



ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Elaborado por:
Grupo de especialistas Multidisciplinario



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**GUIA DE PRÁCTICA CLÍNICA
BASADA EN EVIDENCIA
(GPC-BE) No. 98
“ESCLEROSIS MÚLTIPLE”**

**INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
SUBGERENCIA DE PRESTACIONES EN SALUD
COMISIÓN CENTRAL DE ELABORACIÓN GPC-BE**

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica
Basadas en Evidencia (GPC-BE)
GPC-BE 98 “ESCLEROSIS MÚLTIPLE”
Edición 2017; págs. 230
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud - IGSS
Providencia No. 13190 de fecha 04 de Diciembre 2017

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión Central de Elaboración de
Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2017

Derechos reservados-IGSS-2017

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro, a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

GERENCIA

Doctor Vidal Heriberto Herrera Herrera
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

AGRADECIMIENTOS

Grupo de desarrollo

Dr. Alejandro José Díaz Jimenez

Neurólogo

Unidad de Consulta Externa de Enfermedades

Dra. Ligia Ibeth Portillo Rivera

Neuróloga

Hospital General de Enfermedades

Dra. Karina Maribel Rodríguez Vásquez

Fisiatra

Hospital de Rehabilitación

Licda. Aura Pamela Hernández Solís

Psicóloga

Unidad de Consulta Externa de Enfermedades

Dr. Jency Octavio Monterroso Monzón

Psiquiatra

Centro de Atención Integral de Salud Mental

Dr. Dennis Cuevas

Pediatra / Psiquiatra

Centro de Atención Integral de Salud Mental

Dr. Carlos Martínez

Neurólogo

Hospital de Rehabilitación

COMISIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA

Msc. Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales
Jefe del Departamento de Medicina Preventiva
Departamento de Medicina Preventiva

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade
Coordinador
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes
Médico Supervisor
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Leiser Marco Tulio Mazariegos Contreras
Comisión Central de Desarrollo de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. Valeria Rodríguez Cárcamo
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Dra. María Eugenia Cabrera Escobar
Comisión de GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta Guía, tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

PRÓLOGO

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL IGSS

¿En qué consiste la Medicina Basada en Evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

El Nivel de Evidencia Clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación.

(Tabla No. 1)

Tabla No. 1 Niveles de Evidencia:

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja Calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los Grados de Recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **Nivel de Evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla No. 2)

Tabla No.2 Significado de los Grados de Recomendación

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de Buena Práctica clínica sobre el cual el Grupo de Desarrollo acuerda.

Las **GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **Nivel de Evidencia**^{1a} (en números y letras minúsculas, sobre la base de la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **Grado de Recomendación**

A

de buena práctica clínica, que se anota en el lado derecho del texto ^A (siempre en letras mayúsculas sobre la base de la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las Guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

La **GUÍA DE BOLSILLO** es una parte de la guía, que resume lo más relevante de la entidad con relación a 4 aspectos: 1. La definición de la entidad, 2. Cómo se hace el diagnóstico, 3. Terapéutica y 4. Recomendaciones de buenas prácticas clínicas fundamentales, originadas de la mejor evidencia.

En el formato de Guías de Bolsillo desarrolladas en el IGSS, los diversos temas se editan, imprimen y socializan en un ejemplar de pequeño tamaño, con la idea de tenerlo a mano y revisar los temas incluidos en poco tiempo de lectura, para ayudar en la resolución rápida de los problemas que se presentan durante la práctica diaria.

Las Guías de Práctica Clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las Guías de Práctica Clínica Basada en Evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas. En una Guía de Práctica Clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el que poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión Central Para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, siendo así mismo aplicable, práctica y de fácil estudio.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo esta Guía, con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble Institución.

Comisión Central para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas
Estrategia de búsqueda
Población diana
Usuarios

4. CONTENIDO

5. ANEXOS

6. GLOSARIO

7. ABREVIATURAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. INTRODUCCIÓN

Esclerosis múltiple es una de las enfermedades autoinmunes que con más frecuencia atacan el sistema nervioso central, siendo la segunda causa de discapacidad neurológica en la población adulta joven. Aún cuando los países de mayor prevalencia se encuentran en Norte América y Europa, parece que cada vez es más frecuente en nuestra región.

Así mismo, los conocimientos relacionados con la fisiopatología, herramientas diagnósticas, criterios de diagnóstico, tratamientos de fondo, valoración clínica de seguimiento, efectos secundarios de los tratamientos, tratamiento sintomático, afección de funciones cognitivas, entre otros aspectos de la EM han evolucionado rápidamente sobre todo en los últimos 10 años. Obligando a una actualización constante del clínico que se encarga de la atención de los pacientes con EM con el fin de poder brindar la atención de mejor calidad posible.

Esta guía de práctica clínica basada en evidencia se ha desarrollado luego de una exhaustiva búsqueda de literatura actualizada, con el fin de brindar información útil para un amplio grupo de profesionales de la salud. Empezando con el médico general o médico internista que, muy probablemente, deba reconocer en primer lugar la posibilidad de que un

paciente curse con EM, hasta el especialista en neurología que deberá enfrentarse a complicadas decisiones terapéuticas en la práctica diaria, e incluyendo también a profesionales en fisioterapia y salud mental con el fin de dar al paciente un abordaje multidisciplinario.

Se abordarán temas relacionados con el diagnóstico de EM y su clasificación, describiendo luego las ayudas diagnósticas adecuadas y su interpretación, para llegar a la identificación del paciente con EM con alto o bajo riesgo de acumulación rápida de discapacidad, de donde partiremos para poder definir el mejor tratamiento de fondo para cada paciente. Seguiremos dando información de cómo monitorizar tanto en cuanto a eficacia como, al uso seguro de los fármacos que se indican en EM, para así desembocar en recomendaciones para los casos en los que se requerirá de la modificación de la terapéutica de fondo. Más adelante el lector encontrará información acerca del tratamiento sintomático, valoración cognitiva y rehabilitativa, así como ejercicios recomendados para la rehabilitación física del paciente con EM.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Brindar recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple que son atendidos en los servicios del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Mostrar los criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de un paciente sospecho de cursar con Esclerosis Múltiple
- Recomendar el uso apropiado de las ayudas diagnósticas en casos sospechosos de Esclerosis Múltiple
- Revisar los diferentes tratamientos de fondo aprobados para el uso en pacientes con Esclerosis Múltiple existentes hasta la fecha de finalizada la revisión
- Describir las características que perfilan al paciente con esclerosis múltiple en relación con el tratamiento de fondo individualizado
- Definir las variables clínicas y de ayudas diagnósticas que aseguran un adecuado seguimiento de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple.
- Presentar las opciones existentes para el manejo sintomático del paciente con esclerosis múltiple

3. METODOLOGÍA:

Definición de preguntas:

DIAGNÓSTICO E HISTORIA NATURAL DE EM

- ¿Cuál es la edad y sexo más frecuentemente afectado por EM?
- ¿Cuáles son las características de un Síndrome Clínico aislado típico de EM?
- ¿Cuáles son los criterios clínicos para hacer diagnóstico de EM?
- ¿Cuáles son las pruebas de laboratorio que deben realizarse en casos sospechosos de EM?
- ¿Cuál es el protocolo de Resonancia Magnética recomendado cuando se sospecha de EM?
- ¿Cuáles son los criterios de RMN que apoyan el diagnóstico de EM?
- ¿En cuadros sugestivos de EM cuando se recomienda realizar análisis de LCR?
- ¿Los hallazgos de los potenciales evocados en sus diferentes modalidades permiten apoyar el diagnóstico de EM?
- ¿Cuál es la utilidad del OCT de nervio óptico en el manejo de la EM?
- ¿En qué casos debe realizarse un estudio de antiacuaporina 4 para diferenciar Neuromielitis Óptica de EM?
- ¿En qué casos sospechosos de EM debe realizarse RMN dorsal y/o cervical?
- ¿El diagnóstico de EM debiera verse acompañado por educación in situ acerca de enfermedad y terapéutica para

disminuir el impacto negativo de la notificación del diagnóstico?

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

- ¿En pacientes con Síndrome Clínico Aislado existe un balance de riesgo/beneficio favorable para iniciar fármacos modificadores de enfermedad (FME)?
- ¿Cuáles son los FME que podrían usarse en casos de Síndrome Clínico Aislado?
- ¿En casos de EM confirmada existen factores clínicos y para clínicos que sugieran mal pronóstico desde la presentación inicial?
- ¿Según las características pronosticas cuales son los FME sugeridos?
- ¿Cuáles son los efectos de los diferentes Interferon beta sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Acetato de glatiramer sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Fingolimod sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Natalizumab sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Dimetilfumarato sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Teriflunomida sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Alemtuzumab sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de Mitoxantrona sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de los anticuerpos monoclonales anti CD20 sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de azatioprina sobre la EM?
- ¿Cuáles son los efectos de cladribine sobre la EM?

- ¿Cuáles son los efectos del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas sobre la EM?

SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

- Que variables clínicas han mostrado valor para detectar actividad de la EM
- Con qué frecuencia se recomienda evaluarlas
- Con qué frecuencia se recomienda las citas de seguimiento de los pacientes con EM activa e inactiva
- Que combinación de variables debe tomarse para definir fallo terapéutico
- Que fármacos se recomiendan en presencia de fallo terapéutico de interferón beta
- Que fármacos se recomiendan en presencia de fallo terapéutico de Fingolimod
- Que fármacos se recomiendan en presencia de fallo terapéutico de Natalizumab
- Que fármacos se recomiendan en presencia de fallo terapéutico de Teriflunomida o Dimetilfumarato.
- Que fármacos se recomiendan en presencia de fallo terapéutico de Alemtuzumab
- Existe indicación de suspender el tratamiento con FME en pacientes con diagnóstico de EM
- Cuál debe ser la conducta terapéutica en presencia de deseo gestacional, embarazo y lactancia
- Qué criterios clínicos definen la discapacidad laboral en pacientes con EM
- Qué parámetros deben registrarse en las evaluaciones de seguimiento de los pacientes con EM

TRATAMIENTO DE BROTE

- ¿Cuál es la definición clínica de brote:?
- ¿Que características debe tener un brote para ser tratado con terapia intravenosa?
- ¿Cuál es el efecto del uso de Metilprednisolona, Inmunoglobulina Humana, Plasmaferésis en el tratamiento de brotes de EM ?
- ¿En qué casos está indicado el tratamiento rehabilitador multidisciplinario luego de un brote de EM ?
- ¿Que estudios para clínicos se recomienda realizar en presencia de un brote de EM?

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo de la fatiga?
- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo del dolor de pacientes con EM ?
- ¿Que tratamiento se recomienda para el manejo de espasticidad ?
- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo de disfagia?
- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo de vejiga neurógena ?
- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo de disfunción cognitiva ?
- ¿Qué tratamiento se recomienda para el manejo de disfunción sexual ?

EVALUACION COGNITIVA

- ¿Existe beneficio en realizar la evaluación cognitiva en pacientes con EM ?
- ¿En qué momentos debe realizarse la evaluación cognitiva?
- ¿Cuáles son las áreas cognitivas que se afectan y deben evaluarse en EM ?
- ¿Que pruebas son factibles para la evaluación neurosicológica del paciente con EM dentro del IGSS ?
- ¿Existe beneficio del uso de técnicas de rehabilitación cognitiva ?
- ¿Cuáles son los objetivos de la rehabilitación cognitiva?

TRATAMIENTO REHABILITADOR

- ¿Cuál es el tratamiento rehabilitador en etapa temprana?
- ¿Cuál es el tratamiento en prevención primaria?
- ¿Cuál es el tratamiento en discapacidad secundaria?
- ¿Cuál es el tratamiento de discapacidad compleja?
- ¿Cuál es el abordaje integral adecuado (equipo multidisciplinario, familia, trabajo) ?

TRATAMIENTO PSIQUIATRICO

- ¿Cuál es el abordaje inicial de la evaluación psiquiátrica de los pacientes con EM ?
- ¿Cuáles son los procesos patológicos psiquiátricos a resolver en pacientes con EM ?
- ¿Cuáles son los diagnósticos psiquiátricos frecuentes en EM?

- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico y no farmacológico de las patologías psiquiátricas de los pacientes con EM?

Estrategias de Búsqueda:

La búsqueda se realizó entre los años 2015 y 2017 en los sitios electrónicos de Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>). Con las palabras clave en inglés relacionadas con cada una de las preguntas PICO descritas.

También se activó alertas en las principales revistas indexadas de neurología en idioma inglés como por ejemplo, Multiple Sclerosis Journal, Neurology, JAMA Neurology, The Lancet, The Lancet Neurology, Multiple Sclerosis and Related Disorders, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.

Población Diana:

Todos los pacientes adultos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple derechohabientes que acuden a solicitar servicio médico a las distintas unidades del IGSS por medio de los servicios creados para prestar atención en salud.

Usuarios de la Guía:

Médicos Generales, Médicos Residentes, Médicos Internistas, Especialistas en Neurología, Fisiatras, Psiquiatras y Psicólogos. Médicos de los servicios de emergencia y consulta externa, y personal paramédico perteneciente al IGSS y de otras instituciones que prestan atención médica.

Fechas de elaboración, revisión y año de publicación de esta guía:

Elaboración: Junio 2015 a Noviembre 2017

Publicación año 2018

4. CONTENIDO

DEFINICIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) se define como una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria, con afectación de los mecanismos de remielinización que afecta a todo el sistema nervioso central (SNC).

v

5

No existe un patrón de presentación clínica idéntico para todos los pacientes. La mejor característica para definirla es su variabilidad y que debe cumplir con 2 criterios fundamentales: diseminación en tiempo y en espacio. (Compston & Coles, 2008)

DIAGNÓSTICO E HISTORIA NATURAL DE EM

La historia natural de la enfermedad inicia en promedio entre los 25 a 35 años de edad, presentándose más frecuentemente en mujeres que en hombres (proporción de 2-3 a 1) y manifestándose clínicamente según la región del SNC afectada por la lesión causada por la EM. Esta primera manifestación clínica recibe el nombre de Síndrome Clínico Aislado (CIS, por sus siglas en inglés). (David H. Miller, Chard, & Ciccarelli, 2012) Si bien es cierto se ha realizado diagnósticos de EM en pacientes tan jóvenes como 11 años, o en algunos mayores de 55 años de edad, en estas edades debemos sospechar de otras entidades patológicas.

2b

En ausencia de tratamiento el paciente se recuperará en un grado variable luego de la manifestación clínica inicial, algunos pacientes logrando la recuperación total y otros quedando con alguna secuela neurológica.

Esto va seguido de un tiempo con evolución silente de la enfermedad hasta que vuelve a darse una nueva manifestación clínica que puede localizarse en el mismo o en un diferente sitio anatómico y de tal cuenta las manifestaciones clínicas podrán ser muy diferentes a la presentación inicial. Este segundo evento y los subsiguientes se denominan Brote o Recaída de EM. En promedio se considera que los pacientes presentarán de 1 a 2 recaídas por año en ausencia de tratamiento; sin embargo, el rango de variabilidad de este aspecto es muy amplio, existiendo pacientes que pueden llegar a tener 3 a 4 recaídas en un mismo año y otros que pasarán más de 10 años sin una nueva manifestación clínica evidente. Con el tiempo hasta un 65% de los pacientes sin tratamiento pueden llegar a entrar en una fase progresiva de la enfermedad donde la frecuencia de las recaídas disminuye, pero aun así se va acumulando gradualmente una mayor discapacidad en el paciente.

Las mayores series de pacientes estudiadas coinciden en que la etapa progresiva de la enfermedad suele iniciar alrededor de los 40 años de edad.

Por otro lado, puede ser el caso que el paciente inicie su enfermedad en una forma progresiva con muy pocas o ninguna recaída al inicio de la misma, esto sucede en alrededor del 15 a 20% de los pacientes. (Scalfari et al., 2010)(D. Miller, Barkhof, Montalban, Thompson, & Filippi, 2005b) (Hirst et al., 2008)

2a El advenimiento de terapias modificadoras de la enfermedad trae la oportunidad a los pacientes de reducir la frecuencia de las recaídas y prolongar el tiempo para la aparición de las fases progresivas de la enfermedad. (Jokubaitis, Spelman, Kalincik, & al, 2015)

SÍNDROME CLÍNICO AISLADO SUGESTIVO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

5 Se describe como un primer episodio clínico, de duración mayor a 24 horas, con características sugestivas de EM. El CIS puede ser monofocal o multifocal; y típicamente involucra nervio óptico, cerebelo/mesencéfalo, médula espinal y con menor frecuencia alguno de los hemisferios cerebrales. (Compston & Coles, 2008; D. Miller et al., 2005b; David H. Miller et al., 2012)

Tabla No. 1 CIS Típicos de EM

NERVIO OPTICO
Afección mono ocular Dolor leve al movimiento ocular Agudeza visual disminuida y reducción de la visión en color Disco normal o con leve edema La mejoría inicia dentro de las 3 semanas siguientes del ataque Defecto pupilar aferente
MESENCÉFALO O CEREBELO
Oftalmoplejía internuclear bilateral Ataxia y nistagmus evocado por la mirada Parálisis del sexto par craneal Fenómenos paroxísticos (neuralgia del trigémino, menos frecuente disartria, ataxia, parestesias, crisis tónicas, dolor, prurito, diplopía, acinesia) Signos multifocales (pérdida sensorial facial, vértigo)
MÉDULA ESPINAL
Mielitis incompleta Síndrome de Lhermitte´s Síntomas esfinterianos Debilidad asimétrica de extremidades Mano desaferentada (hemihipoestesia) Regresión al estado basal entre 4 horas y 21 días
HEMISFERIO CEREBRAL
Hemiparesia Trastorno hemisensorial

2b El curso de la EM posterior a un episodio de CIS, es variable. Después de 15 a 20 años, 1/3 de los pacientes tendrán una mínima o ninguna discapacidad y más de la mitad habrá desarrollado Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva (EMSP). (Compston & Coles, 2008; D. Miller, Barkhof, Montalban, Thompson, & Filippi, 2005a; Scalfari et al., 2010)

LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM) EN EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO

El valor de la IRM en la manifestación clínica inicial radica en predecir el riesgo de conversión a Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida (EMCD, valorar posibles diagnósticos diferenciales y acercar al clínico a definir de si se trata de una EM altamente activa.

2b

La presencia de 10 ó más lesiones en RM predice la conversión de un CIS a EMCD con una sensibilidad superior al 80%. Las lesiones infratentoriales y las captantes de gadolinio, predicen mejor la conversión de CIS para desarrollar un nuevo brote. (D. Miller et al., 2005b; Odenthal & Coulthard, 2015; Mar Tintore et al., 2015

2b

En cuanto al valor pronóstico de la RM, se ha correlacionado la acumulación de lesiones hiperintensas en T2, y el cambio en número y volumen de nuevas lesiones en los 5 primeros años de evolución, con el desarrollo de discapacidad a los 10 años. (Fahrbach et al., 2013; Fisniku et al., 2008; Maghzi et al., 2014; Patti et al., 2015

5

En los casos de CIS, una IRM normal no excluye el riesgo de padecer EM. Hasta un 20% de estos casos, presentará un segundo brote en los siguientes años. (David H. Miller et al., 2012

En los casos en que el primer evento desde punto de vista clínico y radiológico es sugestivo de EM, pero no cumple criterios de McDonald 2010, tiene uso la realización de IRM de seguimiento. El intervalo óptimo para la realización de un

nuevo estudio no está consensuado; sin embargo, el equipo de MAGNIMS recomienda su realización entre 3 a 6 meses del primer evento. (Rovira et al., 2015)

En casos de EM hasta un 80% desarrolla nuevas lesiones en T2 y 62% presentan nuevas lesiones captantes de gadolinio, en ausencia de tratamiento a los 3 meses. (Pestalozza F, 2005) Y en casos en los que el segundo estudio no evidencia nuevas lesiones y la sospecha clínica es alta se recomienda un tercer estudio a los 6 a 12 meses después. Generalmente, el estudio a repetir será la IRM cerebral, ya que repetir los estudios de IRM medular agrega poco al proceso diagnóstico. (Rovira A, 2015)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y RADIOLÓGICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

5

Los criterios diagnósticos que se utilizan en la actualidad para EM son las modificaciones de los Criterios de McDonald realizadas en 2010. Incluyen la valoración de criterios clínicos y paraclínicos, enfatizando la necesidad de demostrar diseminación en tiempo y espacio, así como descartar otros diagnósticos alternativos. (Polman et al., 2011)

Los criterios de Mc Donald 2010 (ver cuadro No.2, deben ser aplicados cuando los pacientes han experimentado un típico **Síndrome Clínico Aislado** sugestivo de EM, o bien, en presencia de condiciones neurológicas insidiosas y progresivas, sugestivas de Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP y hallazgos de IRM compatibles con

características de EM. O cuando se sospecha de una enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC. (Polman et al., 2011)

Debe haberse hecho una evaluación cuidadosa que descarte otras potenciales causas del cuadro clínico. (D H Miller et al., 2008; Polman et al., 2011)

5 **Tabla No. 2**
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MCDONALD 2010 (Polman et al., 2011)

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES REQUERIDOS PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un brote en el pasado.	Ninguno.
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio (*) demostrada por IRM o presencia de un nuevo brote en una topografía distinta
Un brote; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en el tiempo (**) demostrada por IRM o un nuevo brote
Un brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio (*) o un nuevo brote en topografía distinta y diseminación en el tiempo (**) demostrada por RM, o un nuevo brote

<p>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EMPP</p>	<p>Cumplir 2 de los 3 criterios de diagnóstico de EMPP. Los cuales son: presencia de una o más lesiones en T2, en al menos un área característica de EM (excluyendo médula espinal) (*). Presencia de dos o más lesiones en T2 en la médula espinal. Evidencia de bandas oligoclonales, y/o aumento del índice IgG en el LCR.</p> <p>Un año de progresión de la enfermedad (retrospectivamente o prospectivamente determinado)</p>
--	--

(*) Demostración de diseminación en espacio - Mc Donald 2010. Demostración de 1 o más lesiones en T2, en al menos 2 de 4 localizaciones características de EM: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal. El enriquecimiento con gadolinio no es requerido para determinación de: diseminación en espacio. Si la persona tiene un síndrome de médula espinal o mesencéfalo: las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios y no contribuyen al conteo de lesiones.

