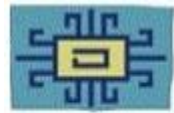
notar que los corticoides pueden ser administrados en el domicilio y no es necesario acudir a un hospital o centro de infusión siendo entonces una opción de tratamiento en aquellos pacientes con EM sin infección por COVID-19 que se encuentran en aislamiento social. Esteroides por vía oral también pueden ser administrados en domicilio. Un ensayo clínico ha demostrado que el 80% de los pacientes con EM que recibieron metilprednisolona por vía oral se recuperaron de la recaída de forma similar al grupo que recibió por vía intravenosa. Finalmente, el gel de ACTH es otra opción de tratamiento domiciliario a considerar, en un estudio doble ciego y comparado con placebo pacientes que recibieron ACTH (40 U 2 veces al día por 7 días seguido 20 U dos veces al día por 4 días y 20 U al día por 3 días) mejoraron a la semana 1 a 3 después de la recaída. En el caso de los pacientes infectados, no se recomienda su uso al inicio de la infección ya que puede incrementar la dificultad pulmonar. Sin embargo cuando el distress respiratorio se hace presente, el corticoide en dosis altas es una opción.

La plasmaféresis ha sido considerada como una terapia de segunda línea para el tratamiento de recaídas en pacientes con EM. Un estudio randomizado en pacientes severamente discapacitados (paraplejía por ejemplo) a pesar del tratamiento con corticoides demostró que después de 14 días de la plasmaféresis hubo una mejoría significativa en el 42% de los casos, siendo esta la única indicación de hospitalización en pacientes con EM sin infección por COVID-19.

### **COMORBILIDADES**

Comorbilidad (CM) es la presencia de cualquier trastorno o enfermedad, adicional a la enfermedad principal, que existe tanto al momento del diagnóstico o durante el curso de esta. La CM puede generar retraso en el diagnóstico, disminuir la calidad de vida y en particular la potencial incertidumbre sobre el curso de la enfermedad y su terapéutica. Si bien la evidencia de una etiología infecciosa como causa de EM es aun controversial, las infecciones virales del tracto respiratorio resultan responsables de la mayoría de exacerbaciones y reactivación en EM. La epidemia Covid-19 plantea particulares retos en las personas con EM, para los que la evidencia disponible aun no permite dar respuestas totalmente cabales. En ese escenario, ¿las CM reconocidas en EM podrían influir sobre el riesgo o el curso de la infección Covid19?.

Según NARCOMS (1) autoregistro norteamericano de pacientes con EM, existe hipercolesterolemia en 37%, HTA en 30%, artritis en 16%, síndrome de intestino irritable en 13%, EPOC en 13%, asma en 12.9% un cuarto son obesos y un tercio refieren sobrepeso, aunque otros estudios muestran resultados distintos. Cuantitativamente un estudio en Escocia, EM vs controles, encontró un OR 2.05 (1.9-2.2) y 2.94 (2.75-3.14) para la presencia de comorbilidad física y psíquica, respectivamente. Una revisión sistemática de 249 artículos señaló que la incidencia de enfermedad isquémica cardiaca es significativamente mayor en EM y calculó una prevalencia de 23.7% para depresión y 21.9% para ansiedad, en pacientes EM. En relación a las causas de muerte en EM, las mas frecuentes fueron enfermedades del SNC y circulatorias, así como una mayor mortalidad en pacientes EM por infecciones y enfermedades respiratorias. Adicionalmente, alguna cohorte ha descrito a las infecciones respiratorias como la mayor causa de muerte en EM. Igualmente, niveles bajos de Vit D se han asociado con incremento de la actividad y discapacidad en EM; así como mayor mortalidad y discapacidad en pacientes fumadores con EM.



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

En relación a Covid-19, más allá de características clínicas y paraclínicas, se señala una mayor severidad en relación con edad avanzada, HTA, enfermedad respiratoria o cardiovascular previas. A lo que se agregan DBM y cáncer incrementando el riesgo de muerte. Esto podría sugerir una sinergia de factores de riesgo y comórbidos compartidos, tanto para EM como para la infección respiratoria, en la que tabaquismo (EM y EPOC), obesidad (EM e hipoventilación), consumo de sal (EM e HTA), deficiencia de Vitamina D (EM y mayor riesgo de infección respiratoria o crisis asmáticas que requieran corticoides), y la frecuencia de enfermedad cardiovascular, podrían generar un mayor impacto de Covid-19 en pacientes con EM. Del mismo modo la CM psíquica podría afectar el enfrentamiento hacia la epidemia y sus medidas de contención, como el distanciamiento social o la cuarentena.