() Demostración de diseminación en tiempo - Mc Donald 2010.** 1) Una lesión nueva en T2 y/o con refuerzo con administración de gadolinio en el seguimiento por IRM, con referencia a los estudios basales, independiente del momento en que se realizó la RM basal. 2) Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que refuerzan con la administración de gadolinio y lesiones asintomáticas que no lo hacen, en un estudio realizado en cualquier momento.

El requisito importante es que no debe haber ninguna explicación mejor que EM para los hallazgos clínicos y de laboratorio. Otros posibles diagnósticos deberían ser considerados y excluidos.

Los criterios de Mc Donald pueden ser aplicados en niños mayores de 11 años, siempre y cuando no hayan desarrollado síntomas de Encefalomiелitis Aguda Diseminada. También

pueden ser aplicados en pacientes con ascendencia asiática y latinoamericana, si a ellos se les ha descartado Neuromielitis Óptica (NMO) o desórdenes del espectro de NMO (NMOSD, por sus siglas en inglés). (Polman et al., 2011)

Existen también criterios establecido para el diagnóstico de la forma Primaria Progresiva de la EM, los que se pueden revisar en el cuadro No.3 (Polman et al., 2011)

Tabla No. 3

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EM PROGRESIVA DESDE EL INICIO

Debe tener al menos 1 año de progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectivamente)
Más 2 de los 3 criterios siguientes:
A. Evidencia de Diseminación en espacio en el cerebro basado en 1 o más lesiones en secuencias T2 de RM en al menos 1 área característica de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial)
B. Evidencia de Diseminación en espacio en la médula espinal basado en 2 o más lesiones en secuencias T2 de RM
C. LCR positivo (presencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado)

Dada la alta importancia que ha cobrado la técnica de Resonancia Magnética para el diagnóstico temprano de la EM hay que hacer énfasis en el conocimiento de los criterios de resonancia magnética de Barkhof para el diagnóstico de EM (cuadro No.4). Y saber que otras enfermedades pueden cumplir los criterios de Barkhof, por ejemplo, las vasculitis que afectan el SNC, por lo que es relevante tener algunas nociones en cuanto a cómo realizar el diagnóstico diferencial. En este sentido, algunas características pueden ayudar en general a diferenciar las lesiones de origen vascular de las relacionadas con EM como se menciona en el cuadro No.5, y el hallazgo de lesiones a nivel medular también hace menos probable la etiología vascular. (Medrano S, 2012)

Tabla No. 4

CRITERIOS PARA DISEMINACIÓN EN ESPACIO POR RM

La presencia de DIS puede demostrarse con 1 o más lesiones en T2 en al menos 2 de las 4 áreas del SNC afectadas de forma típica por la EM
Perivenricular
Yuxtacortical
Infratentorial *
Médula espinal *

* Si se presenta el paciente con un síndrome medular o de tallo cerebral, la lesión sintomática se excluye de los criterios y no contribuye al conteo de lesiones

Tabla No. 5

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES EN IRM CEREBRAL EN SECUENCIA T2

PATRÓN VASCULAR	PATRÓN PERIVASCULAR (EM)
Localización subcortical profunda y NO yuxtacortical	Yuxtacortical
Supratentorial más que Infratentorial	Supra e Infratentorial
Predominio en regiones anteriores	Predominio en regiones posteriores
Periventricular de forma irregular	Periventricular ovoide y perpendicular al mayor eje ventricular
No realce o realce leve con gadolinio	Puede o no haber realce con Gadolinio
Afección de cuerpo calloso puntiforme y central	Dedos de Dawson

Fuente: (Medrano S, 2012). Modificado IGSS 2016.

Una vez realizado el diagnóstico de EM se buscará definir su fenotipo. En orden de buscar una clasificación de la presentación de la EM que fuera práctica y útil en la toma de decisiones respecto de la terapéutica para el paciente Lublin y col. publican en 2014 la siguiente propuesta de clasificación de los fenotipos de EM. (F. D. Lublin et al., 2014)

Tabla No. 6

CLASIFICACIÓN DE LOS FENOTIPOS DE EM

Síndrome clínico aislado	Sin Actividad
	Con Actividad
EM Recurrente Remitente	Sin Actividad
	Con actividad
EM Progresiva (Primaria Progresiva o Secundaria Progresiva)	Con Actividad y con Progresión
	Con Actividad sin Progresión
	Sin Actividad con Progresión
	Sin Actividad sin Progresión

Fuente: (F. D. Lublin et al., 2014). Modificado IGSS 2016.

En esta clasificación la actividad se define en base a variables clínicas y radiológicas, siendo recaídas y nuevas (o con crecimiento) lesiones hiperintensas en secuencias T2 o lesiones con realce tras la administración de gadolinio en la IRM cerebral, respectivamente. Siendo evaluados estos aspectos de forma anual. El término Progresión hace referencia a un aumento de los puntajes de las escalas de medición de la discapacidad, generalmente la EDSS, de forma sostenida por al menos 6 meses. (F. D. Lublin et al., 2014)

2a

Hay que mencionar que en esta clasificación no se cuenta como parte de la EM el Síndrome Radiológico Aislado (RIS, por sus siglas en inglés). Este síndrome se define en aquellos pacientes sanos o con síntomas inespecíficos (ej. cefalea, mareos) y que presentan características radiológicas típicas de EM. Observándose en la IRM cerebral: (Okuda et al., 2014)

1. Lesiones en la sustancia blanca ovoideas, bien circunscritas y homogéneas observadas con o sin compromiso del cuerpo caloso
2. Imágenes hiperintensas en T2 que midan 3 mm o más, y que llenen criterios de Barkhof (al menos 3 de 4) para diseminación en espacio
3. Anomalías que no siguen un patrón vascular definido
4. Las anomalías identificadas en la imagen no explican las manifestaciones clínicas del paciente

Debe revisarse también que el paciente no tenga historia de síntomas clínicos remitentes consistentes con disfunción neurológica transitoria. (Okuda et al., 2014)

Los factores independientes, que parecen ser los que predicen que un paciente con RIS evolucione a un primer síntoma clínico son:

- Edad menor de 37 años
- Sexo masculino
- Compromiso de la médula espinal.

El riesgo aumenta si varios de estos factores se hallan presentes. (Okuda et al., 2014)

ESTUDIOS DE LABORATORIO ADICIONALES EN CASOS SOSPECHOSOS DE EM

2b

Los estudios de laboratorio en pacientes con sospecha clínica de esclerosis múltiple irán dirigidos a descartar otras posibles causas de los hallazgos encontrados en el paciente. Deben considerarse según lo encontrado en historia clínica y examen físico. No se recomienda un grupo de estudios de rutina. Hay que saber que hasta 30% de pacientes pueden tener pruebas de laboratorio positivas para otras patologías autoinmunes sin padecerlas. (Negrotto et al., 2015)

5

En la tabla No. 7 se presentan algunos datos clínicos que deben hacer sospechar entidades patológicas diferentes a la EM como causa de la sintomatología y para una profundización en el tema se refiere a (D H Miller et al., 2008)

Tabla No. 7

BANDERAS ROJAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM

DATO CLÍNICO	POSIBLE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Afección pulmonar	Sarcoidosis, granulomatosis linfomatoidea
Hemorragias o microhemorragias	Angiopatía amiloide, Enfermedad de Moya Moya, CADASIL, vasculitis
Realce meníngeo con medio de contraste	Meningitis crónica, vasculitis, sarcoidosis, linfomatosis
Signos extrapiramidales	Enfermedad de Whipple, atrofia de múltiples sistemas, Enfermedad de Wilson
Retinopatía	SUSAC, Encefalopatía mitocondrial, vasculitis
Livedo reticularis	Síndrome antifosfolípido, Lupus Eritematoso sistémico, síndrome de Sneddon
Ulceras en mucosas	Enfermedad de Behcet
Realce con gadolinio simultaneo de todas las lesiones	Vasculitis, linfoma, sarcoidosis
Rash	LES, Linfoma de células T, Enfermedad de Lyme, Enfermedad de Fabry
Predominancia de las lesiones en la unión cortico-subcortical	Infarto embólico, vasculitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva

Fuente: (D H Miller et al., 2008). Modificado IGSS 2016.

PROTOCOLO ESTANDARIZADO PARA IRM CEREBRAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

5

La IRM cerebral tiene un importante papel en el seguimiento de la actividad de la enfermedad en cada paciente, ayudando a definir la respuesta terapéutica. En este sentido se recomienda contar con protocolos estandarizados de los estudios de IRM para que sean comparables en el tiempo de una forma más sencilla y exacta. A continuación, se describe la propuesta hecha por el grupo MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis, por sus siglas en inglés para la estandarización de los protocolos de RM en pacientes con EM. (Rovira et al., 2015

Evaluación basal

Secuencias definitivas:

- Densidad de protones axial y/o T2-FLAIR o T2 axiales
- T2-FLAIR Sagital en 2D o 3D
- T1 axial 2D o 3D con contraste

Secuencias opcionales

- T1 sagital 2D de alta resolución isotrópica o 3D
- Doble inversión con recuperación (*DIR, por sus siglas en inglés*) 2D y/o 3D
- Imágenes axiales de difusión (*DWI, por sus siglas en inglés*)

Evaluaciones de seguimiento

Secuencias definitivas:

- Densidad de protones axial y/o T2-FLAIR o T2 axiales
- T1 axial 2D o 3D con contraste

Secuencias opcionales

- T1 sagital 2D de alta resolución isotrópica o 3D
- Doble inversión con recuperación (*DIR, por sus siglas en inglés*) 2D y/o 3D

PROTOCOLO ESTANDARIZADO PARA IRM ESPINAL

Imágenes sagitales

Secuencias definitivas:

- Eco dual (densidad de protones y T2 convencionales y/o fast spin echo)
- STIR (inversión de recuperación short-tau) como una alternativa
- Imágenes contrastadas en T1 spin-echo (si hay lesiones en T2 presentes)

Secuencias opcionales:

- Recuperación de la inversión en fase sensitiva (como una alternativa a STIR en segmentos cervicales)

Imágenes axiales

Opcionales:

- T2 spin-echo en 2D y/o 3D
- Imágenes contrastadas en T1 spin-echo

ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4

El estudio de bandas oligoclonales en suero y líquido cefalorraquídeo puede ayudarnos a diferenciar cuadros inflamatorios con afección sistémica de aquellos restringidos al sistema nervioso central. El reporte de bandas oligoclonales tipo 2 nos sugiere fuertemente la presencia de un proceso inflamatorio con afección del SNC, hay que mencionar que no es un hallazgo exclusivo de EM ya que puede encontrarse también en enfermedades del espectro de neuromielitis óptica sobre todo durante las recaídas (alrededor de 30% de pacientes con NMO e inclusive en encefalitis por varicela. (Juryńczyk, Craner, & Palace, 2015)(Jarius et al., 2011; Juryńczyk et al., 2015

5

Tabla No. 8 INTERPRETACIÓN DE ESTUDIO DE BANDAS OLIGOCLONALES EN LCR Y SUERO

PATRON	LOCALIZACIÓN DE LAS BANDAS	POSIBLES DIAGNÓSTICOS
Tipo 1	No se observa en LCR ni Suero	Normal
Tipo 2	Se observan en LCR y No se observan en Suero	Esclerosis Múltiple, Neuromielitis óptica
Tipo 3	Algunas bandas están sólo en LCR y otras aparecen en Suero también	EM, Procesos inflamatorios sistémicos con afección del SNC (por ej.: sarcoidosis)
Tipo 4	Bandas en suero y LCR idénticas	Cuadros inflamatorios sistémicos (por ej.: Sx Guillain Barré)
Tipo 5	Bandas Monoclonales en LCR y Suero	Mieloma múltiple o Gammapatía monoclonal de significado incierto

Fuente: (Dobson, Ramagopalan, Davis, & Giovannoni, 2013; Freedman et al., 2005). Modificado IGSS 2016.

En pacientes con sospecha de EMRR, el estudio del líquido cefalorraquídeo no es necesario para la confirmación diagnóstica, según los criterios de McDonald 2010. Cuando sospechamos de EM primariamente progresiva, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo cuando la IRM no cumpla criterios de diseminación en espacio según McDonald 2010. (Polman et al., 2011)

En pacientes con sospecha de EM y manifestaciones clínicas atípicas o radiológicas no diagnósticas, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo que incluya la determinación de bandas oligoclonales y/o el índice de inmunoglobulina G. (Polman et al., 2011)

Debe valorarse también todos los test realizados al LCR: conteo celular, proteínas, glucosa, lactato, etc.

UTILIDAD DE LOS POTENCIALES EVOCADOS EN LA EM

2b

Los hallazgos de los potenciales evocados en sus diferentes modalidades permiten apoyar el diagnóstico de EM.

Los potenciales evocados, se utilizan para valorar la función de las vías nerviosas y existen diferentes modalidades: visuales, auditivos de tronco, somatosensoriales y motores. Proporcionan una medida de la desmielinización que puede orientar para determinar lesiones que no han producido sintomatología, o demostrar afectación en presencia de síntomas vagos. En pacientes con EM, la alteración más

frecuente es el enlentecimiento de la velocidad de conducción. (Kjaer, 1987)

La realización de potenciales evocados no se ha considerado un requisito para la confirmación diagnóstica de EM de acuerdo con los nuevos criterios de McDonald 2010. Su utilidad estaría reservada para objetivar la presencia de una lesión correspondiente a un evento neurológico o brote no demostrable mediante la exploración neurológica ni la IRM. (Grecescu, 2014; Kjaer, 1987)

UTILIDAD DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE NERVIÓ ÓPTICO EN LA EM

2c

La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés es una técnica sencilla, rápida, reproducible y no invasiva, que permite ver *in vivo* las capas de la retina. El funcionamiento de esta, es similar al ecógrafo (ultrasonido, con la diferencia que en lugar de ondas acústicas o ultrasonidos utilizan ondas de luz. Estas se reflejarán en los tejidos en estudio. La OCT permite medir el grosor de las capas de la retina, y los cambios que se producen en ese grosor. (Vidal-Jordana, Sastre-Garriga, & Montalbán, 2012)

Dentro de las capas de la retina, se encuentra la capa de fibras nerviosas (RNFL, *por sus siglas en inglés*, que contiene las fibras amielínicas de los axones de las células ganglionares de la retina. Al estudiar las capas de la retina, la OCT puede utilizarse como marcador secundario de la

degeneración axonal global, que se desarrolla en el sistema nervioso central evidenciado por medio del adelgazamiento de la RNFL. Aunque este adelgazamiento, no es exclusivo de la EM, puede producirse también en otras patologías en que se produzca daño en el nervio óptico y daño axonal. Por ejemplo, en un episodio de neuropatía óptica por glaucoma.

(Vidal-Jordana et al., 2012)

2a

Se ha demostrado que en pacientes con EM, existe adelgazamiento de la RNFL, al compararlo con personas sanas. Este se presenta tanto en ojos afectados de neuritis óptica, como en ojos sanos de pacientes con EM. (Costello et al., 2008; Grecescu, 2014; Petzold et al., 2010)

En estudios longitudinales se ha demostrado que el mayor adelgazamiento de la RNFL, se produce entre los 3 a 6 meses posteriores al episodio de la Neuritis Óptica. También, en ese período de tiempo, de acuerdo al grosor de la RNFL, se puede pronosticar la recuperación visual. Si el grosor en la OCT es menor $75\mu\text{m}$, entre los 3 a 6 meses posteriores, la recuperación visual será menor, signo de mal pronóstico.

(Costello et al., 2008; Kupermith, Anderson, & Kardon, 2013; Petzold et al., 2010)

2b

En EM, posterior a los 6 meses del episodio agudo, existirá adelgazamiento progresivo de la RNFL. Pero este, no será mayor que los ojos no afectados. Esto se debe a que el adelgazamiento posterior dependerá de la evolución de la EM, y no del episodio inflamatorio inicial. (Costello et al., 2008)

2c

Se ha demostrado una relación entre el adelgazamiento de la RNFL y la disminución de la agudeza visual al estudiarla por medio de campimetría, cartilla de Snellen y cartilla de Sloan.

(Vidal-Jordana et al., 2012)

2b

Después del episodio agudo, también se producirá pérdida de células ganglionares, por degeneración retrógrada. En los pacientes que no han tenido neuritis óptica (NO), y en quienes se evidencia este adelgazamiento, no se conoce claramente el mecanismo de producción. Sin embargo, se ha postulado que podría tratarse de un daño primario de la retina, independiente de la desmielinización del nervio óptico. Otro mecanismo postulado es una probable desmielinización “subclínica” del nervio óptico. (Jindahra, Panitha; Petrie, Aviva; Plant, 2009)

No hay estudios que evidencien que la OCT, predice la conversión a EM, a partir de síndrome clínico aislado ni de un primer brote de neuritis óptica. En un estudio de seguimiento, se pudo determinar que los pacientes que presentaron brotes tenían mayor adelgazamiento de la RNFL en los cuadrantes temporales al compararlo con pacientes más estables. Y en los pacientes que recibieron tratamiento inmunomodulador, describieron menor adelgazamiento a los dos años. (Costello et al.,

2008; Vidal-Jordana et al., 2012)

NEUROMIELITIS ÓPTICA COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM

2c

La Neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad idiopática, autoinmune, desmielinizante e inflamatoria del SNC. Afecta los nervios ópticos y la médula espinal en forma simultánea o secuencial. Aproximadamente, 50 a 90% de los pacientes con NMO presentan anticuerpos IgG antiacuaporina 4 (AQP4), 50 % de los pacientes con mielitis longitudinal los presentan, 14% en neuritis óptica aislada y ningún caso en EM “clásica”.

(Juryńczyk et al., 2015; Papadopoulos & Verkman, 2012)

El 60% de los pacientes con NMO presenta lesiones cerebrales en la IRM, de los cuales 8% en sitios con alta expresión de proteínas de canales de AQP4. Estos anticuerpos de inmunoglobulina G anti AQP4 en suero sirven como marcadores específicos de la enfermedad. Los cuales se encuentran escasos en EM. El canal de agua AQP4 predomina en el SNC particularmente en las zonas en íntimo contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), como es el propio tejido ependimario. En casos de un evento de mielitis aislada o neuritis óptica, la presencia de NMO-IgG es altamente predictiva de NMO. (Papadopoulos & Verkman, 2012; Wingerchuk et al., 2015)

Clínicamente, se presenta como ataques de neuritis óptica uni o bilateral, que usualmente preceden a la mielitis. Lo más común es la presentación de ambos episodios secuencialmente y no de forma simultánea. El intervalo entre la presentación de la neuritis y la mielitis puede ser incluso de

años. Dolor ocular con pérdida de la visión, y mielitis con paraplejía o paraparesia, pérdida de la sensibilidad por debajo de la lesión y disfunción vesical son las típicas manifestaciones de la NMO. Cuando la mielitis cervical se extiende hacia el encéfalo, puede originar fallo respiratorio agudo neurogénico, crisis sostenidas de singulto y disfagia lo cual se presenta rara vez en la EM. Otras manifestaciones comunes de desmielinización de la médula espinal que se han visto tanto en NMO como en EM incluyen los espasmos tónicos paroxísticos de las extremidades y tronco, que suelen ser recurrentes, dolorosos y con duración de entre 20 y 45 segundos. También es inespecífico el signo de L'Hermitte, pues éste sólo apunta a una lesión medular cervical. (Jacob et al., 2013; Wingerchuk et al., 2015)

Se recomienda considerar este fenotipo dentro del diagnóstico diferencial de todos los pacientes que presentan características clínicas y de IRM de Neuromielitis Óptica y trastornos del espectro de Neuromielitis Óptica.

Especialmente si:

- 1) La mielopatía está asociada a lesiones en la médula espinal por IRM en más de 3 segmentos espinales y principalmente afecta la parte central de la médula espinal en secciones axiales
- 2) La neuritis óptica es bilateral y severa, está asociada a lesión quiasmática, edema del nervio óptico o un escotoma altitudinal

3) Existe hipo intratable o náuseas/vómitos presentes por más de 2 días con evidencia de lesión medular periacueductal en IRM.

Se deberá realizar Anticuerpos Anti-AQP4 en estos pacientes para diferenciar de NMO y EM.^(Wingerchuk et al., 2015)

Se han actualizado los criterios diagnósticos para NMO recientemente

Tabla 9 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA NMO

Criterios Diagnósticos para NMOSD con IgG anti AQP4

1. Presencia de al menos una característica clínica típica
2. Test positivo para IgG anti AQP4
3. Exclusión de diagnósticos diferenciales

Criterios Diagnósticos para NMOSD con IgG anti AQP4 negativos o indeterminados

1. Presencia de al menos 2 características clínicas típicas como resultado de 1 o varios ataques clínicos y cumpliendo todo lo siguiente:
 - a) Al menos 1 de las características clínicas debe ser neuritis óptica, mielitis aguda longitudinalmente extensa, o síndrome del área postrema
 - b) Diseminación en espacio (2 o más características clínicas típicas)
 - c) Cumplimiento de características radiológicas
2. Test negativo o no disponible para IgG anti AQP4
3. Exclusión de diagnósticos diferenciales

Las Características Clínicas Típicas son:

1. Neuritis óptica
2. Mielitis Aguda
3. Síndrome de área postrema: episodio de singulto o náusea y vómito sin otra explicación
4. Síndrome de tallo cerebral agudo
5. Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico clínico con afección típica en IRM cerebral
6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD

Características Radiológicas adicionales:

1. Neuritis óptica: requiere de IRM cerebral mostrando:
 - a) Hallazgos normales o lesiones de sustancia blanca inespecíficas, o
 - b) Nervio óptico con lesión hiperintensa en secuencia T2 o lesión que realza con gadolinio en secuencia T1 que se extiende por más de la mitad de la longitud del nervio óptico o afecta el quiasma óptico
2. Mielitis Aguda: requiere lesión intramedular en la IRM que se extiende por 3 o más segmentos continuos, o atrofia focal de la médula espinal de 3 o más segmentos de longitud en paciente con historia compatible de mielitis aguda.
3. Síndrome de área postrema: requiere lesiones asociadas en área postrema o médula oblonga dorsal
4. Síndrome de tallo cerebral: requiere asociación de lesiones en áreas periependimales del tallo cerebral

Fuente: (Wingerchuk et al., 2015) Modificado IGSS 2016

INDICACIÓN PARA REALIZACIÓN DE IRM MEDULAR EN CASOS SOSPECHOSOS DE EM

Se recomienda realizarla en pacientes con síntomas espinales al inicio de la enfermedad con el objetivo de determinar la presencia de lesiones silentes y descartar otras enfermedades. No se recomienda de rutina realizar estudios de IRM de médula espinal de seguimiento en pacientes con CIS. (Rovira et al., 2015)

D

Por otro lado, en pacientes con CIS sin síntomas espinales, pero con IRM cerebral no concluyente, puede realizarse un estudio de IRM medular para detectar lesiones silentes e incrementar así la especificidad y sensibilidad del diagnóstico. (Rovira et al., 2015)

En casos de hallazgos de IRM cerebral inespecíficos (ejemplo: lesiones perivasculares, efectos de la edad, hallazgos incidentales relacionados con cefalea crónica o migraña puede ser útil para investigar posibles lesiones espinales, que podrían apoyar el diagnóstico de EM. (Rovira et al., 2015)

2b

Finalmente, en casos de síndrome radiológico aislado la presencia de lesiones medulares ayuda a predecir el riesgo de conversión a EM. Y en casos sospechosos de EM primaria progresiva sirve para descartar otras patologías o completar los criterios diagnósticos. (Okuda et al., 2014; Polman et al., 2011; Rovira et al., 2015)

B

PSICOEDUCACIÓN DEL PACIENTE CON RECIENTE DIAGNÓSTICO DE EM

La mayoría de pacientes afectados, inicia un proceso de ajuste a la nueva situación. Se trata de un periodo de adaptación y aprendizaje importante que abarca desde el impacto de la noticia pasando por diferentes fases de negación, angustia, miedo, ansiedad, dolor, tristeza y aceptación. Para poder afrontar todos los cambios es necesario disponer de la información necesaria, tiempo, apoyo multidisciplinario y poner en marcha estrategias positivas encaminadas a asimilar las dificultades; de forma directa con proactividad y aprendiendo a convivir con ella. Las diferencias en la manera de afrontar la EM dependen del avance de la enfermedad, la accesibilidad a los recursos, del nivel de educación, el entorno social y familiar, la cultura, conocimiento de la enfermedad, valores y preferencias del paciente.

v

Es recomendable la comunicación temprana del diagnóstico de EM para disminuir la ansiedad asociada a la incertidumbre.

Debe promoverse el adecuado acompañamiento del paciente y la familia durante el proceso diagnóstico de la EM.

Los pacientes que se mostraron más satisfechos con la información recibida en el momento del diagnóstico utilizaron mejores estrategias de afrontamiento (planificación y búsqueda de información y menor alteración del estado de ánimo).

TRATAMIENTO

FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FME)

- **TRATAMIENTO DEL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO**

1a

En presencia del primer evento clínico que demuestre factores de riesgo para la conversión a EMCD se han realizado varios estudios clínicos comparando FME versus placebo en los que se ha demostrado un beneficio en alrededor de un 30 a 40% de reducción de riesgo de conversión a EMCD a los 2 años de seguimiento. Así mismo, en los análisis de seguimiento de los estudios pivotales que sirvieron para la aprobación de varios de los FME actuales, en los que en la etapa inicial hubo un grupo tratado con placebo que más tarde se trasladaba al FME se ha observado como este grupo de pacientes no alcanzaban a los que se incluyeron en el grupo activo desde el inicio en términos de prevención de discapacidad y desarrollo de atrofia cerebral. De tal cuenta existe evidencia que apoya el inicio lo más temprano posible de tratamiento con FME en pacientes con un CIS con características que sugieren un riesgo alto de conversión a EMCD. (Bermel et al., 2013)

A

Hasta el momento se encuentra evidencia en base a estudios de fase 3 comparados frente a placebo en cuanto a la capacidad de retrasar la conversión a EMCD de Acetato de Glatiramer, Interferón Beta 1b, Interferón beta

1a IM, Interferón Beta 1a SC, Teriflunomida. El inicio de tratamiento temprano como se ha mencionado tiene el potencial de retrasar la progresión de discapacidad en los pacientes por lo se recomienda que en presencia de un CIS de alto riesgo de conversión a EMCD se inicie tratamiento con alguno de los fármacos mencionados. (Jacobs L, 2000) (Comi G F. M., 2001)(A. E. Miller et al., 2014)(Kappos et al., 2009) (Comi G M. V., 2009)

- **TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE**

- **INTERFERÓN BETA**

El grupo de interferones beta fue el primero en aparecer como fármacos modificadores de la enfermedad. En 1993 se aprobó el uso de Interferón Beta-1b de 8 millones de UI vía subcutánea en días alternos como fármaco modificador de la enfermedad y luego aparecieron otras formulaciones como Interferón Beta-1a de 6 millones de UI intramuscular en forma semanal, Interferón Beta-1a de 12 millones de UI subcutáneo 3 veces por semana. A lo largo de los varios estudios que llevaron a su autorización y los que se han realizado como seguimiento o como parte de los estudios comparativos con las nuevas moléculas desarrolladas para el manejo de EMRR han demostrado una eficacia similar, alrededor de un 30% en términos de disminuir la tasa anualizada de recaídas, en comparación con el placebo. (De Stefano et al., 2012; Ebers et al., 1998; Group, 2012; Jacobs et al., 1996; Martínez & Flores, 2013)

Su mecanismo de acción específico aún no se conoce del todo pero se considera que está en relación con la inducción de citosinas inmunorreguladoras (IL-10, IL-4 y otras), disminución de citosinas pro inflamatorias (IL-17, INF- γ , TNF- α , osteopontina y otras) y modulación en cierto grado del paso a través de la barrera hematoencefálica de células pro inflamatorias. (Castro-Borrero et al., 2012)

1a

Existen pocos estudios comparativos entre los 3 diferentes tipos de interferón beta mencionados en cuanto a eficacia; sin embargo, en los realizados comparando interferones de alta dosis contra el de dosis baja estos han demostrado superioridad en términos de disminución de tasa anualizada de recaídas. (Durelli et al., 2002; Limmroth, Putzki, & Kachuck, 2011; Nikfar, Rahimi, & Abdollahi, 2010; Oliver, Kohli, & Kasper, 2011; Panitch et al., 2005)

Como grupo los interferones beta son considerados seguros en términos de efectos secundarios. Siendo los principales el eritema y dolor a nivel local en el sitio de inyección y la presencia de síndrome pseudogripal (cefalea, escalofríos, fiebre, fatiga, mialgias) que se presenta luego de la administración. (G Giovannoni, Southam, & Waubant, 2012; Martinez & Flores, 2013; Nikfar et al., 2010)

De tal cuenta la recomendación es que su uso es adecuado en el tratamiento de pacientes con EMRR con el objetivo de reducir la tasa de recaídas y la progresión de la discapacidad. (Filippini et al., 2013; Tramacere, Del Giovane, Salanti, Amico, & Filippini, 2015)

A

Ya que la eficacia es similar entre ellos, la elección entre uno u otro dependerá principalmente de factores de

tolerabilidad de cada uno de los fármacos de una forma individualizada en cada paciente. Pudiendo preferirse interferones de alta dosis en aquellos pacientes con características de riesgo leve o moderado para progresión temprana de discapacidad por EM. (Filippini et al., 2013; Tramacere et al., 2015)

El grupo de desarrollo considera que es importante remarcar que las diferentes formulaciones de interferón beta disponibles no son intercambiables entre ellas.

v

o **ACETATO DE GLATIRAMER**

El acetato de glatiramer es un polímero sintetizado a partir de L-alanina, L-glutamato, L- lisina y L-tirosina, que busca simular la estructura de la proteína básica de mielina. Se cree que su principal mecanismo de acción está dado por su capacidad de promover una respuesta de tipo Th2 predominantemente al disminuir las formas autorreactivas de linfocitos, así como bloquear la producción de citocinas pro inflamatorias como IL-1 e IL-17. (Aharoni, 2014)

1a

Existe evidencia que indica que tiene un efecto modesto en disminución de la tasa anualizada de recaídas desde los 12 hasta los 35 meses de seguimiento, también en reducir la cantidad de hospitalizaciones y ciclos de esteroides para exacerbaciones de EM. Sin embargo, ha demostrado sólo tendencia en disminuir la progresión de la enfermedad a largo plazo. Se administra en forma inyectable 20 mg vía SC en frecuencia diaria. En relación con sus efectos

adversos se menciona una sensación de bochorno o acaloramientos, tensión torácica, sudoraciones, palpitaciones y ansiedad. Y los efectos locales en el sitio de la inyección son frecuentes. (Filippini et al., 2013) (La Mantia L, 2010) (Johnson KP, 1995)

1b

En vistas a mejorar la tolerancia recientemente se ha publicado evidencia de la eficacia de la dosis de 40 mg vía SC aplicada 3 veces por semana comparado frente a placebo y contra la dosis usualmente utilizada demostrando tener una eficacia similar. (Wolinsky JS, 2015) (Khan O, 2013)

○ **FINGOLIMOD**

2c

Fingolimod es un modulador del receptor esfingosina 1 fosfato que evita el egreso de los linfocitos, considerados patogénicos, de los ganglios linfáticos y que por su capacidad de penetrar en el sistema nervioso central se considera que podría tener acción también sobre la actividad de microglia y astrocitos a este nivel. (Cohen & Chun, 2011)

En su programa de aprobación incluyo estudios Fase III comparativos frente a placebo y frente a interferón beta-1a de 6 millones UI IM semanal. Demostró eficacia en reducción de la tasa anualizada de recaídas de un 54% y redujo el riesgo de desarrollo de progresión sostenida de discapacidad en 37% frente a placebo. Fue el primer fármaco en demostrar de forma consistente efecto en la

reducción en el desarrollo de pérdida anual de volumen cerebral de alrededor del 30% frente a placebo. (Calabresi et al., 2014; Devonshire et al., 2012; Kappos, O 'connor, et al., 2015; Montalban et al., 2015; Thompson, Ian M, Lucia et al., 2009)

1b

Demostró ser superior a interferón beta 1a IM reduciendo la tasa anualizada de recaídas en un 50% más. Y en la fase de extensión donde el grupo de pacientes en tratamiento inicial con interferón beta iniciaron el uso de fingolimod se observó reducción de un 45% en la tasa de recaídas y mejoría también en el control de actividad de la enfermedad por IRM. (Cohen et al., 2010; Khatri et al., 2011)

2b

Los efectos en términos de tasa de recaídas y actividad de la EM detectada por IRM se han publicado hasta por 7 años, documentándose que más del 60% de los pacientes se mantuvieron libres de recaídas y alrededor del 80% estuvieron libres de actividad de la enfermedad en IRM, manteniendo una tasa anualizada de recaídas de 0.18 en promedio. (Montalban et al., 2015)

1b

En cuanto a seguridad se documentó la reducción de la Frecuencia Cardíaca en un promedio de 8 lpm en las primeras 4 horas de la primera dosis. Pudo observarse un aumento en los niveles de presión arterial al mes 24 de su uso de 1.9/2.1 mmHg en promedio. También se observó aumento en comparación con placebo del porcentaje de pacientes con Infecciones Respiratorias. En los pacientes que utilizaron dosis de 1.25 mg (actualmente se comercializa 0.5mg) se observaron casos de edema

macular en los primeros 3 meses de uso de fingolimod que resolvieron al suspender la medicación. Fue más frecuente la elevación de alanino transferasa (ALAT) en el grupo de fingolimod (8.5% con elevación 3 veces el valor normal) que en placebo (1.7%), esta elevación regresó a lo normal con la suspensión del tratamiento e incluso en casos donde no se discontinuó el mismo. Se documentó también reducción de alrededor del 70% del recuento de linfocitos en relación con el mecanismo de acción del fármaco. (Calabresi et al., 2014; Thomas & Ziemssen, 2013; Thompson, Ian M, Lucia et al., 2009)

Por lo que se recomienda:

El uso de Fingolimod en pacientes con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con el objetivo de reducir la frecuencia de recaídas, la progresión sostenida de la discapacidad y la actividad de la enfermedad en IRM.

(Montalban et al., 2015; Thompson, Ian M, Lucia et al., 2009; Tramacere et al., 2015)

A

Por los efectos cardíacos durante la primera dosis se considera prudente realizar el monitoreo de la frecuencia cardíaca y presión arterial durante al menos 6 horas después de ingerida la misma. (Thomas & Ziemssen, 2013)

B

El monitoreo periódico del recuento de linfocitos y pruebas hepáticas una vez iniciado el tratamiento, y considerar la evaluación de tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula para verificar ausencia de edema macular. (Thomas &

Ziemssen, 2013)

B

La revisión de pruebas hepáticas realizarlas de forma mensual los primeros 3 meses, luego de forma trimestral el primer año. Pasado este tiempo se podría realizar evaluación cada 6 a 12 meses. (Thomas & Ziemssen, 2013)

B

En presencia de elevación de pruebas hepáticas 5 veces lo normal se deberá considerar la suspensión del fármaco por 2 semanas y repetir la medición de transaminasas para valorar el reinicio del fármaco. (Thomas & Ziemssen, 2013)

Realizar nuevo monitoreo cardíaco y presión arterial en caso de suspensión de tratamiento por más de 2 semanas.

V

En presencia de elevación sostenida de pruebas hepáticas o una nueva elevación al reiniciar tratamiento se deberá suspender Fingolimod y buscar otra opción terapéutica de acuerdo al criterio del médico tratante. (Thomas & Ziemssen, 2013)

B

En presencia de mediciones sostenidas de linfocitos por debajo de 200 se tiene que considerar suspender Fingolimod y repetir conteo en 2 semanas para valorar reinicio del fármaco. (Thomas & Ziemssen, 2013)

B

○ **NATALIZUMAB**

1b

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une y antagoniza la acción de la $\alpha 4 \beta 1$ integrina con ello bloquea el ingreso de los linfocitos periféricos, considerados patogénicos, hacia el Sistema Nervioso Central. Ya que esta molécula también se encuentra en la médula ósea se ha observado que a ese nivel produce una

mayor salida de leucocitos autorreactivos. Lo que tiene relevancia en la patogenia de casos de “rebote” de actividad de la enfermedad al suspenderlo, o de desarrollo de Síndrome de Reconstitución Inmunológica. En esclerosis múltiple se administra en dosis de 300 mg vía IV cada 4 semanas. (Fox, Cree, et al., 2014; Lo et al., 2015; Planas, Jelčić, Schippling, Martin, & Sospedra, 2012)

1a

La evidencia en relación con su eficacia en Esclerosis Múltiple resulta de 3 RCT y se encontraron 2 Revisiones Sistemáticas donde se documenta una reducción de la tasa de recaídas en un año en 68% y reducción de 42% en el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad a los 2 años frente a placebo. (Butzkueven et al., 2014; Pucci et al., 2011)(Havrdova et al., 2009; David H Miller et al., 2003; Polman et al., 2006; Rudick et al., 2006)

2b

Estos resultados se ha demostrado que son sostenidos a más largo plazo en estudios de seguimiento, como el estudio TOP. (Butzkueven et al., 2014)

1b

El perfil de eventos adversos en relación a la infusión se define en varios estudios donde se encontró que un 5% de pacientes presentaron reacción a la infusión, menos del 1% severas. Se observó aumento en el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en aquellos pacientes que reiniciaron tratamiento luego de haberlo suspendido posteriormente a recibir 1 a 2 infusiones, 24% vrs el 5% mencionado. Otros efectos adversos conocidos son ansiedad, edema de miembros inferiores, irregularidades menstruales. Sin embargo, en términos de eventos adversos severos

durante los 2 años de observación de los pacientes la proporción no varía entre el grupo activo y el grupo que uso placebo. (Butzkueven et al., 2014; Havrdova et al., 2009; O'Connor et al., 2014)

El principal evento adverso a monitorear durante el uso de Natalizumab es el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), es una infección del parénquima cerebral causada por el virus John Cuningham (VJC).

Los primeros casos aparecieron en el estudio SENTINEL, donde se evaluaba Natalizumab como terapia agregada al uso de Interferón beta-1a. A raíz de esto se ha desarrollado un estudio de seguridad llamado STRATA donde se ha dado seguimiento a pacientes con uso de Natalizumab hasta por 240 semanas, una media de infusiones recibidas por paciente de 56. Encontrando un porcentaje menor al 1% de pacientes que desarrollaron LMP durante la duración del estudio, todos ellos con serología positiva para virus JC al menos 6 meses previos a desarrollarla. En el estudio TOP se encontró una tasa de incidencia de 3.73 por 1000 pacientes que desarrollaron LMP luego de una media de 29 infusiones. Otros estudios como el de Bloomgren y col. detectó como factores de riesgo para desarrollo de LMP el consumo previo de inmunosupresores y el uso del fármaco de forma continua por más de 2 años; la tasa de LMP en pacientes que reúnen estos dos factores de riesgo se calculó en 11.1 casos por 1000 pacientes, en comparación con aquellos sin factores de riesgo que se calculó en 0.09 casos por 1000 pacientes. Ya que la alta

eficacia del fármaco para el control de la actividad de la EM hace importante el poder mantener su uso se ha agregado en la estratificación de riesgo el uso del Índice de anticuerpos contra el Virus JC, siendo el punto de corte para considerar un aumento importante del riesgo de desarrollar LMP el valor de 1.5. (Bloomgren et al., 2012; Butzkueven et al., 2014; Kappos, Bates, et al., 2011; Mcguigan et al., 2016; O'Connor et al., 2014; Plavina et al., 2014; Rudick et al., 2006)

En conocimiento de esta información se realizan las siguientes recomendaciones en cuanto al uso de Natalizumab:

- Debe usarse Natalizumab en pacientes con EM RR para prevenir la progresión de discapacidad y reducir la tasa de recaídas. (Tramacere et al., 2015) Debe conocerse antes del inicio del fármaco el estatus de la serología del anticuerpo anti Virus JC para poder realizar una adecuada valoración de la proporción riesgo/beneficio de su uso en cada paciente. A
- Realizar monitoreos periódicos de IRM y clínicos en búsqueda de signos tempranos de LMP en promedio cada 3 a 6 meses dependiendo del riesgo de desarrollo de LMP. En casos de pacientes con un factor de riesgo de los ya mencionados se recomienda su realización cada 6 meses, en aquellos con 2 factores de riesgo se recomienda realizarlo cada 3 meses. A

- Llevar a cabo el monitoreo del status de la serología de virus JC previo y durante la terapéutica con Natalizumab. En pacientes con serología negativa inicial y sin uso de inmunosupresores previamente, en los primeros 18 meses no existe un aumento de riesgo marcado por lo que podría en este tipo de pacientes realizarse hasta el mes 18 y luego con intervalo de 6 meses de forma periódica. En pacientes con uso previo de inmunosupresores o serología positiva al inicio del tratamiento el monitoreo del Índice de Anti Virus JC se recomienda al menos cada 6 meses desde el inicio del tratamiento.