Finalmente, no se conoce aun si el tener EM, per se, resulta en un incremento en el riesgo de adquirir o agravar la infección por Covid-19, mas allá del posible efecto de los medicamentos empleados en el tratamiento, o el deterioro neurológico, por EM, de la respiración o deglución. En ese escenario, las CM reconocidas en EM, mas allá de disparidades en su incidencia y prevalencia, podrían influir tanto sobre el riesgo de adquirir o deteriorar el curso de la infección, generando potencialmente una mayor fragilidad ante el Covid-19. Esto debería llevar a una particular atención y reforzamiento de las medidas de higiene, distanciamiento social y optimización del tratamiento en pacientes con EM, tanto como de sus comorbilidades.

## RECOMENDACIONES SOBRE USO DE DMT EN EM EN COVID-19

	<b>MECANISMO DE ACCION</b>	<b>INICIO</b>	<b>EN TRATAMIENTO</b>	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>
<b>INTERFERONES</b>	Actúan a nivel de citoquinas y disminuye el tráfico de leucocitos a través de la BHE	Iniciar normalmente	Continuar tratamiento normalmente	Monitoreo habitual
<b>ACETATO DE GLATIRAMER</b>	Altera la diferenciación de las células T.	Iniciar normalmente	Continuar tratamiento normalmente	Monitoreo habitual
<b>DIMETILFUMARATO</b>	Actúa a nivel de de Th1 a Th2 protegiendo al SNC del influjo de linfocitos activados	Puede iniciarse el tratamiento con un monitoreo cada 6 meses si el paciente está estable.	No suspender y mantener el tratamiento excepto alguna consideración especial.	Por sobrecarga de los sistemas de salud monitoreo cada 6 meses.
<b>TERIFLUNOMIDE</b>	Inhibe la síntesis de pirimidina disminuyendo la proliferación de leucocitos.	Puede iniciarse el tratamiento con un monitoreo cada 6 meses si el paciente está estable.	No suspender y mantener el tratamiento excepto alguna consideración.	Por sobrecarga de los sistemas de salud monitoreo cada 6 meses.
<b>NATALIZUMAB</b>	Es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas	El NHS acordó modificar los criterios de tratamiento para que NZB pueda prescribirse a pacientes con enfermedad altamente activa.	No modificar la frecuencia ni dosis de su terapia el riesgo de reactivación es mayor que el de una infección viral. Se puede considerar la administración de intervalos prolongados.	Monitoreo habitual cada 3 meses y cada 6 meses niveles JCV.
<b>FINGOLIMOD</b>	Provoca el secuestro leucocitario del ganglio linfático y linfopenia periférica	Se recomienda retrasar su inicio. Tener en cuenta los riesgos y beneficios de iniciar tratamiento	Continúa con las recomendaciones estrictas de la OMS, por el riesgo de rebote de la enfermedad.	Por sobrecarga de los sistemas de salud monitoreo cada 6 meses.
<b>ALEMTUZUMAB</b>	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigida contra la superficie celular, CD52	Se recomienda retrasar su inicio excepto que el caso clínico no permita otra opción	Se recomienda retrasar el 2do ciclo aumentando la brecha entre el primer y segundo año hasta 18 m, considerando evitar el riesgo de reactivación.	Por sobrecarga de los sistemas de salud monitoreo cada 3 meses.