A

- Valorar la proporción riesgo beneficio del uso de natalizumab en aquellos pacientes con antecedente de uso de inmunosupresores (azatioprina, mitoxantrone, ciclofosfamida, metrotexate).

v

- En caso de reinicio de natalizumab luego de suspensión temporal del mismo se recomienda uso de antihistamínicos u otras medidas pertinentes que considere el médico tratante para reducir el riesgo de reacciones a la infusión al reiniciar el tratamiento.

○ DIMETILFUMARATO

2c

El dimetilfumarato es un fármaco utilizado inicialmente en el tratamiento de psoriasis. Se ha mostrado que tiene efectos beneficios sobre la neuroinflamación, neurodegeneración, lesión por estrés oxidativo. Se considera que su principal mecanismo de acción está mediado por la activación de la vía antioxidante mediada por el Nrf2, que es una de las vías principales por las que se defiende la célula de los efectos citotóxicos del estrés oxidativo. Se cree también que puede tener efectos inmunomoduladores en relación con modificar la diferenciación de células dendríticas a una variante inmunorreguladora y disminuir la producción de citosinas pro inflamatorias. (Fox, Kita, et al., 2014)

1b

La dosis en la cual se utiliza es de 240 mg PO cada 12 horas. Y demostró su eficacia en la reducción de recaídas (alrededor de 45% en comparación con placebo a lo largo de 2 años y la presencia de lesiones gadolinio positivas en la IRM. La tasa de progresión de discapacidad se vio favorablemente modificada en uno de los estudios fase III contra placebo (DEFINE; sin embargo, estos resultados no pudieron reproducirse en el segundo estudio fase III realizado (CONFIRM). También se presentó un análisis en el cual dimetilfumarato podría ser potencialmente más eficaz que acetato de glatiramer. (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012, 2014; Kappos et al., 2008; Kawalec, Mikrut, Wiśniewska, & Pilc, 2014)

1b

Los principales efectos secundarios estuvieron en relación con los efectos gastrointestinales del fármaco, bochornos o acaloramiento, el desarrollo de leucopenia y elevación de pruebas hepáticas; así mismo se están observando casos de desarrollo de LMP tanto en pacientes que han recibido el tratamiento por Psoriasis como por EM. (Fox et al., 2012; Gold et al., 2012, 2014)

En el caso de dimetilfumarato se recomienda su uso en pacientes con EM con el objetivo de reducir la tasa de recaídas y podría disminuir la progresión de discapacidad. Se recomienda el monitoreo frecuente de cifras de glóbulos blancos y transaminasas cada 3 a 6 meses. En presencia de deterioro progresivo del estado neurológico del paciente será de importancia realizar IRM lo antes posible para descartar desarrollo de LMP (Nieuwkamp, JL, & Oosten, 2015; Rosenkranz, Novas, & Terborg, 2015; Van Schependom, Gielen, Laton, & Nagels, 2016)

A

○ TERIFLUNOMIDA

1b

Teriflunomida es uno más de los fármacos orales con los que se cuenta hoy en día para el tratamiento de EM RR. Es un derivado de la Leflunomida, que es un fármaco con amplio uso en pacientes con artritis reumatoide. Se considera que su principal mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa que es una enzima básica en la síntesis de novo de pirimidinas necesarias para la proliferación de linfocitos T y B activados. No se considera que cause muerte celular. (Bar-Or, Pachner, Menguy-Vacheron, Kaplan, & Wiendl, 2014)

A

Se ha aprobado para su uso en pacientes con EM RR en base a 2 estudios de fase 3 comparados contra placebo, TEMSO y TOWER, en los cuales se evidenció su efecto en la disminución de tasa anualizada de recaídas en un 31% en comparación al grupo placebo, y hubo también disminución del porcentaje de pacientes en los que se documentó progresión de la discapacidad en el grupo de Teriflunomida 14 mg por día (la dosis hoy comercializada). Estos efectos se mantuvieron en estudios de seguimiento a 8 años realizado en algunos de los pacientes (82%) que participaron en uno de los estudios de fase 2. (Confavreux et al., 2014; D. He et al., 2012; O'connor et al., 2011)

1b

En cuanto a los efectos adversos del fármaco se encontró el desarrollo de síntomas gastrointestinales como náusea y diarrea; el adelgazamiento del cabello que se presentó en alrededor de 15% de los pacientes. También se observó elevación de transaminasas de forma más frecuente en el grupo de Teriflunomida; sin embargo, al evaluar los casos con una elevación mayor a 5 veces los valores normales fue una frecuencia similar al grupo placebo. No se encontró aumento en la frecuencia de infecciones. (Confavreux et al., 2014; O'connor et al., 2011)

A

Teriflunomida se recomienda para el uso de pacientes con EM con el objetivo de reducir la frecuencia de recaídas y el riesgo de progresión de discapacidad. Se recomienda la medición de pruebas hepáticas mensualmente los primeros 3 meses de tratamiento y luego cada 3 a 6 meses en el seguimiento del paciente. (Confavreux et al., 2014; O'connor et al., 2011)

○ ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo blanco es el antígeno linfocitario CD52. Depleta por medio de citólisis mediada por anticuerpos y por complemento principalmente a las poblaciones de linfocitos T y B circulantes. Esto va seguido de una repoblación de los linfocitos que inicia pocas semanas después de su administración, las células B generalmente llegan a los 6 meses al nivel basal, mientras las células T tardan alrededor de 12 meses. Se administra en 2 ciclos separados por un año. El primer ciclo consta de 5 dosis de Alemtuzumab de 12 mg/día y el segundo de 3 dosis, esto se administra en forma de infusión intravenosa. (Patricia Katherine

Coyle, 2014; Freedman, Kaplan, & Markovic-Plese, 2013; Havrdova, Horakova, & Kovarova, 2015; Hu et al., 2009)

1b

La aprobación para su uso en pacientes con EM RR se basa en la evidencia obtenida de un estudio fase 2 y 2 estudios fase 3 donde se comparó contra Interferón Beta 1a SC. En los estudios se mostró superior en prevención de recaídas a los 2 años (54.9% mejor que Interferón beta 1a SC), también redujo un 30% más que Interferón beta 1a la progresión de discapacidad. Se documentó que alrededor del 75% de los pacientes con uso de Alemtuzumab se mantuvieron a los 2 años libres de evidencia de actividad de la enfermedad manifestada como recaídas, progresión de discapacidad o aparición de nuevas lesiones en la IRM, en comparación con 56% en el grupo de Interferón beta 1a SC. También fue más eficaz

A

en la prevención de pérdida de volumen cerebral. (CAMMS223

Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012)

En relación con los efectos adversos del fármaco se observó que al momento de la infusión el 90% de los pacientes tuvieron alguna reacción adversa, aunque sólo el 3% se consideraron graves. También fueron más frecuentes las infecciones en los pacientes que recibieron Alemtuzumab, siendo las predominantes las causadas por Herpes virus, principalmente a nivel cutáneo. También se detectó el desarrollo de otras patologías autoinmunes en la evolución de los pacientes tratados con Alemtuzumab, a los 2 años alrededor de 18 % de los pacientes cursaban con hipotiroidismo de etiología autoinmune, también se han documentado casos de trombocitopenia autoinmune y fallo renal. (CAMMS223 Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012)

Por la detección del aumento de riesgo de infecciones por Herpes virus se recomienda el uso de Aciclovir 200 mg vía oral BID durante los días de infusión de Alemtuzumab y por 28 días más.

A

Así mismo por las reacciones durante la infusión que son principalmente, cefalea, escalofríos, náusea y aparición de rash se recomienda el uso de antihistamínicos, corticoesteroides y acetaminofén administrados previo a cada infusión. Se recomienda el uso de metilprednisolona 1 gr vía IV por día por 3 días consecutivos tanto en el primer como en el segundo ciclo. (CAMMS223 Trial Investigators et al., 2008;

Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012)

En estudios de seguimiento, observacionales, se ha mostrado que Alemtuzumab ha sido eficaz en mantener ausencia de actividad de la enfermedad con sólo 2 infusiones en el 52% de los pacientes a 7 años de seguimiento, lográndose con 3 dosis en un 36% adicional. Durante este tiempo el 67.8% de los pacientes se mantuvo o incluso disminuyó su nivel de discapacidad. Y se observó efectos adversos en relación con aparición de nuevas enfermedades autoinmunes en 47.7% de los pacientes tratados, siendo lo más frecuente la afección de la glándula tiroides. En este sentido, fue más frecuente observar hipertiroidismo (63%) por Enfermedad de Graves que hipotiroidismo, la mayoría de ellos con buena respuesta a tratamiento farmacológico.

1c

Por ello se recomienda que los pacientes que han recibido Alemtuzumab se mantengan en monitoreo mensual con pruebas de hematología, pruebas de función renal, orina simple, pruebas de función tiroidea por al menos 4 años luego de la última infusión; ya que la detección temprana de nuevas enfermedades autoinmunes se relaciona con un mejor pronóstico para ellas. (Tuohy et al., 2015)

A

1a

Alemtuzumab se recomienda para el tratamiento de EMRR con el objetivo de reducir el riesgo de recaídas y reducción de la discapacidad. Tiene especial lugar en casos de fallo terapéutico con otros fármacos de alta eficacia como Fingolimod o Natalizumab. (Tramacere et al., 2015)

A

○ MITOXANTRONE

1a

Mitoxantrone es un agente citotóxico de la familia de las antracenedionas que actúa intercalándose en la cadena de ADN e inhibiendo la actividad reparadora de ADN de la enzima Topoisomerasa II. Tiene efectos inmunosupresores al reducir el conteo de linfocitos B, inhibe la actividad de los linfocitos T ayudadores y aumenta la actividad de los linfocitos T supresores. Suele usarse en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer como, por ejemplo, cáncer de mama, hepatomas, leucemias, linfoma no Hodgkin y otros. La dosis usual es de 12mg/m² de SCT, con una dosis acumulada máxima de 140mg/m², cada 3 meses. (Boneschi, Vacchi, Rovaris, Capra, & Comi, 2013)

A

La revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane menciona que Mitoxantrone ha sido capaz de reducir la frecuencia de recaídas y progresión de discapacidad en pacientes con EM RR, EM SP y EMPP. (Boneschi et al., 2013)

Durante los 2 años de seguimiento realizado en pacientes con EM los principales efectos secundarios detectados fueron náusea y vómitos, alopecia, infecciones urinarias y leucopenia transitoria. Sin embargo, en estudios realizados en otras poblaciones con seguimiento a más largo plazo se conoce sus efectos cardiotóxicos y desarrollo de leucemia aguda que se presentan en alrededor de 12% y 0.8%, respectivamente. (Boneschi et al., 2013; Le Page & Edan, 2011)

En la consideración de la existencia de nuevos fármacos con alta eficacia y perfil de efectos secundarios menos riesgosos se recomienda considerar con extremo cuidado la indicación para su uso en pacientes con EM y sólo después de que exista evidencia clínica (persistencia de recaídas y progresión de discapacidad) y de IRM (nuevas lesiones en secuencias T2 o lesiones captantes de gadolinio) a pesar de tratamiento con fármacos de segunda o tercera línea.

v

1a

En caso de requerir el uso de Mitoxantrone se recomienda realizar ecocardiograma previo a la administración de cada dosis para verificar que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se encuentre por arriba del 50% o que no se produzca una reducción mayor al 10% entre dos estudios consecutivos. También se recomienda la realización de controles mensuales de hematología para detectar tempranamente una posible leucemia aguda. (Boneschi et al., 2013; Le Page & Edan, 2011; Tramacere et al., 2015)

A

- **ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD20**

1a

Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD 20 expresada en linfocitos B, ya aprobado para su uso en Linfoma no Hodgkin y Artritis Reumatoide.

(Castillo-Trivino, Braithwaite, Bacchetti, & Waubant, 2013; D. He et al., 2013; Rommer, Patejdl, Winkelmann, Benecke, & Zettl, 2011)

En el caso del estudio en pacientes con EMPP se observó retraso en el desarrollo de progresión de discapacidad y se observó menor volumen de lesiones en T2 en comparación con placebo a las 96 semanas de evaluación. En estudios con pacientes con EMRR de fase 1 y 2 también se demostró reducción de la tasa anualizada de recaídas frente a placebo, así como al usarse como coadyuvante a fármacos de primera línea en casos de presentarse actividad de la enfermedad a pesar del uso de éstos. (Castillo-Trivino et al., 2013; D. He et al., 2013; Rommer et al., 2011)

Otros fármacos de este grupo son **Ocrelizumab** y **Ofatumumab** que han reportado resultados preliminares favorables en pacientes con EMRR y EMPP. Recientemente ocrelizumab demostró en sus estudios de fase 3 la eficacia y seguridad para el uso en pacientes con Esclerosis múltiple recurrente remitente y también en esclerosis múltiple primaria progresiva, con los que se convierte en el primer fármaco modificador de la enfermedad autorizado para el uso en forma progresiva de EM. (Hauser et al., 2016a; Kappos, Li, et al., 2011; Montalban et al., 2016; Sorensen et al., 2014; Sorensen & Blinkenberg, 2016)

1a

Los principales efectos adversos observados estuvieron en relación a reacciones a la infusión tales como escalofríos, cefalea, náusea, febrícula, fatiga. También se observó mayor frecuencia de sinusitis e infecciones urinarias. Habrá que tener en consideración el posible aumento de riesgo de LMP observado en estudios realizados en pacientes con Linfoma no Hodgkin y Artritis Reumatoide que usaron Rituximab, aunque en este tipo de pacientes el riesgo podría estar aumentado por el uso concomitante de otros inmunosupresores. (Castillo-Trivino et al., 2013; D. He et al., 2013)

1a

En el caso de **Rituximab** y **Ocrelizumab** se recomiendan en el tratamiento de pacientes con EM para reducir la frecuencia de recaídas y la progresión de discapacidad si no han presentado respuesta adecuada a otros fármacos de primera o segunda línea. Puede considerarse también como una opción en aquellos pacientes que requieren suspender el uso de Natalizumab por riesgo de LMP. La dosis recomendada de Rituximab es de 1000mg vía IV en los días 1 y 15 repitiendo las dosis cada 6 meses. Mientras que en el caso de Ocrelizumab se recomienda 300mg en el día 1 y 15 como dosis inicial, seguido de dosis de 600mg cada 6 meses. (Alping et al., 2016; Castillo-Trivino et al., 2013; Hauser et al., 2016a; D. He et al., 2013; Montalban et al., 2016)

A

- **CLADRIBINE**

1a

Cladribine es un análogo de la deoxyadenosina que es activado intracelularmente mediante fosforilización en tipos específicos de células, llevando a una reducción sostenida de los linfocitos T y B periféricos. Originalmente ha sido aprobado para el tratamiento de neoplasias hematológicas (leucemia de células peludas) y algunas enfermedades autoinmunes. (Comi, Hartung, Kurukulasuriya, Greenberg, & Scaramozza, 2013; Leist & Weissert, 2011) En 2013 se presentó para su aprobación en esclerosis múltiple en presentación para uso por vía oral, en ese momento fue rechazada por considerarse que existía un mayor riesgo de cáncer con su uso, lo cual fue despejado recientemente en un meta análisis de la incidencia de cáncer en pacientes con esclerosis múltiple con los diferentes tratamientos aprobados hasta 2014. (Pakpoor et al., 2015)

1a

El estudio que demuestra su eficacia en esclerosis múltiple recurrente remitente es el CLARITY, donde se evidenció reducción en el riesgo de recaídas de un 55 a 58%, reducción en el riesgo de discapacidad confirmada a 3 meses de 31 a 33% y reducción en el número de lesiones en resonancia magnética cerebral de 88%, todo ello frente a placebo. (Gavin Giovannoni et al., 2010) Así mismo, demostró en el estudio ORACLE MS en pacientes con el primer evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple reducción del 67% de conversión a esclerosis múltiple definitiva contra placebo. (Leist et al., 2014)

1a

La dosificación propuesta para su uso es dar una dosis acumulada de 3.5mg/kg de peso, en el lapso de 2 años y luego suspender el mismo. Se administra un ciclo de 5 días seguidos de forma inicial, luego en la quinta semana se administra un nuevo ciclo de 5 días, repitiéndose al año el mismo esquema de dosificación. Después de estos dos años de tratamiento se recomienda únicamente observación. (Comi et al., 2013; Gavin Giovannoni et al., 2010)

A

1a

Los principales efectos adversos resultantes del uso de cladribine fueron el desarrollo de linfopenia, en relación con su mecanismo de acción, mayor frecuencia de infecciones por herpes virus. (Cook et al., 2010; Gavin Giovannoni et al., 2010)

A

Cladribine se recomienda para el uso de pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con el objetivo de reducir la frecuencia de recaídas y la posibilidad de progresión de discapacidad.

• AZATIOPRINA

1a

Azatioprina es un antagonista de purinas y afecta la replicación del ADN y del sistema inmune de diversas formas. La eficacia de este fármaco para el control de la actividad de la EM se presenta en una revisión sistemática del grupo Cochrane que encontró una reducción del riesgo relativo de presentar recaídas frente a placebo de alrededor del 20% en los primeros 3 años de tratamiento. Y encontrándose también un efecto positivo en evitar la progresión de la enfermedad. (Bryant, Clegg, & Milne, 2001; Casetta, Iuliano, & Filippini, 2007; Stankiewicz, Kolb, Karni, & Weiner, 2013)

A

1a

Los principales efectos secundarios fueron alteraciones gastrointestinales, supresión de la médula ósea y toxicidad hepática. Existe una posible asociación con aumento del riesgo de cáncer en pacientes con dosis acumulada mayor a los 600gr y con su uso por más de 10 años. (Bryant et al., 2001; Casetta et al., 2007; Stankiewicz et al., 2013)

1a

Considerando el nivel de eficacia, los potenciales efectos secundarios y los fármacos disponibles actualmente, el uso de Azatioprina no se recomienda generalmente para pacientes con EM y suele usarse en aquellos donde el arsenal diagnóstico no es suficiente para diferenciar con claridad entre casos de Esclerosis Múltiple y Neuromielitis Óptica (NMO) en el abordaje inicial. (Bryant et al., 2001; Casetta et al., 2007; Stankiewicz et al., 2013)

A

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) se ha intentado desde finales de la década de los 90 como una terapia para pacientes con mal pronóstico en enfermedades autoinmunes que no responden a la terapia convencional. (G. L. Mancardi et al., 2015; G. Mancardi & Saccardi, 2008; Nash et al., 2015; Saccardi et al., 2012)

La lógica de su inclusión dentro de las opciones terapéuticas para pacientes con EM se basa en la erradicación de células inmunes autorreactivas mediante el uso de una inmunosupresión intensa para luego lograr una reconstitución inmune completa mediante el TACMH. Además, también se

han observado cambios en la tolerancia del sistema inmune luego del procedimiento. (G. L. Mancardi et al., 2015; G. Mancardi & Saccardi, 2008; Nash et al., 2015; Saccardi et al., 2012)

1a

La evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad de este procedimiento viene principalmente de análisis retrospectivos y algunos estudios prospectivos con un reducido número de pacientes. Sin embargo, los resultados parecen positivos sobre todo para aquellos pacientes que se les realiza el TACMH en la fase recurrente remitente y que han tenido poca respuesta a las terapias convencionales. Así mismo la mortalidad relacionada con el trasplante se ha reducido desde el 2001 hasta un 1.3%. (G. L. Mancardi et al., 2015; G. Mancardi & Saccardi, 2008; Nash et al., 2015; Saccardi et al., 2012)

En la revisión realizada en 2008 por Mancardi y Saccardi, describen luego de seguimientos en promedio de 3 años una media de 60% a 70% de los pacientes tratados se mantienen libres de progresión de discapacidad. Evidencian que muy pocos estudios muestran un seguimiento más largo y que el porcentaje de pacientes que se mantiene libre de progresión de la enfermedad se reduce con el tiempo. Se menciona también que pacientes con un mayor nivel de discapacidad al momento del TACMH (EDSS mayor de 6) continúan presentando progresión a pesar del tratamiento. Otro factor asociado a mejor respuesta es una edad menor de 40 años, independientemente de la duración de la enfermedad. Respecto a la tolerabilidad del procedimiento se menciona que en los primeros 100 días del TACMH el 56% de pacientes presentan efectos secundarios, siendo los más comunes,

fiebre con o sin sepsis, reactivación de Citomegalovirus, e infecciones urinarias. En forma más tardía se ha documentado efectos secundarios en alrededor de 6% de los pacientes, en relación con infección por virus de la Varicela, desarrollo de otra enfermedad autoinmune (por ej.: tiroiditis), citopenias autoinmunes, presencia de inhibidores de factor VIII. (G. L. Mancardi et al., 2015; G. Mancardi & Saccardi, 2008; Nash et al., 2015; Saccardi et al., 2012)

1b

Al día de hoy este procedimiento se realiza únicamente en centros especializados en el contexto de investigación clínica y no se considera aún que exista evidencia adecuada de su eficacia y el grupo ideal de inmunosupresores que se utilizan durante el mismo para realizarlo de forma rutinaria en la práctica clínica. (G. L. Mancardi et al., 2015; G. Mancardi & Saccardi, 2008; Nash et al., 2015; Saccardi et al., 2012)

A

VITAMINA D

2a

El uso de vitamina D como parte del tratamiento modificador de la enfermedad en EM es aún controversial. A inicios de la década de los 2000 empezaron a aparecer estudios más serios en cuanto a demostrar su papel en la reducción de recaídas. Esto a raíz de que se conoce que mediante la activación de receptores de vitamina D (RVD) presentes en las células inmunes puede modificarse su proliferación y diferenciación, puede reducir la producción de interleucinas pro inflamatorias (IL 17) y que hay polimorfismos de los RVD que se asocian como factores de riesgo para EM. (Ganesh, Apel, Metz, & Patten, 2013; Tizaoui, Kaabachi, Hamzaoui, & Hamzaoui, 2015; Toghianifar, Ashtari, Zarkesh-Esfahani, & Mansourian, 2015)

2a

Con todo esto los estudios que se han realizado son heterogéneos en cuanto a las dosis de vitamina D que se ha utilizado, el momento de medición de los niveles séricos de vitamina D, los puntos de corte para considerar como satisfactorio el nivel sérico de vitamina D, entre otras variables que pueden influir en el resultado final obtenido. De esta forma, se han obtenido resultados que favorecen la administración de vitamina D y otros que no han tenido resultados significativos. (Ascherio, Munger, & Simon, 2010; Ganesh et al., 2013; Munger & Ascherio, 2011)

2a

Lo que tienen en común la mayoría de estudios es que parece ser beneficioso el mantener niveles de vitamina D por arriba de 50 nmol/L y aún mejor entre 75 nmol/L y 110nmol/L en términos de reducir el número de recaídas. Y que la suplementación con dosis entre 4,000UI y 10,000 UI de colecalciferol es segura para poder alcanzar y mantener estos niveles. (Ganesh et al., 2013; Health, 2016; Hempel et al., 2017)

1b

Con el uso de alfacalcidol a dosis de 1mcg por día existe menos información y sólo el estudio de Achiron y col. demuestra resultados favorables en el manejo de la fatiga en EM. (Achiron et al., 2015)

Basados en esta evidencia se recomienda realizar mediciones de niveles de vitamina D 1 a 2 veces por año y si se detectan por debajo de 50nmol/L suplementar hasta conseguir mantenerlos entre 50 a 110nmol/L. Podría valorarse el uso de alfacalcidol 1mcg al día como parte del manejo de la fatiga de los pacientes con EM.

B

ELECCIÓN DE TRATAMIENTO INICIAL

En base al conocimiento actual en cuanto de la historia natural de la enfermedad y la diversidad de nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de EMRR, se considera que es importante poder personalizar el tratamiento de cada paciente desde el abordaje inicial. De tal cuenta, un factor de marcada relevancia para el manejo adecuado de estos pacientes es poder valorar si existen características que pueden predecir un mayor riesgo de progresión de discapacidad de forma temprana. Esto será útil para poder escoger fármacos de mayor eficacia, que vienen acompañados de un potencial mayor riesgo de efectos secundarios, para tratar aquellos pacientes con mayor probabilidad de deterioro a consecuencia de la EM y así mantener una adecuada proporción riesgo/beneficio en la terapéutica de cada paciente.

En relación con las características que se han relacionado en varios estudios con un mayor riesgo para la progresión de discapacidad se mencionan:

1a

- Poseer más de 10 lesiones en IRM
- Presencia de 2 o más lesiones infratentoriales
- Volumen cerebral máximo bajo
- Presencia de Bandas Oligoclonales (BOC) Positivas
- El desarrollo de atrofia cerebral global o regional
- La presencia de discapacidad residual desde la presentación inicial

A

- El sistema funcional motor afectado en la presentación inicial
- Tasa anualizada de recaídas elevada
- La mayor edad al inicio de la enfermedad
- Retraso en el inicio del tratamiento inmunomodulador.

(Daams et al., 2015; Fahrbach et al., 2013; Fisniku et al., 2008; Goodin et al., 2012; Hirst et al., 2008; Jacobsen et al., 2014; Jokubaitis et al., 2015; Maghzi et al., 2014; Minneboo et al., 2004; Patti et al., 2015; Pérez-Miralles et al., 2013; Ruet et al., 2014; Maria P Sormani et al., 2016; Sumowski et al., 2016; M. Tintore et al., 2010; Mar Tintore et al., 2015)

2b

Entre todos los estudios mencionados es relevante hacer énfasis en el realizado por Tintore y col, en el que por medios estadísticos en una cohorte de pacientes con seguimiento por 18 años pudieron definir características de bajo, moderado y alto riesgo para progresión de discapacidad y presencia de recaídas. Definen como alto riesgo la presencia de 10 o más lesiones en la secuencia T2 de IRM, de riesgo moderado la presencia de BOC, de riesgo bajo las características demográficas (edad de inicio, sexo) y la topografía de las lesiones vistas en IRM. (Mar Tintore et al., 2015)

B

2b

El hallazgo de una alta carga lesional en la IRM inicial como factor de mal pronóstico también se ha visto apoyado en otros estudios de seguimiento a largo plazo. En cuanto a variables clínicas, se ha observado que la presencia de una alta tasa de recaídas en los primeros 2 años de presentación, también se asocia a una más rápida progresión de la discapacidad por lo que parece cobrar relevancia esta ventana terapéutica, para lograr el mejor control posible de la enfermedad e influir

B

de una forma efectiva en la prevención de desarrollo de discapacidad. (Jokubaitis et al., 2015)

1a

Un parámetro más que se ha observado estrechamente relacionado con la predicción de discapacidad a futuro, es el desarrollo de atrofia cerebral anualizada medida por técnicas volumétricas de IRM. Sormani y col mostraron en su meta análisis (13,500 pacientes) que la progresión de discapacidad era atribuible en un 40% sólo al desarrollo de atrofia cerebral y si este parámetro se combina con el volumen de carga lesional en secuencias T2 de la IRM cerebral podía explicarse un 70% del desarrollo de discapacidad de los pacientes evaluados. Hay que remarcar que estas valoraciones son capaces de predecir no sólo discapacidad motora sino déficit cognitivo. (Maria Pia Sormani, Arnold, & De Stefano, 2014)

A

De tal cuenta se recomienda evaluar las características antes mencionadas en la presentación inicial del paciente y en base a ello valorar la necesidad de iniciar tratamiento con fármacos de mayor eficacia para disminuir el riesgo de progresión de discapacidad y mayor frecuencia de recaídas en los pacientes con EMRR.

v

1a

Para valorar cuáles son los fármacos que deben escogerse en casos de pacientes que muestran factores de riesgo de mal pronóstico desde la presentación inicial, se cuenta con evidencia de la superioridad de Natalizumab, Ocrelizumab, Fingolimod y Alemtuzumab en parámetros clínicos y de IRM sobre Interferon beta y Acetato de Glatiramer. (CAMMS223 Trial

A

Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2010, 2012; Coles et al., 2012; Hauser et al., 2016a; A. He et al., 2015;

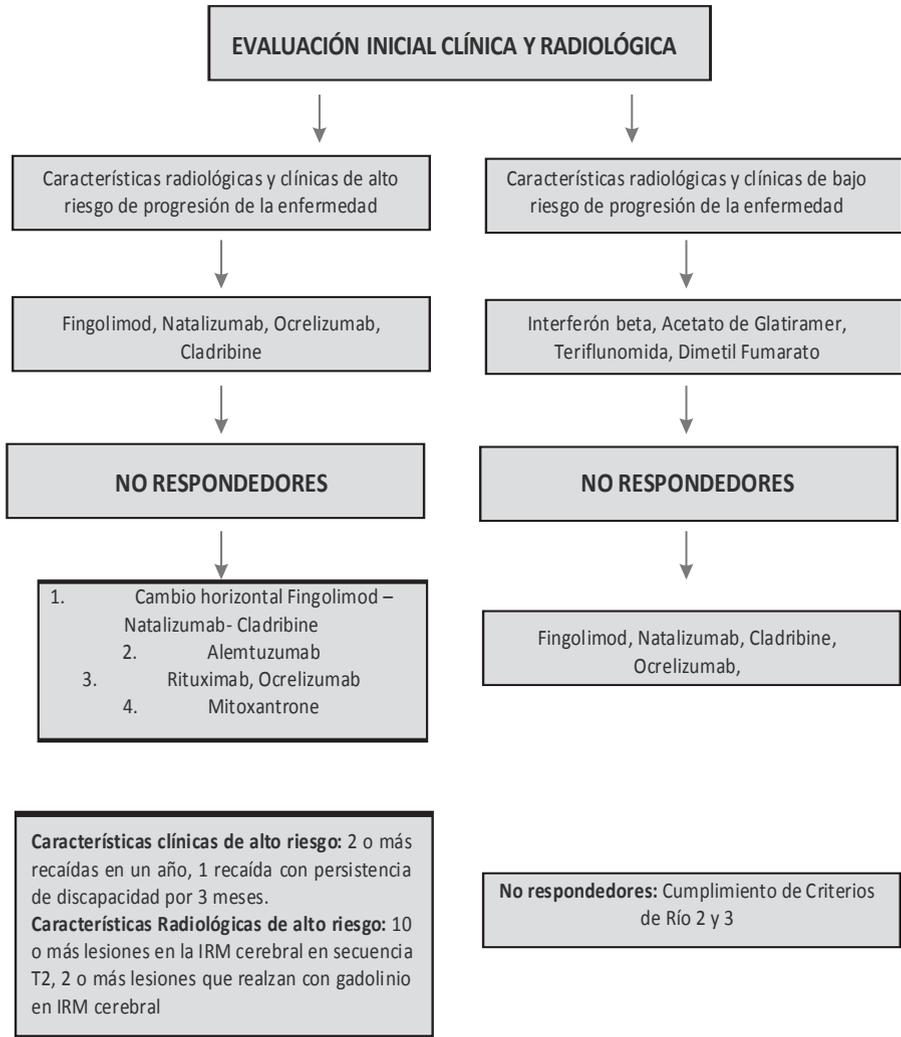
Kalincik, Horakova, et al., 2015; Pucci et al., 2011; Tramacere et al., 2015) Por otro lado, en el caso de Dimetilfumarato existe un estudio donde se observó una tendencia a ser superior a Acetato de Glatiramer (Fox et al., 2012) y en comparaciones realizadas en estudios de cohortes no ha demostrado superioridad a Interferon beta. Teriflunomida en su estudio TENERE demostró tener igual eficacia en parámetros clínicos y de IRM que Interferón beta 1a SC. (Vermersch et al., 2014)

Con la evidencia disponible en presencia de factores de riesgo de mal pronóstico ya mencionados se recomienda considerar el inicio de Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab o Alemtuzmab (los dos últimos no disponibles en IGSS) para reducir el riesgo de recaídas y progresión de discapacidad en los pacientes con EMRR. La elección entre estos tres fármacos deberá realizarse en base a valoración de factores de riesgo en relación con la seguridad y tolerabilidad de cada uno de los fármacos. Por ejemplo, la presencia de Anticuerpos Anti virus JC positivo o la falta de accesos venosos podría contraindicar Natalizumab como una opción terapéutica; o bien, la presencia de hipertensión arterial, trastornos del ritmo cardíaco o edema macular podría contraindicar el uso de Fingolimod.



Se recomienda también tomar la opinión del paciente, ya que no todos ellos presentan la misma tolerancia en cuanto al manejo de los posibles efectos secundarios de cada fármaco.

Figura 1. EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO



SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

A pesar del tratamiento la presencia de actividad de la EM, hoy en día se evalúa mediante manifestaciones clínicas y de IRM. Las manifestaciones clínicas se relacionan principalmente con la presencia de recaídas y de progresión de discapacidad en las diferentes escalas que pueden usarse para su medición; mientras la actividad en IRM se da por la aparición de nuevas o aumento del tamaño de las ya existentes lesiones en secuencias T2 y por la presencia de lesiones con captación de gadolinio en las secuencias T1. Recientemente también empieza a considerarse el desarrollo de pérdida de volumen cerebral como una variable más a tomar en cuenta en la evaluación de presencia de actividad de la enfermedad.

v

Con el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de EM se está más cerca de la capacidad de poder personalizar el tratamiento de los pacientes y se pretende poder alcanzar un estado de “No Evidencia de Actividad de la Enfermedad”.

v

Existe aún discrepancia entre la comunidad científica internacional, del grado de manifestaciones clínicas y radiológicas como criterios, para definir un fallo terapéutico y por lo tanto pronosticar un deterioro clínico futuro en los pacientes.

1a

Rio en su revisión sistemática publicada en 2016, presenta dentro de sus hallazgos que los factores con un mejor balance de especificidad y sensibilidad para la detección temprana de

A

los pacientes no respondedores al tratamiento y su relación con discapacidad a largo plazo son:

- Puntaje del score de Río mayor o igual a 2 puntos
- Presencia de 2 o más lesiones nuevas en T2 en la IRM control anual. (Jordi Río & Ruiz-Peña, 2016)

El Score de Río toma en cuenta las siguientes variables de la evaluación anual como positivas: (J Río et al., 2009)

2b	<ul style="list-style-type: none"> • IRM: Más de 2 nuevas lesiones o con mayor volumen en la secuencia T2 o que realzan con gadolinio en secuencia T1 • Recaídas: 1 o más • Discapacidad: Aumento de 1 o más puntos en la escala de EDSS sostenido por al menos 6 meses. 	B
----	---	---

De esta cuenta la puntuación del Score de Río se define así:

PUNTAJE	DEFINICIÓN
0	Ninguna variable positiva
1	Sólo 1 variable positiva
2	Sólo 2 variables positivas
3	Las 3 variables son positivas

Fuente: (J Río et al., 2009)

1b

Nuevas lesiones en T2 y recaídas son variables de suma importancia, luego de haberse iniciado algún FME. Debido a que la mayoría de los fármacos disponibles hoy en día, comienzan su efecto beneficioso sobre el control de la enfermedad alrededor del 3er mes después de haberse iniciado, se considera que en este tiempo podría ser permisible la presencia de un nuevo evento clínico. (De Stefano et al., 2012; Kappos et al., 2016)

A

Por ello se recomienda hacer un nuevo estudio de IRM cerebral entre los 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento, para ser considerado éste, como el basal para las futuras comparaciones que deberán realizarse en el seguimiento del paciente. (Stangel, Penner, Kallman, Lukas, & Kieseier, 2015)

V

2b

Otro factor clínico que cobra relevancia en la evaluación del paciente con EM es el desarrollo de progresión de la discapacidad. Generalmente, se ha utilizado la escala de EDSS complementada por el Estado Funcional de Kurtzke para documentarla. El conocimiento más profundo de la enfermedad ha evidenciado, que la discapacidad que se desarrolla a raíz de la EM va más allá del déficit motor y que otros aspectos se afectan también, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad, como lo es el área de la cognición, siendo este factor pobremente evaluado en la escala de EDSS. (Cortese et al., 2016; Rosti-Otajärvi, Ruutiainen, Huhtala, & Hämäläinen, 2014; Sartori & Edan, 2006)

B

2b

También se sabe de pacientes que pueden puntuar alto en la escala de EDSS por necesitar asistencia para la deambulaci3n debido a lesi3n medular que se manifiesta con paraparesia, pero mantienen extremidades superiores funcionales; mientras es diferente el caso, de pacientes que requieren asistencia para la deambulaci3n por paraparesia y ataxia en miembros superiores, por una afecci3n m1s extensa a nivel encef1lico. De la compresi3n de estos puntos d3biles de la escala de EDSS se recomienda el poder completarla con la realizaci3n de las pruebas de T25W, 9HPT, SDMT y SLOAN de bajo contraste. (Baier et al., 2005; Cadavid et al., 2016; Kieseier

& Pozzilli, 2012; Stangel et al., 2015)

v

5

Stangel y col proponen considerar evidencia preocupante de actividad de la enfermedad si se da la presencia de un deterioro leve en 2 de las pruebas realizadas o un deterioro grave en 1 de ellas. Este deterioro debiera persistir de forma constante por un periodo de 3 meses. El deterioro leve es definido como un resultado 20% peor en las pruebas de T25W, 9HPT y SLOAN, o 4 puntos menos en el SDMT; mientras que un deterioro grave se define como un empeoramiento de 40% en las pruebas mencionadas y 8 puntos menos en el SDMT. Tambi3n recomienda que si no existe anormalidad en la evaluaci3n de las diferentes variables, podr3a realizarse una nueva revisi3n en 6 meses. Mientras que si existe un deterioro catalogado como leve en al menos 1 prueba, la revaloraci3n debiera ser en 3 meses. (Stangel et al., 2015)

D

El grupo de desarrollo de esta guía sugiere que toda evaluación que conlleve la realización de las pruebas descritas deban realizarse en un tiempo mínimo de 60 minutos.

v

Se recomienda la evaluación de las variables clínicas (recaídas, progresión de discapacidad y radiológicas (nuevas lesiones en T2, lesiones que realzan con Gadolinio para poder definir la presencia de “falla de eficacia terapéutica” y valorar la necesidad de cambio de FME. Los puntos de corte que se proponen son los definidos por los criterios de Rio y en cuanto a la progresión de discapacidad se definirá por lo descrito por Stangel y col, o si se realiza únicamente medición de EDSS el aumento de 1 punto en esta escala si el EDSS basal es menor de 3 o el aumento de 0.5 puntos si el EDSS basal es de 3 o mayor.^(Jordi Río & Ruiz-Peña, 2016; Stangel et al., 2015)

v

FORMA DE REALIZAR ESCALAMIENTO DE TRATAMIENTO EN PRESENCIA DE FALLO DE EFICACIA TERAPÉUTICA O INTOLERANCIA

Hoy en día se cuenta con diferentes opciones terapéuticas para el control de la actividad de la enfermedad de EM lo cual permite poder realizar una optimización del tratamiento de cada uno de los pacientes que se atiende, con el fin de encontrar el mejor fármaco disponible para cada caso en particular en términos de un equilibrio riesgo/beneficio favorable.

v

Existen dos razones básicas por las cuales se deberá considerar la modificación del tratamiento iniciado en un paciente: 1) Presencia de efectos secundarios que impiden la continuidad del tratamiento y 2) Fallo de eficacia terapéutica del fármaco elegido. Puesto que en años recientes se ha desarrollado varios de los fármacos disponibles para el manejo de la EM las sugerencias a continuación se basan en la mejor evidencia disponible en la actualidad y cada caso deberá evaluarse tomando en cuenta la opinión del médico tratante y el paciente.