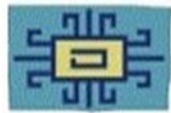
<b>CLADRIBINE</b>	Inducción de la apoptosis del Cd-ATP, con acciones directas e indirectas sobre la síntesis de DNA y la función mitocondrial.	Se recomienda que no inicien tratamiento excepto que el caso clínico no permita otra opción	Si ya ha comenzado el tratamiento, estando inmunosuprimido, el ciclo debe completarse, siguiendo estrictamente las guías de protección de la OMS	Por sobrecarga de los sistemas de salud mantener controles del 2do mes; retrasar monitoreo 6 meses.
<b>OCRELIZUMAB</b>	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 con un efecto primario sobre los linfocitos B CD20	Se aconseja evaluar cuidadosamente sobre la actividad de la enfermedad y el riesgo de complicaciones COVID-19	La opinión de expertos de EM han recomendado retrasar las infusiones de OCZ por el momento hasta que se reduzca el riesgo de infección por coronavirus.	Mantener monitoreo cada 6 meses
<b>SIPONIMOD</b>	Modula al receptor de esfingosina-1-fosfato bloqueando la salida de los linfocitos desde el timo y órganos linfoides periféricos	El balance del riesgo-beneficio de iniciar siponimod en pacientes con esclerosis múltiple activa, debiera ser evaluado de forma individual	La recomendación actual sería el de no suspender el tratamiento con siponimod, principalmente por el riesgo de rebote de la EM	Por sobrecarga de los sistemas de salud monitoreo cada 6 meses.
<b>OFATUMUMAB</b>	Su mecanismo de acción es mediado al amino terminal de la proteína CD20 en la superficie de los linfocitos B	Similar a los otros anticuerpos anti CD20 en cuanto a retrasar su inicio	Podría continuarse mensualmente y subcutáneas que no depletan completamente los linfocitos B circulantes podría tener un mejor perfil de seguridad frente a infecciones.	Efectos adversos serios reportados en ensayos pivotaes: infecciones en 2.5%. Mantener monitoreo cada 6 meses
<b>RITUXIMAB</b>	Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20	Se aconseja evaluar cuidadosamente sobre el riesgo beneficio de iniciar tratamiento.	En caso de requerir nueva dosis de Rituximab evaluar posibilidad de desplazarla por 2 a 3 meses y evitar que los pacientes asistan a centros asistenciales	La hipogammaglobulinemias descritas en más del 50 % puede asociarse a un aumento en el riesgo de infecciones respiratorias lo que requiere de monitoreo estricto y mediciones de inmunoglobulinas

<b>TRANSPLANTE DE CELULAS MADRE HEMATOPOYETICAS</b>	Es un procedimiento semi-electivo para EM	Tiene el mayor riesgo de infecciones oportunistas, por lo que debe posponerse mientras dure la epidemia.	Evaluar balance del riesgo-beneficio de continuar el tratamiento ya iniciado.	Controlar el cumplimiento estricto de medidas de aislamiento y chequeo de laboratorio.
<b>AZATIOPRINA</b>	Se han descrito varias posibilidades de MoA como la producción de 6-MP que actúa como un antimetabolito de purinas	Pueden iniciar tratamiento, manteniendo los controles habituales.	Se recomienda continuarlo sin modificar su esquema. En caso de requerirse, puede disminuirse la dosis a la mínima recomendada.	Se sugiere mantener el monitoreo habitual.
<b>MITOXANTRONE</b>	Su mecanismo no está totalmente definido considerándose que actúa inhibiendo la síntesis del ADN y ARN.	Evitar inicio de tratamiento de ser posible	Si ya ha recibido su primer ciclo y no puede demorarse el segundo ciclo, el mismo puede completarse recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS.	Son frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior y en algunos casos sepsis por lo cual algunos de estos síntomas pueden confundirnos. Se recomienda mantener el monitoreo intensivo.
<b>MICOFENOLATO</b>	Ejerce un efecto citostático potente sobre los linfocitos que sobre otras células.	Evitar inicio de tratamiento de ser posible	Si el ya ha recibido su primer ciclo y no puede demorarse el segundo, el mismo puede completarse recomendando seguir estrictamente las guías de protección de la OMS.	Aumento a la susceptibilidad a infecciones oportunistas, fatales o septicémicas. Se recomienda mantener el monitoreo intensivo.