Si el fármaco actual es Interferón beta o Acetato de Glatiramer (AG):

1a En los casos en los que se necesita un cambio de terapia por la presencia de efectos secundarios de estos fármacos puede considerarse la opción de realizar el cambio de AG a una formulación de Interferón beta o viceversa. También puede considerarse el cambio entre una formulación de Interferón beta 1a por ejemplo a Interferón beta 1b. (Del Santo, Maratea, Fadda, Trippoli, & Messori, 2012; Durelli et al., 2002; Filippini et al., 2013; Freedman et al., 2008; Kalincik, Jokubaitis, et al., 2015;

Martinez & Flores, 2013; Tramacere et al., 2015) Aunque considerando que los principales efectos secundarios de este grupo de medicamentos consisten de reacciones asociadas al sitio de inyección puede valorarse el cambio a una terapia por vía oral de eficacia similar. (G Giovannoni et al., 2012)

2b Spelman y col. abordan este tipo de cambio terapéutico encontrando que existe un menor riesgo de presentar recaídas después del cambio con Fingolimod, seguido de Teriflunomida y en último puesto Dimetil Fumarato, dado que no se obtuvo diferencias

significativas se considera seguro cualquiera de los 3 fármacos. (Spelman et al., 2016)

1b

En el caso que la intención de modificar el tratamiento sea a consecuencia de falla de eficacia, las opciones que se recomiendan son Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab y Alemtuzumab en base a la evidencia actual. (CAMMS223 Trial Investigators

A

et al., 2008; Cohen et al., 2010, 2012; Coles et al., 2012; Del Santo et al., 2012; Derfuss, Bergvall, Sfikas, & Tomic, 2014; Hauser et al., 2016b; A. He et al., 2015; Kalincik, Horakova, et al., 2015; Khatri et al., 2011

2b

El cambio entre diferentes Interferones beta o Acetato de Glatiramer no ha demostrado ser más eficaz en controlar la actividad de la enfermedad que los fármacos mencionados inicialmente y conduciría en la mayoría de los casos a un retraso en el control de la enfermedad y mayor riesgo de progresión de la discapacidad del paciente. (A. He et al., 2015)

B

Si el fármaco actual es Teriflunomida o Dimetilfumarato:

1a

Considerando la posibilidad de que se desarrolle efectos secundarios de uno de estos dos fármacos y que sea esto la razón para discontinuar el tratamiento puede realizarse un intercambio entre ellos, o bien, podría usarse interferón beta o acetato de glatiramer. Esto bajo la consideración que la eficacia en el control de la enfermedad parece ser similar entre todos ellos. (Tramacere et al., 2015; Vermersch et al., 2014)

A

Si se presenta fallo terapéutico las opciones que se recomiendan como en el apartado anterior son Fingolimod, Natalizumab o Alemtuzumab. (Nixon et al., 2014; Tramacere et al., 2015)

Si el fármaco actual es Fingolimod:

Tanto en caso de presentarse inadecuada tolerancia al fármaco como en presencia de falla de eficacia las opciones que se recomiendan son Natalizumab o Alemtuzumab. (A. He et al., 2015; Tramacere et al., 2015)

El poder escoger entre ellos podría basarse en la presencia o no de serología positiva para el virus JC. En presencia de un resultado positivo se recomendará el uso de Alemtuzumab ya que a la fecha no hay casos reportados de LMP. Y en caso de ser negativo habrá que tomar en cuenta disponibilidad del fármaco y perfil de adherencia a los tratamientos del paciente en cuestión.

v

En casos de iniciar Alemtuzumab, por su mecanismo de acción se recomienda un tiempo de depuración de Fingolimod de 8 a 12 semanas para permitir la parcial normalización del recuento de linfocitos en sangre periférica y optimizar en teoría la eficacia del uso de Alemtuzumab. (Cohen & Chun, 2011; Freedman et al., 2013; Hu et al., 2009)

En presencia de retiro de Fingolimod por intolerancia a efectos secundarios en un paciente con EM Inactiva pudiera considerarse la opción de cambio a Teriflunomida o Interferón beta 1a SC teniendo en cuenta que puede existir reactivación de la enfermedad.

Si el fármaco actual es Natalizumab:

2b

Se recomienda el uso de Fingolimod en casos en los que Natalizumab deba ser discontinuado por intolerancia o efectos secundarios. No se recomienda en casos de fallo de eficacia para controlar la actividad de la enfermedad a menos que sea imposible contar con la opción de Alemtuzumab. (Barbin et al., 2016; Kalincik, Horakova, et al., 2015; Kappos, Radue, et al., 2015) Tampoco se recomienda el cambio de Natalizumab a Interferones o Acetato de Glatiramer, ya que existe mayor riesgo de reactivación de la enfermedad. (Iaffaldano et al., 2015)

B

1b

Recientemente, se han publicado casos de LMP en pacientes tratados con Fingolimod que inicialmente estaban en uso de Natalizumab, mismos que se han presentado en los primeros 6 meses de realizado el cambio de fármaco. Por lo que se recomendará mantener el monitoreo de IRM y valores de Index de Virus JC durante el primer año de cambio de tratamiento y dejar un lapso de 6 a 8 semanas entre la suspensión de Natalizumab y el inicio de Fingolimod para reducir el riesgo de una reactivación de la actividad de la enfermedad.

A

1a

En casos de fallo terapéutico de natalizumab por falta de control de la actividad de la enfermedad existe evidencia del meta análisis de Cochrane 2015 donde se observa a Alemtuzumab siendo superior a natalizumab en términos de prevención de recaídas, por lo que se recomienda este fármaco para estos casos. (Tramacere et al., 2015)

A

5

Alemtuzumab no se recomienda en casos en que el paciente presente alto riesgo de desarrollo de LMP ya que por su mecanismo de acción se desconoce la seguridad de esta conducta. Si existe riesgo de LMP asociado a actividad incontrolada de la enfermedad por Natalizumab el clínico deberá valorar la proporción riesgo/beneficio del cambio inicialmente a Fingolimod hasta reducir títulos de Index de virus JC antes de realizar traslape a Alemtuzumab, o bien, suspender tratamientos de 3 a 6 meses para iniciar Alemtuzumab una vez descartada la presencia de LMP; aunque esta última conducta podría asociarse a rebote o, en casos aislados, a Síndrome de Reconstitución Inmunológica que podrían propiciar progresión rápida de la discapacidad del paciente. (Gavin Giovannoni et al., 2016)

D

2b

Rituximab es otra opción terapéutica que pudiera considerarse en casos de necesitar discontinuar Natalizumab por riesgo de LMP. (Alping et al., 2016)

B

Si el fármaco actual es Alemtuzumab:

2b

Alemtuzumab es uno de los fármacos con más reciente aprobación para el tratamiento de EMRR por lo que estudios de seguimiento prolongados son escasos. Se conoce que a un seguimiento en promedio de 7 años alrededor de un 52% de los pacientes no presentaron evidencia de nuevas recaídas o nuevas lesiones en secuencias convencionales de IRM. En el 50 % restante, que presentan actividad de la enfermedad, se ha recomendado la administración de un nuevo ciclo de 3 días. Con una 3ª dosis se ha controlado un

B

36% adicional de pacientes y con una 4ª dosis un 8% más. (Tuohy et al., 2015) No se conoce el beneficio que pudiera existir de usar otros tratamientos de mantenimiento por ejemplo, Interferones, Teriflunomida, entre otros luego de haber usado Alemtuzumab.

Como recomendación del grupo desarrollador de la guía, en primera instancia se recomendaría una nueva dosis de 3 días de Alemtuzumab.

v

En casos de intolerancia a efectos secundarios del fármaco pudiera valorarse la opción del uso Natalizumab dependiendo del grado de actividad de la enfermedad y los tratamientos usados previamente por el paciente.

v

No se recomienda el uso de Fingolimod luego de haber utilizado Alemtuzumab por un teórico efecto negativo del último sobre la eficacia del primero en base a sus mecanismos de acción. (Cohen & Chun, 2011; Freedman et al., 2013; Hu et al., 2009)

DESEO GESTACIONAL, EMBARAZO Y LACTANCIA EN PRESENCIA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Siendo la EM una enfermedad que se presenta predominantemente en mujeres en edad reproductiva es importante conocer la relación que existe entre esta, la enfermedad y sus tratamientos.

1a

La EM como tal no se ha evidenciado que influya en el desarrollo de malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento intrauterino o aborto espontáneo. Dado que la EM es una enfermedad de etiología multifactorial se debe informar a la paciente que existe un riesgo entre el 2 a 5% de que su descendencia presente la enfermedad, porcentaje que aumenta a un 19% si ambos progenitores padecen EM. Por otro lado, el embarazo se relaciona con la disminución de la tasa de recaídas durante el 2do. y 3er. trimestre principalmente, surgiendo luego del parto un riesgo de alrededor de un 30% de presentar una recaída de la enfermedad sobretodo en el 1er. trimestre posparto. Este riesgo puede ser mayor o menor dependiendo de la actividad de la enfermedad en los 2 años previos al embarazo y durante el embarazo propiamente, el uso o no de tratamiento inmunomodulador por al menos un año previo a quedar embarazada la paciente y del grado de discapacidad que se presenta previamente a la concepción. El quedar embarazada se considera que produce un efecto neutro en cuanto a la progresión de la discapacidad en relación con la EM. (Bove et al., 2014; Patricia K. Coyle, 2016; Finkelsztein, Brooks, Paschoal, & Fragoso, 2011

En cuanto de la planificación de un embarazo en una paciente con EM deberá considerarse la suspensión del FME, el momento idóneo para dicha suspensión es variable para cada fármaco y para cada paciente. La mayoría de los FME disponibles en la actualidad son categoría C de la FDA en cuanto de su seguridad de uso durante el embarazo, con excepción de Acetato de Glatiramer (categoría B) y Teriflunomida (categoría X). En cuanto de la recomendación del momento de suspensión del tratamiento el uso de Acetato de Glatiramer, Interferón Beta y Natalizumab parece ser seguro incluso durante el 1er. trimestre de embarazo; su continuación más allá de este lapso deberá considerarse con extremo cuidado, sobretodo en el caso de Natalizumab el cual se ha relacionado con trombocitopenia y anemia hemolítica en el recién nacido en casos de madres que lo han usado durante el 3er. trimestre de embarazo. En casos de pacientes con EM inactiva la recomendación será siempre la suspensión de estos fármacos al menos 6 a 8 semanas previo a la concepción. En el caso de Dimetilfumarato, ya que su vida media es alrededor de 12 horas, se recomienda como prudencial su suspensión una semana antes de la concepción. Para Fingolimod el tiempo que se recomienda de suspensión es de 2 meses y en el caso de Alemtuzumab 4 meses. Finalmente, en el caso de Teriflunomida se recomienda someter a la paciente a un procedimiento de depuración del fármaco mediante el uso de Colestiramina 4 a 8 gr cada 8 horas por 11 días, y el momento que se considera

1a

A

1a

A

seguro para la concepción es al alcanzar niveles séricos de 0.02mg/ml. Dado que este fármaco si se presenta en el semen se recomienda este mismo procedimiento en el caso de los varones. (Bove et al., 2014; Patricia K. Coyle, 2016; Cree, 2013; Finkelsztejn et al., 2011; Lu et al., 2012, 2014; Thiel et al., 2016)

En pacientes que han estado en uso de anticonceptivos hormonales de forma crónica antes de desear el embarazo se recomienda que se realice un cambio de método anticonceptivo a un método de barrera mientras se inician ciclos menstruales ovulatorios, una vez alcanzados este tipo de ciclos suspender el FME. Esto es con el objetivo de reducir el tiempo que pasará la paciente sin uso de FME. (Bove et al., 2014; Finkelsztejn et al., 2011)

1a

Ya durante el embarazo en presencia de recaídas se considera seguro el uso de Metilprednisolona o Inmunoglobulina Humana. Sin embargo, durante el 1er. trimestre de embarazo el uso de esteroides se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollo de paladar hendido; también hay que tener presente que no se recomienda el uso de dosis altas de betametasona o dexametasona ya que estos cruzan la placenta casi sin ser metabolizados, por lo que la dosis total del adulto alcanza al feto. (Bove et al., 2014; Finkelsztejn et al., 2011)

En relación con la lactancia deberá también valorarse de forma personalizada en base a la actividad de la enfermedad durante el embarazo y en el 1er. mes posparto, así como la capacidad de acceso a lactancia suplementaria. Se ha observado un efecto protector de la lactancia exclusiva sobre

el riesgo de recaídas posparto, efecto que se pierde al combinar con lactancia complementaria. (Almas, Vance, Baker, & Hale, 2016;

Bove et al., 2014; Finkelsztejn et al., 2011; Hellwig et al., 2015)

1c

En casos de pacientes con EM inactiva durante el embarazo, que desean dar lactancia exclusiva y que en control de IRM realizada en el 1er. mes posparto no evidencia actividad de la enfermedad, podría darse lactancia exclusiva por 6 meses sin reiniciar FME. Podría quedar a criterio del clínico realizar IRM cerebral control a los 3 meses para verificar inactividad de la enfermedad.

A

En casos de pacientes con evidencia de actividad de la enfermedad durante el embarazo o en la IRM cerebral posparto, iniciar FME de los cuales se preferirán por su baja presentación en la leche materna, Acetato de Glatiramer, Interferón beta o Natalizumab. Otra opción que podría considerarse es la administración de pulsos de Metilprednisolona o Inmunoglobulina Humana de forma mensual, con la precaución de que si se usara Metilprednisolona se suspenda la lactancia por al menos 8 a 12 horas posterior a la administración del fármaco considerando la vida media y su paso a la leche materna. (Bove

et al., 2014; Patricia K. Coyle, 2016; Cree, 2013)

1c

Se ha reportado un aumento en la tasa de recaídas con el uso de tecnología para reproducción asistida, principalmente relacionado a uso de estimulación de ovulación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. No se conoce si este aumento esta en relación al tiempo que pasa la paciente

sin uso de FME o estresores emocionales. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales (ACOS) no se relaciona con deterioro o aumento de actividad de la enfermedad. (Bove et al., 2014)

UNIDADES DE INFUSIÓN PARA MANEJO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En cuanto a las unidades de infusión para fármacos relacionados a EM, contar con ella en las instalaciones donde se lleva a cabo el seguimiento de los pacientes tiene las ventajas de mejorar el control de la adherencia al tratamiento, detectar y notificar de una forma más eficiente la aparición de reacciones adversas a los fármacos, conveniencia del paciente que muchas veces tendrá dificultades para la movilización por la discapacidad generada por la propia enfermedad, menor cargo administrativo ya que todo el proceso de atención desde la prescripción hasta la infusión de los fármacos se da en la misma unidad. En cuanto al personal que atiende la unidad de infusión lo recomendable es que haya una enfermera entrenada por cada 3 pacientes/hora dentro de la sala, esto pudiera ampliarse en espacios donde existen varias sillas para infusión en una misma habitación sin divisiones. Contar con plantillas para Infusiones para ser llenadas por el personal, o bien, expedientes electrónicos puede disminuir el tiempo que se usa en aspectos administrativos y permitir más tiempo con el paciente. (Foley JF, 2011)

1c

A

Finalmente, habrá que considerar que en los espacios donde se administran infusiones debe contarse con el equipo y suministros para poder atender urgencias que pueden desarrollarse durante los procedimientos. A saber, antihistamínicos, adrenalina, esteroides parenterales (Metilprednisolona y/o Dexametasona), Oxígeno suplementario, mascarillas para ventilación no invasiva y transporte para referencia a servicio de urgencias.



PARÁMETROS QUE SE SUGIERE REGISTRAR EN LAS EVALUACIONES DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON EM

El objetivo de las citas de seguimiento del paciente con EM se separa en 3 principales aspectos: valorar la presencia o no de actividad de la enfermedad, detectar problemas de tolerabilidad o seguridad de los tratamientos utilizados, valorar y buscar tratamiento lo más adecuado posible para los síntomas que se desarrollan como parte de la evolución de la enfermedad en cada paciente.

En este sentido se recomienda registrar en las evoluciones de seguimiento en el renglón de datos subjetivos la sintomatología que refiera el paciente como, por ejemplo, dolor, espasmos musculares, desequilibrio, entre otros y que no son considerados como un brote o recaída de la enfermedad. Luego, detallar lo relativo a la actividad de la enfermedad tanto en parámetros clínicos (recaídas y/o progresión de la discapacidad) y radiológicos (presencia de nuevas lesiones en la IRM control, datos de pérdida de



volumen cerebral si están disponibles). Donde se halle disponible el monitoreo de la progresión de discapacidad debiera registrar al menos una evaluación de EDSS semestral, una evaluación cognitiva anual, una prueba de velocidad de la marcha anual y revisión anual de agudeza visual con cartilla de SLOAN. Finalmente, los datos clínicos o paraclínicos que nos orienten a valorar la presencia de falta de tolerabilidad o problemas de seguridad del tratamiento instaurado (linfopenia, hepatotoxicidad, Index elevado del virus JC, reacciones cutáneas, entre otras).

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE ENFERMEDAD EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA Y PRIMARIA PROGRESIVA

En los últimos años se ha dado un desarrollo intenso de nuevas moléculas para el tratamiento de la EM recurrente remitente (EMRR); sin embargo, en las formas progresivas de EM, EM secundaria progresiva (EMSP) y primaria progresiva (EMPP), los avances han sido escasos.

5 Se considera que en estas formas progresivas existen factores patogénicos de tipo neurodegenerativo más allá del proceso inflamatorio predominante en EMRR lo cual explicaría por qué fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores eficaces en EMRR no lo son en las formas progresivas de EM. (Lassmann, van Horssen, & Mahad, 2012; Mahad, Trapp, & Lassmann, 2015)

2a El diagnóstico de EMPP está bien definido en los criterios de McDonald 2011. Por otro lado, el diagnóstico de EMSP se

realiza de forma retrospectiva, requiriendo en ocasiones más de 2 años para la confirmación del mismo por el clínico, ya que no hay un consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de esta variante. En este sentido se recomienda la aplicación de los criterios diagnósticos propuestos por, quienes definen EMSP en aquellos pacientes que presenten de forma sostenida por 3 meses o más:

B

- Progresión de discapacidad: 1 punto de EDSS en pacientes con EDSS basal menor o igual a 5.5, o de 0.5 puntos en pacientes con EDSS basal mayor o igual a 6
- Un EDSS mínimo de 4
- Puntaje de sistema funcional piramidal igual o mayor a 2 (Lorscheider et al., 2016)

1a

Los fármacos que se han demostrado ineficaces en las formas progresivas de EM son interferones beta, azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida, fingolimod, natalizumab (Kuhle et al., 2016; F. Lublin et al., 2016; Loredana La Mantia et al., 2013; Ontaneda, Fox, & Chataway, 2015; Rojas, Romano, Ciapponi, Patrucco, & Cristiano, 2010)

1b

Existe evidencia favorable en relación con el uso de interferón beta y rituximab en relación con reducción en recaídas y de aparición de lesiones con gadolinio en formas progresivas. Lo

que pudiera sugerir que aquellos pacientes que aún presentan evidencia de este tipo de actividad de la enfermedad podrían beneficiarse de continuar en tratamiento inmunomodulador. (Hawker et al., 2009; L La Mantia et al., 2012; Rommer et al., 2011; The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS, 2004)

1b

El único fármaco hasta ahora aprobado para el tratamiento de EMPP es ocrelizumab, el cual demostró una reducción del riesgo de progresión de discapacidad sostenida a 6 meses de un 25% frente a placebo. (Montalban et al., 2016)

De esta cuenta se recomienda valorar en una forma individual el balance riesgo beneficio de continuar con cualquiera de estos tratamientos una vez diagnosticada una forma progresiva de EM. Si existe disponibilidad de uso de ocrelizumab se recomienda su uso.

A

TRATAMIENTO DE LOS BROTES O RECAÍDA

2c

El Panel Internacional sobre el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple lo define como un episodio de alteración neurológica del tipo visto en EM, cuando los estudios clínicos han establecido que la lesión causal es de tipo inflamatoria y desmielinizante. Debe durar al menos 24 horas y haber pasado al menos 30 días entre un evento previo para considerarse un nuevo brote. Además, debe comprobarse ausencia de proceso infeccioso simultáneo. Los síntomas paroxísticos típicos de la EM si se mantienen de forma continuada por 24 horas o más podrían entrar en esta definición. (Berkovich, 2013)

B

2b

El tratamiento de las recaídas es importante para el paciente con el fin de acortar y disminuir la discapacidad asociada a la recaída. A la fecha existe evidencia de la eficacia del tratamiento con dosis altas de metilprednisolona (MTP) tanto intravenosa como por vía oral. Suele considerarse que

B

aquellas recaídas que son de severidad moderada o severa se traten preferiblemente por vía intravenosa. El tratamiento con dosis equivalentes de metilprednisolona por vía oral podría ser igual de eficaz que el usado por vía intravenosa. (Berkovich, 2013; Le Page et al., 2015; Ramo-Tello et al., 2014)

2b

Se documentó la eficacia de cursos de tratamiento de 3 a 7 días de duración. El estudio publicado por Perumal y col en 2008 evidenció que no hay beneficio en recuperación de discapacidad con el uso de dosis en reducción de prednisona oral luego de la dosis alta de MTP IV. (Berkovich, 2013)

En cuanto a la vía oral también se ha demostrado un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a las dosis intravenosas equivalentes. (Le Page et al., 2015; Ramo-Tello et al., 2014)

2b

Existirán casos de recaídas graves donde no se observe la recuperación de la discapacidad como se esperaría, por lo que es una práctica usual valorar un nuevo ciclo de Metilprednisolona a las 2 semanas del primero si no ha habido recuperación. Yamasaki y col evidenciaron que no se obtiene mayor beneficio en la reducción del puntaje del EDSS más allá de un 3er ciclo de Metilprednisolona, por lo que se recomienda no dar más de 3 ciclos de 3 días de metilprednisolona para el tratamiento de un mismo brote. (Yamasaki et al., 2015)

En cuanto al uso de esteroides hay que tener en mente también el perfil de posibles efectos secundarios que pueden presentarse entre ellos, síntomas gastrointestinales, aumento de peso, edema, cambios de humor, disforia, ansiedad,

insomnio, dolor musculoesquelético, palpitaciones, edema, acné, cefalea, sabor metálico; con menos frecuencia hiperglicemia, hipertensión arterial, hirsutismo, aumento en el riesgo de infecciones. Si bien hay estudios como el de Zorzon y col de 2005 donde se documenta que no existe una influencia directa de los pulsos repetidos de MTP en la densidad ósea, reportes más recientes han documentado su efecto en este sentido por lo que, en pacientes con EM y reducida movilidad secundaria habrá que considerar el riesgo de deterioro de la densidad ósea con el uso de esteroides. En pacientes que presentan como comorbilidad Diabetes Mellitus y requieren uso de esteroides, Feldman-Billard y col encontraron que en este tipo de pacientes y que recibían un pulso de MTP por 3 días se duplicaba el valor de glicemia a las 10 horas de administración y en pacientes con un control inadecuado previo de la glicemia (Hb glicosilada mayor de 8%) cerca de la mitad requirieron del uso de insulina rápida para disminuir las cifras de glicemia. (Berkovich, 2013)

2c

El uso de Inmunoglobulina Intravenosa y Plasmaféresis se reserva como tratamientos de segunda línea en casos de recaídas por EM. En cuanto a Inmunoglobulina Intravenosa existe evidencia de su uso en pocos pacientes y no ha demostrado superioridad al uso de Metilprednisolona; existen algunos casos anecdóticos del beneficio de su uso en casos refractarios al uso de ella. Su uso se recomendaría en aquellos casos en los que el paciente presenta alguna contraindicación para el uso de esteroides. (Berkovich, 2013)

En cuanto a plasmaféresis existe evidencia de su beneficio en aquellos pacientes que no han tenido una adecuada respuesta al uso de metilprednisolona y la Academia Americana de Neurología en 2011 recomienda considerarla en casos de recaídas severas de EM RR. La dosis a usar debe considerarse de forma individualizada de 5 a 10 recambios realizados en días alternos. (Berkovich, 2013)

B

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- **FATIGA**

Según el Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines se define fatiga como una sensación subjetiva de falta de energía física y/o mental percibida por el individuo o el cuidador que interfiere con las actividades usuales o deseadas. Se reporta en alrededor del 80% de los pacientes e interfiere en su calidad de vida en los ámbitos físico, social y mental.

1a

En cuanto al tratamiento farmacológico de la fatiga puede probarse el uso de fármacos como amantadina y modafinilo, deberá realizarse una evaluación de eficacia y tolerancia de efectos adversos para valorar su uso prolongado. Se ha descrito que las medidas no farmacológicas tienen utilidad y entre ellas el ejercicio moderado. Heine y col (1603 pacientes en 36 estudios) en una revisión sistemática publicada en 2015 en relación al tipo de ejercicio que demostró mejores resultados encontraron que los mayores beneficios se obtienen en los

grupos de entrenamiento de resistencia, entrenamiento mixto (resistencia y desarrollo muscular) y la categoría de otros (yoga, entrenamiento de músculos inspiratorios, entre otros.). (Heine, van de Port, Rietberg, van Wegen, & Kwakkel, 2015)

Blikman y col también encontraron eficaz el tratamiento de conservación de energía que consiste en la enseñanza de patrones de comportamiento y desarrollo de estrategias adaptadas a cada individuo para optimizar el uso de la energía disponible para realizar las actividades de la vida diaria. Así mismo busca desarrollar la confianza en el individuo en su capacidad de manejar la fatiga. Las estrategias incluyen equilibrar trabajo y descanso, adecuada comunicación de sus necesidades a otros, análisis y modificación de las actividades diarias para reducir el desperdicio de energía, saber delegar actividades, aprender a examinar y modificar prioridades, uso eficiente del cuerpo, organización de los espacios y aprender a usar tecnología que puede asistir en el ahorro de la energía. (Blikman et al., 2013)

La recomendación para el manejo de fatiga en los pacientes con EM es poder incluir como parte fundamental la realización de ejercicio físico moderado acorde al nivel de discapacidad del paciente, acompañado de educación en estrategias de conservación de energía y valorar el uso de tratamiento farmacológico en acompañamiento a estas medidas. No se recomienda la sola administración de fármacos para el tratamiento de fatiga ya que la evidencia de eficacia de los mismos es baja.

v

1b

Entre las opciones de tratamiento farmacológico las que cuentan con mejor evidencia de eficacia es amantadina 100 mg PO 2 veces al día (bid) y modafinilo 200mg al día. (Ledinek, Sajko, & Rot, 2013; Mö Ller et al., 2011; Moreau et al., 2005; Taus et al., 2003) Sin embargo, hay que remarcar que esta eficacia es limítrofe y debiera combinarse con terapias no farmacológicas. (Asano & Finlayson, 2014)

• DOLOR NEUROPÁTICO

1a

La prevalencia de dolor en estos pacientes se encuentra entre el 57 a 65%. Se ha observado también que en cuanto a la intensidad de dolor que reportan, usando una escala numérica de 1 a 10, se encuentran en promedio entre leve a moderado 2.8 a 5.8. Sin embargo, sí puede existir alrededor de 12 a 15 % de pacientes que presentan dolor severo. Su presencia está directamente relacionada a deterioro en la calidad de vida, tanto en el aspecto físico como en el psicológico. Se ha observado también que alrededor de 42% de los pacientes ven interrumpidas sus actividades de la vida diaria en algún momento a causa de dolor.

Los factores de riesgo que se encontraron para sufrir dolor son:

- Mayor edad
- Mayor punteo de EDSS
- El género femenino parece sufrir de dolor más intenso
- Formas progresivas de EM
- Presencia de depresión

A

Los mecanismos de dolor en los pacientes con EM son variados, puede existir dolor por espasmos tónicos, dolor neuropático central, por neuritis óptica, cefalea, espalda dolorosa. (O Connor, Schwid, Herrmann, Markman, & Dworkin, 2008)

El tratamiento del dolor en pacientes con EM se maneja con las bases de estudios realizados para dolor en general. De tal cuenta en casos de dolor neuropático central se suele utilizar los medicamentos que tienen eficacia comprobada en otras patologías tales como: gabapentina, pregabalina, antidepresivos tricíclicos, lamotrigina, opioides, tramadol, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina y venlafaxina). En casos de neuralgia trigeminal se suele utilizar como primera línea la carbamazepina. Más recientemente se han realizados estudios en los que se ha probado que los cannabinoides tienen también efecto en la reducción de dolor y espasticidad. (O Connor et al., 2008)

A

El manejo de dolor neuropático debe incluir también técnicas de tratamiento no farmacológico, los detalles de este manejo se pueden consultar en la GPC BE No. 24 Manejo Rehabilitativo de Lesión Medular.

Tratamientos no farmacológicos del dolor neuropático:

- Uso de órtesis estáticas y dinámicas
- Equipo de autoayuda
- Vendaje Neuromuscular

- Hidroterapia
- Onda de choque
- Electro estímulo
- Masaje sedativo
- Fortalecimiento muscular

- **ESPASTICIDAD**

1a

La espasticidad es una secuela relativamente frecuente de las lesiones producidas por la EM, sobre todo en aquellas que lesionan la médula espinal. No existe un abordaje especializado del manejo de la espasticidad específico para EM, por lo que se trata a los pacientes que la padecen con las mismas medidas utilizadas en casos de lesiones medulares de otra etiología.

En este sentido se remite al lector a la GPC BE No. 24 Manejo Rehabilitativo de Lesión Medular.

v

- **DISFAGIA**

Disfagia es la dificultad para tragar alimentos sólidos, líquidos o incluso la propia saliva. Es un problema que puede dar lugar a complicaciones médicas, como por ejemplo: neumonía, desnutrición y deshidratación.

El clínico responsable del paciente con esclerosis múltiple deberá estar atento a detectar signos y síntomas que sugieran el desarrollo de disfagia, entre ellos:

- Tos y atragantamientos frecuentes.
- Le cuesta manejar la comida en la boca o mastica con dificultad.
- Come más despacio de lo que acostumbraba.
- No puede controlar la saliva y se le cae con frecuencia.
- Necesita tragar varias veces una pequeña cantidad.
- Sufre sofocos durante la comida.
- Quedan restos de alimentos en la boca después de la deglución.
- Se observa hemiparesia facial.
- Rechaza ciertos alimentos que antes comía bien.
- Presenta infecciones respiratorias repetidas.
- Pierde peso.

En la presencia de disfagia el neurólogo definirá la necesidad de referir el caso para valoración en conjunto con otorrinolaringología para luego enviar al paciente que lo amerite en referencia a servicio de fisioterapia donde será atendido de manera multidisciplinaria según corresponda.

✓

A continuación se resumen una serie de consejos generales a aplicar en la alimentación de las personas con disfagia. También se describen una serie de técnicas que ayudan a mejorar la función deglutoria.

Condiciones del entorno:

- Lugar adecuado para comer ha de ser un ambiente tranquilo, sin ruidos ni distracciones.
- La persona encargada de dar de comer ha de mostrar calma y seguridad, sentándose frente a la persona con disfagia y a la misma altura, anticipando con palabras lo que le va a dar de comer y enseñándole el contenido.
- En la medida de lo posible, hay que dejar que coma sola, bajo supervisión.
- La hora de las comidas ha de ser siempre la misma, evitando horas de cansancio y somnolencia.
- Intentar que la duración de la comida no sea superior a 30-40 minutos.

Estimulación de la cara y boca:

- Si existe falta de sensibilidad y movilidad en la cara, la lengua o los labios se pueden realizar masajes específicos.



Masaje:

- Cuando existe falta de tono en la cara y en la boca, utilizamos frío para dar masajes circulares con presión en las mejillas y en los labios. Se puede incluir vibración con el mismo cepillo eléctrico o con un vibrador facial.



- Cuando exista un tono elevado, emplearemos calor y masajes más suaves y prolongados en las mejillas y sobre los labios.

Postura:

- Si la persona está encamada, la incorporaremos para comer a 60° u 80°.
- Si puede permanecer sentada, la colocaremos con una correcta alineación de cabeza y tronco.
- Después de cada comida, antes de recostarse, es recomendable que permanezca sentada o incorporada durante 15 minutos para evitar posibles aspiraciones.

Modificaciones en la dieta:

- La deglución se facilita introduciendo algunas modificaciones en los alimentos.
- Es más fácil tragar consistencias homogéneas, que se humedecen fácilmente y que se deslizan sin esfuerzo. Algunos ejemplos de estas consistencias son:
 - Cremas, purés espesados de forma natural con harina o con papas, yogurt, natillas, puré de frutas, compota, croquetas, pescado o las papas aplastadas.
- Los líquidos son difíciles de deglutir para las personas con disfagia. Es por ello que incrementar su viscosidad es de gran ayuda. En muchos casos habrá que recurrir al espesante o al agua gelidificada para poder lograr la adecuada viscosidad.

• TRASTORNOS UROLÓGICOS

2c

Los trastornos urológicos generalmente se ven asociados a las lesiones medulares que sufren los pacientes con EM. El síndrome más frecuente es el irritativo que se caracteriza por poliaquiuria, urgencia miccional y/o incontinencia urinaria. Generalmente existe una hiperreflexia del detrusor a pequeños volúmenes de orina. Otro síndrome que puede encontrarse es el obstructivo, en el cual existe un defecto en el vaciado de la vejiga ya sea por debilidad del detrusor o hipertonia del esfínter uretral. Para poder iniciar un tratamiento adecuado debe realizarse un estudio urodinámico para identificar adecuadamente la causa de los síntomas en los pacientes y consultar a los especialistas en urología para su manejo.

(Sèze, Ruffion, Denys, Joseph, & Perrouin-Verbe, 2007)

B

En términos muy generales en presencia de un detrusor hiperactivo podría utilizarse fármacos anticolinérgicos, habitualmente la oxibutinina. Algunos casos resistentes a este tratamiento podrían beneficiarse de la inyección intramuscular de toxina botulínica en el detrusor. Esto último realizado por personal debidamente entrenado. Habrá también casos en los que persistirán volúmenes de orina residuales mayores de 100 cm³ en los cuales será necesaria la realización de cateterismo intermitente.

(Sèze et al., 2007)

B

En casos de esfínter uretral hiperactivo los fármacos que se recomendarán son bloqueadores alfa como la alfuzosina; siendo una opción también la aplicación de toxina botulínica en el esfínter y los cateterismos intermitentes para los casos que no responden al tratamiento farmacológico. En todo caso debe recibirse apoyo del especialista en urología para el adecuado tratamiento de los pacientes. (Sèze et al., 2007)

También debe incluirse en el abordaje la implementación de tratamientos no farmacológicos que pueden consultarse en la GPC BE No. 24 Manejo Rehabilitativo de Lesión Medular.

- **DISFUNCIÓN SEXUAL**

2c

La EM es una de las principales causas de discapacidad progresiva entre jóvenes por lo que se relaciona frecuentemente con disfunción sexual. Sin embargo, es sumamente infrecuente que el paciente consulte con su neurólogo al respecto. La presencia de disfunción sexual puede ser multifactorial, viéndose relacionada con alteraciones musculoesqueléticas (espasticidad, debilidad), disfunción autonómica (disfunción intestinal, vejiga neurógena), dolor, falta de sensibilidad en la región genital, afecciones psicológicas y cognitivas (depresión, fatiga, alteraciones en la imagen corporal, disminución en la autoestima, culpa), efectos secundarios de fármacos y relaciones de pareja patológicas. (Cordeau & Courtois, 2014)

La detección de la disfunción sexual se recomienda que se realice mediante cuestionarios ya estructurados para evitar las barreras que normalmente pueden existir para tocar el tema, algunos de ellos son la EDSS, Cuestionario de Intimidad y Sexualidad en Esclerosis Múltiple (MSISQ-19), entre otros. (Cordeau & Courtois, 2014)

2c

En cuanto al abordaje terapéutico se recomienda considerar y dar tratamiento tanto a los aspectos físicos como a los sicosociales de la disfunción sexual. El uso de sildenafil ha demostrado ser seguro en pacientes con EM. En el caso de las mujeres el uso de lubricantes es útil para reducir la dispareunia y resequedad vaginal. El uso de estrógenos tópicos se ha encontrado que mejora la sensibilidad del clítoris y reduce el dolor durante el acto sexual. La reducción en las dosis de antidepresivos que pueden deteriorar la capacidad de alcanzar el orgasmo es otro factor a tomar en consideración.

2c

Es adecuado también planificar en lo posible el momento de tener relaciones sexuales para poder reducir la presencia de fatiga, dolor o espasticidad que puedan presentarse durante la misma, así como buscar el adecuado tratamiento de la incontinencia urinaria o fecal que pueda desgastar la relación de pareja. También se recomienda educar en cuanto a áreas extragenitales que pueden proveer de sensaciones eróticas, para conocer otras opciones que puedan proveer de satisfacción sexual.

(Cordeau & Courtois, 2014)

2c

En el caso de los hombres los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa pueden usarse en casos de disfunción eréctil, siendo las moléculas estudiadas sildenafil y tadalafil. Como opción de segunda línea se encuentra el uso de inyecciones intracavernosas de agentes vasoactivos. En pacientes que fallan en la eyaculación durante el acto sexual el tratamiento de primera línea es el estímulo vibratorio del pene, pudiendo combinarse con el uso de midrodine para obtener mayor eficacia en el tratamiento. (Prévinaire, Lecourt, Soler, & Denys, 2014)

EVALUACIÓN COGNITIVA

- **BENEFICIO EN REALIZAR LA EVALUACIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON EM**

5

Desde 1980 las investigaciones demostraban que la discapacidad cognitiva tenía una prevalencia entre el 43-70% de los pacientes con EM, tanto en estadios tempranos como en estadios progresivos de la enfermedad (Chiaravalloyi NancyD, 2008)

A pesar del impacto que tiene la Esclerosis Múltiple en las actividades de la vida diaria y la alta prevalencia de las alteraciones cognitivas; en el ámbito clínico no es una práctica habitual el evaluar el deterioro cognitivo y que el paciente sea derivado para una evaluación neuropsicológica.

v

Las razones de la escasa atención brindada a estas manifestaciones son multifactoriales; como que se la ha considerado históricamente una enfermedad con afección esencialmente física; el perfil de deterioro que presenta tiene mayor compromiso en las funciones ejecutivas, atencionales y sin deterioro de lenguaje, esto lleva a que habitualmente el déficit quede “enmascarado”. Asimismo, la edad de estas personas no hace presumir la posibilidad de un déficit cognitivo y en algunas ocasiones el medico desestima plantear estas dificultades. Otro factor es que hay muy pocos instrumentos de evaluación cognitiva específicos para esta enfermedad. (Vanotti, Evaluacion Neuropsicologica en EM, 2008)

La detección de estas manifestaciones es vital para una mejor calidad de vida del paciente, su entorno familiar y social. Es importante tomar en cuenta todos los ámbitos en donde se puede ver afectado el paciente, no sólo porque es una enfermedad que afecta a una población joven, sino porque es una de las enfermedades menos predecible sobre los nuevos síntomas que pueda presentar el paciente. El lograr una correcta evaluación cognitiva nos puede ayudar a encontrar las áreas en donde el paciente está siendo más afectado y al tenerlas evidenciadas y monitoreadas puede ser una herramienta de utilidad para el tratamiento médico.

Mientras más rápido se incorpore una evaluación cognitiva del paciente más rápido se podrán tomar medidas de

acción, tanto a nivel de prevención como en encontrar áreas que necesiten rehabilitación.

El paciente es un ente multifuncional, por lo que tomar en cuenta todos los componentes que lo conforman en su tratamiento y rehabilitación logrará que el proceso sea exitoso.

- **MOMENTOS EN LOS QUE SE DEBE REALIZAR LA EVALUACIÓN COGNITIVA**

5

Los pacientes con EM pueden padecer una gran cantidad de síntomas, motivo por el cual el medico neurólogo en muchos de los casos debe considerar cuidadosamente estudios a realizar, tanto por razones clínicas y por razones emocionales, así también por razones económicas. Por esta razón fue creado un Cuestionario de Pre-screening, considerándolo una herramienta útil para el medico en consulta. (Vanotti, Evaluacion Neuropsicologica en EM, 2008)

El paciente de EM tiene su primer contacto con el neurólogo, en donde es él quien deberá de evaluar síntomas que presente y precisar si debe de realizar una evaluación más específica, como la evaluación cognitiva.

v

Puede realizarse como primera instancia el Cuestionario de Pre-screening de Benedict, una herramienta útil para el medico en la consulta neurológica, ya que el tiempo que se utiliza son 5 minutos y se realizaría en la primera o segunda consulta dependiendo del criterio del médico. El

mismo ha sido denominado "Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire" (MSNQ). (Anexos)

Si el médico con la prueba MSNQ avala su sospecha de déficit cognitivo (DC), se puede programar en su próxima cita una evaluación Neuropsicológica para realización de pruebas más específicas que descarten o comprueben las hipótesis previas.

Exploración médica (MSNQ)



Derivación a exploración neuropsicológica (BICAMS)

Rehabilitación cognitiva

- **ÁREAS COGNITIVAS QUE SE AFECTAN Y DEBEN EVALUARSE EN EM**

5

De la misma forma que ocurre con otros síntomas de la EM, las dificultades cognitivas varían mucho de una persona a otra.

Entre los aspectos cognitivos que se ven afectados esta la atención, el procesamiento de información, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y memoria a largo plazo.

El procesamiento de información, la memoria visual y la memoria a largo plazo suelen ser las que más se ven afectadas comúnmente. (Chiaravalloti & DeLuca, 2008)

5

- **Memoria a Largo Plazo**

Es la habilidad de aprender nueva información y recordar esa información más tarde en el tiempo. La memoria a largo plazo es una de las funciones que más se ve afectada de las funciones cognitivas durante la Esclerosis Múltiple, entre un 40-65% de los pacientes presentan dificultades.

Los pacientes con Esclerosis Múltiple requieren de mayor repeticiones de la información para alcanzar criterios de aprendizaje y una vez la información fue adquirida, recuerdan y reconocen de la misma forma que pacientes sanos o de control. (Chiaravalloti & DeLuca, 2008)

Algunas personas afectadas por la EM también refieren que necesitan más tiempo y más esfuerzo para identificar las cosas que deben recordar.

- **Procesamiento de Información**

Es la habilidad de mantener y manipular información en el cerebro en un corto periodo de tiempo (memoria de trabajo) y la velocidad con la que cada una procesa esa información (velocidad de procesamiento). La reducción en la velocidad de procesamiento de información es el más común déficit cognitivo de la EM.