## BIBLIOGRAFIA

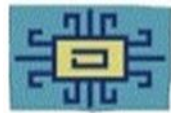
- Advice from the Association of British Neurologists:  
[https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20\\_ABN\\_Guidance\\_on\\_DMTs\\_for\\_MS\\_and\\_COVID19\\_VER\\_SION\\_4\\_April\\_2nd.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20_ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_VER_SION_4_April_2nd.pdf)
- Advice from the Italian MS Society:  
<https://www.aism.it/sites/default/files/ComunicazioneGdSSINSM-Coronavirus.pd>.
- Bar-Or et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018 May 15;90(20):e1805-e1814. doi: 10.1212/WNL.0000000000005516. Epub 2018 Apr 25.
- Barmettler et al. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality with Rituximab and Hypogammaglobulinemia *JAMA Netw Open*. 2018 Nov; 1(7): e184169. Published online 2018 Nov 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4169 PMCID: PMC6324375
- Bassetti, A. Vena, Giacobbe, DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm, *Eur. J. Clin. Invest.* (2020) e13209.
- Baud, D. Qi, X. Nielsen-Saines, K. Musso, D. Pomar, L. Favre, G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020. Published Online. March 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X).
- Behrangi N, et al. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. *Cells*. 2019 Jan 7;8(1). pii: E24. doi:10.3390/cells8010024. Review. PubMed PMID: 30621015; PubMed Central PMCID: PMC6356776.
- Biscayart C, Angeleri P, Lloveras S, Chaves TDSS, Schlagenhauf P, Rodríguez-Morales A. The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): What advice can we give to travellers? – Interim recommendations January 2020, from the Latin-American society for Travel Medicine (SLAMVI). *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jan - Feb; 33:101567.
- Casanova-Estruch B. Comorbilidad en esclerosis múltiple y su abordaje asistencial. *Med Clin (Barc)*2014;143 (Supl 3):13-18.
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; Published online February 12, 2020.
- Clinicaltrials.gov accessed on April 2nd, 2020.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>.
- D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 Mar 20. doi: 10.1002/lt.25756. PubMed PMID: 32196933.
- De La Torre et al. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):833-40.
- Ennio Giulio Favalli, et al., *Autoimmunity Reviews*,  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
- FDA Approval accessed on April 2nd, 2020.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/209884Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209884Orig1s000TOC.cfm)



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

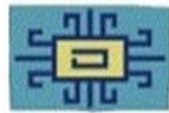
- Fragoso YD, Adoni T, Brooks JBB, Finkelsztejn A, da Gama PD, Grzesiuk AK, Marques VD, Parolin MFK, Sato HK, Varela DL, Vasconcelos CCF. Practical evidence-based recommendations for patients with multiple sclerosis who want to have children. *Neurol Ther.* 2018;7(2):207-232. doi: 10.1007/s40120-018-0110-3.
- French MA, Tjiam MC, Abudulai LN and Fernandez S (2017) Antiviral Functions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Specific IgG Antibodies: Effects of Antiretroviral Therapy and Implications for TherapeuticP, HIV-1 Vaccine Design. *Front. Immunol.* 8:780. doi: 10.3389/fimmu.2017.00780.
- Gavin Giovannoni, et al., Multiple Sclerosis and Related Disorders, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):320–7.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Sep 22;17(11):88. doi: 10.1007/s11910-017-0800-8. Review. PubMed PMID: 28940162.
- H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;0. doi:10.1136/ svn-2020-000382.
- H. Lu, C.W. Stratton, Y.W. Tang, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 401–402.
- Hauser et al. Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: results of the phase 3. *ECTRIMS Online Library* 09/13/19; 279581; 336.
- Hauser SL et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28002679.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–88.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo- controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66(4):460–71.
- <http://sah.org.ar/n25.asp>.
- [https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20 ABN Guidance on DMTs for MS and COVID19 VER SION 4 April 2nd.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20%20ABN%20Guidance%20on%20DMTs%20for%20MS%20and%20COVID19%20VERSION%204%20April%202nd.pdf).
- <https://www.astct.org/viewdocument/astct-interim-patient-guidelines-ma?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments>



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

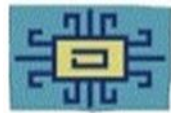
- <https://www.ebmt.org/sites/default/files/202003/EBMT%20COVID19%20guidelines%20v.4.3%20%282020-03-23%29.pdf>.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.
- Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (Lond. Engl.)* 2020, 395, 497–506.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations. A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(11):881-890.
- Kappos L et al. EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet.* 2018 Nov 17;392(10160):2170. PubMed PMID: 29576505.
- Kornek B. An update on the use of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9:675–84.
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG.* 2004; 111:771-774.
- Lemery, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: Ofatumumab for the Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Refractory to Fludarabine and Alemtuzumab JDOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0570 Published September 2010.
- Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:394.
- Lundy SK, Wu Q, Wang Q, et al. Dimethyl fumarate treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis influences B-cell subsets. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3: e211.
- Marrie RA, Elliot L, Marriot J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology* 2015 21;85(3):240-7.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Multiple Sclerosis* 2015, 21(3):263-281.
- Marrodan, M, Alessandro, L, Farez, M. F., Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2019 ,135245851882394.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017:356 i6583. Published 15 February 2017.
- Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2015; 37:2366–80.
- Montalban et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A,



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimswb.org](http://www.lactrimswb.org)

- Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28002688.
- Murtonen A, Kurki S, Hänninen K, et al. (2018). Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2018, 19: 109–114. doi:10.1016/j.msdis.2018.09.007.
- Neurology Apr 2020, 10.1212/WNL.0000000000009507; DOI: Moss B, Rensel M, Hersh C. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2019, 14: 999–10177.
- Ng PC, Leung CW, Chiu WK, Wong SF, Hon EK. SARS in newborns and children. *Biol Neonate*. 2004; 85:293-298.
- Novi G, Ivaldi F, Sbragia E, Mikulska M, Pesce G, Inglese M, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A. Ocrelizumab does not impair B- and T-cell responses to primary VZV infection in a patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 25;7(3). pii: e695. doi: 10.1212/NXI.0000000000000695. Print 2020 May. PubMed PMID: 32098867; PubMed Central PMCID: PMC7051194.
- 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: Marzo, 2020.
- Radaelli et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. *Mult Scler* 2016 Apr;22(4):511-9.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. [E-pub] doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
- REFERENCES
- Robertson CA, Lowther SA, Birch T, et al. SARS and pregnancy: a case report. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:345-348.
- Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Feb 29:101613. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613. [Epub ahead of print].
- Rodríguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Feb 29:101613. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101613. [Epub ahead of print]
- S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al., Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak, *Int. J. Infect. Dis.: IJID : Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 92 (2020) 214–217.
- S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S.S. Musa, G. Yang, W. Wang, et al., Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak, *Int. J. Infect. Dis.: IJID : Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 92 (2020) 214–217



**LACTRIMS**  
LATIN AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT  
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Bjorck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074–81.
- Sellebjerg, et al. Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Relapsing and Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00704-w>.
- Shek CC, Ng PC, Fung GP, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics*. 2003;112: e254.
- Simpson R, Mc Lean G, Guthrie B et al. Physical and mental health comorbidity is common in people with multiple sclerosis:nationally representative cross-sectional population database analysis *BMC neurology* 2014, 14:128
- Sorensen, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014 Feb 18;82(7):573-81. doi: 10.1212/WNL.000000000000125. Epub 2014 Jan 226.
- Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD. SARS during pregnancy, United States. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:1689-1690.
- Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C, Evershed J, Manfrini M, McNamara J, Bar-Or A. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis. Poster presented at the 2018 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, May 30 - Jun 2, 2018, Nashville, TN, USA.
- Tallantyre et al. Secondary antibody deficiency: a complication of anti-CD20 therapy for neuroinflammation. *J Neurol*. 2018; 265(5): 1115–1122. Published online 2018 Mar 6. doi: 10.1007/s00415-018-8812-0. Correction in: *J Neurol*. 2018; 265(5): 1123. PMID: PMC5937879.
- W. Guan China Medical Treatment Expert Group for Covid-19; *NEJM*, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Wallace Brownlee, Dennis Bourdette, Simon Broadley, Joep Killestein, Olga Ciccarelli
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:292-297.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 75. April 4<sup>th</sup>, 2020. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200404-sitrep-75-covid-19.pdf?sfvrsn=99251b2b_2).
- Xiaowei Li, et al; *Journal of Pharmaceutical Analysis Journal Pre-proof*; Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; S1201-9712(20)30136.
- Yudin MH, Steele DM, Sgro MD, Read SE, Kopplin P, Gough KA. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005; 105:124-127.
- *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):170-172. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.004. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus].
- Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020.
-



[www.lactrimsweb.org](http://www.lactrimsweb.org)

- Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, Chen Z, Chen G. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17. doi: 10.1111/ajt.15869. PubMed PMID: 32181990.