(Chiaravalloti & DeLuca, 2008)

Esto puede observarse cuando las personas tienen mayores dificultades para mantener la concentración durante un período largo de tiempo o les cuesta no perder el hilo de lo que están haciendo si les interrumpen. También puede resultarles más difícil estar atentos a más de una tarea a la vez.

- **Funciones Ejecutivas**

Se refiere a las habilidades cognitivas que se necesitan para llevar a cabo dirección de comportamiento y la adaptación conforme el cambio y la demanda. Esto incluye la habilidad de elaborar un plan, anticipar lo que vendrá y responder apropiadamente. (Chiaravalloti & DeLuca, 2008)

Las personas experimentan dificultades en la planificación de sus actividades, en la resolución de problemas y en la toma de decisiones. Saben perfectamente lo que quieren hacer, pero tienen dificultades para saber por dónde empezar o bien para seguir los pasos necesarios para conseguir su objetivo en el orden adecuado.

- **Funciones visual perceptual**

Esta función no solo incluye el reconocimiento de un estímulo visual, sino también la habilidad de percibir las características de ese estímulo precisamente. Más de un cuarto de personas con EM podrían tener deficiencias en las funciones visuales perceptivas.

(Chiaravalloti & DeLuca, 2008)

PRUEBAS FACTIBLES PARA LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DEL PACIENTE CON EM DENTRO DEL IGSS

Debido al número de pacientes que se atienden hoy dentro de la institución y el corto tiempo que se tiene para trabajar con cada uno de ellos se buscó una batería de pruebas que puedan ser aplicables en un tiempo corto, pero que al mismo tiempo logren evaluar la mayoría de los dominios cognitivos que afectan en la esclerosis múltiple, con la finalidad de poder brindar una evaluación asertiva.

v

Dos pruebas que cumplen con estos criterios son:

1. Cuestionario de Pre-screening de Bennedict, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire” (MSNQ)
 2. (Brief International Cognitive Assessment for MS) BICAMS
- **MSNQ:**

El MSNQ, está conformado por 15 preguntas que el paciente con EM junto con una persona cercana, considerada “informante” deben contestar. La duración del mismo se estima en aproximadamente 5 minutos. En su versión original los pacientes que presentan un puntaje en sus respuestas por encima de un punto de corte pre-determinado numérico de 27, serian aquellos en los que la

D

sospecha de DC es elevada y por lo tanto, se les debería realizar la Batería de diagnóstico específica. (Vanotti, Evaluacion Neuropsicologica en EM, 2008)

5

Dada la ausencia de herramientas de tamizaje, que le permitan al médico neurólogo identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con un estudio neuropsicológico más extendido. En Argentina se realizó un estudio multicéntrico para validar el MSNQ, instrumento que mostro alta sensibilidad (0.91) y especificidad (0.80), mostrando que es un instrumento útil para identificar pacientes con posible riesgo de deterioro cognitivo. (Vanotti, Evaluacion Neuropsicologica, 2008)

- **BICAMS**

3b

Es una herramienta de evaluación internacional para monitorear la función cognitiva de los pacientes con Esclerosis Múltiple. (Vannoti, Smerbeck, Benedict, & Caceres, 2016)

- Especificaciones:
 - Es una prueba realizable en 15-25 minutos
 - No necesita ningún equipo especial (lápiz, papel y cronómetro)
 - Fácil de tomar en la práctica clínica cotidiana
 - Puede ser aplicado por profesionales de la salud

- Está compuesta por 3 Test de evaluación
 - a. **Symbol Digit Modalities Test (SDMT):** Se evalúa atención, velocidad de procesamiento de información, funciones ejecutivas, memoria de trabajo
 - b. **California Verbal Learning Test -2 Ed.(CVLT):** Se evalúa memoria verbal, fluencia verbal, fijación de información
 - c. **Brief Visuospatial Memory Test (BVMTR):** Se evalúa memoria visuo espacial (12) (Vannoti, Smerbeck, Benedict, & Caceres, 2016)

1. Test de Símbolos y Dígitos (SDMT)

El test consiste en convertir símbolos con forma de figuras geométricas en números a partir de una clave establecida. La clave va del número 1 al 9. Se realiza en un tiempo de 90 segundos.

Se le brinda al paciente una cartilla con la clave establecida y en el tiempo determinado debe ir contestando cada uno de los símbolos que forma la prueba.

Se califica contando las respuestas correctas, el total proporciona el resultado en bruto.

2. Test de Fluencia Verbal de California (CVLT)

Durante este test el evaluador lee un listado de 16 palabras, al terminar el paciente debe repetir el mayor número de palabras que recuerde sin

importar el orden. Se realizan 5 intentos con la misma dinámica. No tiene tiempo establecido.

Se califica sumando el total de las palabras recordadas durante los 5 intentos.

3. Test de Memoria Viso Espacial (BVMTR)

Para la realización de esta prueba se cuenta con una plantilla en donde hay 6 dibujos. Se le explica al paciente que se le mostrará la plantilla durante 10 segundos, en donde debe de memorizar los dibujos vistos para luego dibujarlos de la forma más exacta posible. Se realizan 3 ejercicios de la misma forma. No cuenta con tiempo establecido.

Se va calificando cada imagen de forma individual, tomando en cuenta exactitudes de imagen en proporciones, tamaño y espacio. Se suman los punteos de cada una las imagines de los 3 intentos.

Después de la valoración de cada una de estas pruebas y detectando las áreas en que el deterioro cognitivo es más evidente se podrían realizar pruebas más específicas que complementen el diagnóstico, esto tomando en cuenta el tiempo y recursos con los que cuente la institución.



Sería pertinente recomendar agregar algunos test que nos puedan ayudar a detectar otras áreas que están siendo afectadas en el paciente como son el área afectiva y el área social.

Se podrían aplicar:

- a. Inventario de Depresión de Beck (BDI)
- b. Escala de Sobrecarga del Cuidador
- c. Evaluación de Calidad de Vida

✓

- **BENEFICIO DEL USO DE TÉCNICAS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA**

1.

La EM tiene características específicas que deberemos tener en cuenta al abordar el tratamiento rehabilitador. Es una enfermedad progresiva con un curso fluctuante e imprevisible que hasta la fecha no tiene un tratamiento curativo. Existe un potencial de recuperación espontánea, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad y es por eso que si se toman medidas a tiempo y el paciente recibe el apoyo necesario podrán generarse beneficios. Por otro lado, vamos a encontrarnos con el efecto acumulativo de múltiples lesiones a diferentes niveles, variables en cada paciente y momento evolutivo, que en su conjunto determinarán una multiplicidad de déficit que variarán el grado de discapacidad y minusvalía. (Terre-Boliart & Orient-Lopez, 2007)

Hay que recordar que es una patología con un enorme impacto en el paciente, la familia y la sociedad; que afecta al estado emocional, las relaciones personales, el empleo y la interacción social. Si se logra generar un tratamiento rehabilitador desde los primeros indicios de deterioro cognitivo pueden llegar a generarse grandes cambios

✓

positivos en la vida del paciente y de su familia; ya que se logrará que el paciente acepte las dificultades por las que está atravesando o las que en un futuro puede llegar a experimentar y se empodere de su tratamiento, así como se le brindaran herramientas a la familia quienes muchas veces son el ente rehabilitador que más cercano esta al paciente.

Si se logra establecer que hay deterioro cognitivo y se interviene de manera multidisciplinaria la evolución positiva del paciente será más factible, así como también servirá a retrasar el deterioro cognitivo incipiente.

- **OBJETIVOS DE LA REHABILITACIÓN COGNITIVA**

1a

Globalmente los objetivos terapéuticos en esta enfermedad serán mejorar los episodios agudos, frenar la progresión de la enfermedad (mediante fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores), el tratamiento de los síntomas y las complicaciones. Integrado y coordinado con todos estos tratamientos debemos situar el tratamiento rehabilitador, entendiendo la rehabilitación como un proceso en el que, mediante la utilización combinada y coordinada de medidas médicas, sociales, educativas y vocacionales, ayudamos a individuos con deficiencias para conseguir su máximo nivel de funcionalidad y a integrarse en la sociedad mejorando así su calidad de vida.

5

El tratamiento rehabilitador se centrará en las consecuencias de la enfermedad más que en el diagnóstico médico y el objetivo fundamental será prevenir y reducir las deficiencias, aunque en algunas ocasiones también puede minimizar el DC. (Terre-Boliant & Orient-Lopez, 2007)

Las medidas de rehabilitación se deben considerar en una fase temprana de la enfermedad para mantenimiento de capacidades funcionales y reducir el riesgo de progresión de la discapacidad. Asignación a las intervenciones específicas y el establecimiento de la rehabilitación dependen de factores específicos de la enfermedad personales y objetivos específicos. (Beers & J, 2014)

Buscará:

v

- Retrasar el deterioro cognitivo
- Mejorar el rendimiento cognitivo y funcional
- Evitar la desconexión del entorno y fortalecer las relaciones sociales
- Dar seguridad e incrementar la autonomía personal del paciente
- Minimizar el estrés y evitar reacciones psicológicas anómalas
- Incrementar la autonomía personal en actividades cotidianas
- Aumentar la calidad de vida del paciente y de su familiares/asistentes

La rehabilitación neuropsicológica pretende minimizar los efectos del déficit cognitivo causados por la EM a través de:

v

- El ejercicio de las habilidades que están afectada
- La reorganización de las funciones cognitivas
- La optimización del uso de las habilidades conservadas
- El entrenamiento en formas alternativas de llevar a cabo las tareas habituales, es decir estrategias compensatorias
- El apoyo emocional para facilitar el proceso de adaptación a la nueva situación
- El asesoramiento y el apoyo a los familiares y a las personas del entorno próximo.

TRATAMIENTO REHABILITADOR

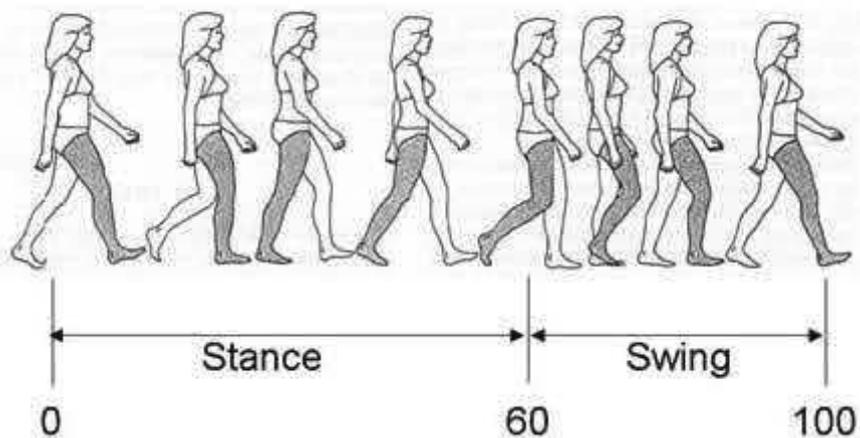
- **Evaluación de Marcha en EM**

La marcha es una actividad que se ve directamente afectada en los pacientes que viven con Esclerosis Múltiple. Su patrón se ve afecto y su velocidad disminuida, en la medida que el paciente se encuentra en crisis. Es importante contar con una prueba basal y cada vez que tenga cita o presente un brote deberá hacerse la medición en base a su nivel de independencia.

Prueba de 6 minutos (6MWT) (casos leves)

Prueba de 2 minutos (2MWT) (casos moderados)

Gait Cycle



Con frecuencia en casos de alta dependencia el paciente no es capaz de moverse sin equipo de autoayuda (silla de ruedas, andadores, muletas)

- **2MWT (Examen de marcha de dos minutos)**

Que el paciente camine todo lo que pueda avanzar durante 2 minutos, pueden utilizar su equipo de autoayuda, tomar en cuenta su independencia entre cada evaluación, no debe ser apoyado con asistencia física para medir la capacidad.

El monitoreo ambulatorio incluye aspectos de ambulación en la vida diaria, no evaluados en la clínica y deben ser considerados como un resultado adicional para la evaluación de las intervenciones en la Esclerosis Múltiple.

(Gijbels D, 2010)

Se recomienda incluir ejercicios enfocados en el fortalecimiento del extensor y flexor de la rodilla en pacientes con moderada disfunción de la marcha en quienes se busca mejorar la capacidad de marcha.

(Broekmans et al., 2013)

- **2MWT o 6MWT:**

Las pruebas de marcha que se proponen para la evaluación de pacientes con EM son: prueba de marcha de 2 minutos y la prueba de marcha de 25 pies.

(D. Gijbels, Eijnde, & Feys, 2011; Domien Gijbels et al., 2012)

Tratamiento Rehabilitador Multidisciplinario luego de una Recaída

Los pacientes que se deberá referir a servicio de fisiatría para manejo multidisciplinario están en los siguientes grupos:

- Pacientes que presenten algún grado de dependencia (leve, moderada o severa)
- Pacientes en quienes a consecuencia de la enfermedad requieren para sus actividades de vida diaria ajustes en equipos de uso frecuente.
- Pacientes que utilicen equipo de autoayuda (bastones, muletas, andadores, sillas de ruedas)
- Pacientes que cursen con complicaciones neurológicas (debilidad muscular, dolor, espasticidad, vejiga neurógena, intestino neurógeno, disfunción sexual)
- Pacientes a quienes por situación de discapacidad no pueda continuar desempeñándose en sus actividades laborales habituales.

Tratamiento Rehabilitador en EM

- **Tratamiento rehabilitador en etapa temprana**

En esta etapa se brinda toda la educación en relación a la prevención primaria de discapacidad, en cada unidad el médico Rehabilitador o terapeuta físico del equipo multidisciplinario deberá brindar orientación al paciente para realizar sus actividades físicas, desde el estiramiento, mejorar la capacidad respiratoria y mantener la capacidad

funcional, brindando programas individualizados en base a la capacidad del paciente.

- **Tratamiento en prevención primaria**

Se educa al paciente y al cuidador en las posiciones correctas al estar sentado, acostado y ambulando al nivel que se encuentre. Se fortalecen los entrenamientos en traslados, se previenen contracturas y se explica el masaje sedativo y para estiramiento de grupos tendinosos de articulaciones de extremidades comprometidas.

La terapia ocupacional en esta fase es vital para mantener al máximo las actividades laborales e independencia funcional en AVD.

Se fortalece la actividad aeróbica para que tanto la fatiga como la debilidad muscular, tengan un bajo impacto cuando se encuentre en brote o crisis.

Al estar en cama, movilizar cada 3 horas en el día y cada 4 horas por la noche y realizar masaje estimulante en puntos de presión ósea y colocar órtesis, bloqueos y todo lo que sea necesario para garantizar la buena posición en el lecho.

En silla de ruedas utilizar sillones de silicón o antiescara para disminuir el impacto de prominencias óseas y desarrollo de áreas de presión. Que la silla o andador sea ergonómico y que permita su independencia utilizando la capacidad residual del paciente.

- **Tratamiento en discapacidad secundaria**

Apoyo directo en el seguimiento integral de corrección de deformidades, brindar la mayor independencia en AVD y que todas los dispositivos y órtesis que sea necesario utilizar sean ergonómicos y a medida. En esta fase es necesario uso de Toxina Botulínica para mejorar la funcionalidad de extremidades superiores y combinar con órtesis de buena posición y dinámicas si fuera necesario.

Si es necesario referir a ortopedia para correcciones tendinosas, trasposiciones, artrodesis o lo que pueda mejorar la funcionalidad del paciente.

En caso de úlceras por presión, uso de colchones antiescaras, uso de membranas hidrocoloides y todos los alginatos, lasser y productos que favorezcan la recuperación de dichas lesiones para disminuir el reposo, situación que disminuye capacidad vital.

- **Tratamiento de discapacidad severa**

Lo indicado es un abordaje integral que luego de una valoración por todos los integrantes del equipo multidisciplinario, cada uno brinde las recomendaciones tanto para modificaciones en hogar, entorno y ajustes razonables que permitan al paciente tener calidad de vida, para favorecer su independencia funcional al máximo de su potencial y remanentes, según la severidad y cronicidad de las lesiones.

Integrantes del equipo multidisciplinario

La rehabilitación integral debe incluir una valoración BIO-PSICO-SOCIO-LABORAL, el equipo debe incluir por lo menos:

- Médico Rehabilitador
- Médico Neurólogo
- Médico Psiquiatra
- Médico Nutriólogo
- Médico Urólogo
- Médico Ortopedista
- Médico especialista en valoración de incapacidades
- Terapista Físico
- Terapista Ocupacional
- Terapista del Lenguaje
- Psicólogo
- Reorientador ocupacional
- Reubicador laboral
- Trabajador Social
- Enfermería rehabilitativa
- Cuidadores
- Paciente
- Técnico ortesista
- Personal administrativo (Registros Médicos)
- Patrono

Cada uno participará en las juntas multidisciplinarias o interconsultas según corresponda administrativamente. Se compartirán los objetivos de tratamiento, que se comparten

con las metas del paciente quien es el centro de todo el equipo, de cuyas metas y capacidades se montarán cada uno de los programas de los integrantes del equipo.

Se realizarán juntas multidisciplinarias de manera periódica y al llegar a un punto de no mejoría (caso estacionario) tomar cada una de las conductas en función de la mejor condición socio económica del paciente, para no exponerlo a riesgos y lograr que se encuentre en el medio productivo la mayor parte del tiempo.

LA INCIDENCIA Y LA PREVALENCIA DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1a

La comorbilidad psiquiátrica se asocia con menor calidad de vida, mayor fatiga y reducción de la adherencia a la terapia modificadora de la enfermedad en la Esclerosis múltiple.

Entre los estudios poblacionales, la prevalencia de la ansiedad fue del 21,9%, mientras que fue del 14,8% para el abuso de alcohol, del 5,83% para el trastorno bipolar, el 17,4% para la depresión, 2,5% para el abuso de sustancias y 4,3% para la psicosis. (Marrie et al., 2015)

De esta forma se confirma que la comorbilidad psiquiátrica, particularmente la depresión y la ansiedad, son comunes en la EM. Sin embargo, la incidencia de comorbilidad psiquiátrica sigue siendo poco estudiada. (Marrie et al., 2015)

La comorbilidad psiquiátrica se asocia con menor calidad de vida, mayores niveles de fatiga y menor adherencia a la

terapia modificadora de la enfermedad en la EM. Por lo tanto, una comprensión clara del riesgo de desarrollar estas condiciones y su prevalencia en las poblaciones establecidas es necesaria. (Marrie et al., 2015)

1a

Se reconoce que la depresión y, en menor medida, la ansiedad afectan más a la población de EM que la población general. Sin embargo, muchos estudios que han evaluado la prevalencia de estas afecciones han sido basados en la clínica, creando posibles sesgos de selección. Las estimaciones de prevalencia para el trastorno bipolar y la psicosis han sido variables y la literatura es inconsistente con respecto a la frecuencia relativa de estas condiciones en la población de EM frente a la población general. (Marrie et al., 2015)

La comorbilidad psiquiátrica ha sido reconocida desde hace tiempo como una preocupación en la población de EM. Particularmente cierto para la depresión y la ansiedad, cada uno de los cuales afecta a más del 20% de la población. La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica es alta incluso en el momento del diagnóstico de EM y se eleva a lo largo de la enfermedad. Además, la depresión, la ansiedad y el trastorno bipolar ocurren de forma sustancialmente más frecuente en la población de EM que en la población general. (Marrie et al., 2015)

3

La asociación de comorbilidad psiquiátrica y EM puede reflejar varios factores. En primer lugar, en la población general, existen relaciones bidireccionales entre la depresión, la ansiedad y la función inmune. La depresión, por ejemplo,

puede ocurrir en respuesta a cambios inmunológicos e inflamatorios. (Haapakoski, Ebmeier, Alenius, & Kivimäki, 2016)

2a

En segundo lugar, las anomalías cerebrales estructurales medidas por atrofia cerebral y lesiones cerebrales asociada con la depresión en la EM. En algunos pacientes la psicosis se ha atribuido a lesiones cerebrales en el lóbulo temporal. (Sundram et al., 2010)

En tercer lugar, la depresión o la ansiedad pueden constituir una respuesta general a una enfermedad crónica.

En cuarto lugar, las terapias modificadoras de la enfermedad y sintomáticas utilizadas para tratar la EM pueden causar depresión o ansiedad. Finalmente, los factores de riesgo psicosocial también juegan un papel en la comorbilidad psiquiátrica en la EM. (Marrie et al., 2015)

Debido a la comorbilidad de ansiedad y depresión y a la forma como afecta la calidad de vida de pacientes con EM sugerimos se consulte la GPC-BE No. 10 para el manejo de la depresión, y la GPC-BE No. 16 para el manejo del trastorno de ansiedad del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS.

v

5. ANEXOS

Anexo No. 1: MSNQ

NOMBRE: _____

FECHA: _____ **INSTRUCCIONES:** Las siguientes preguntas son acerca de problemas que Ud. podría experimentar. Califica que tan frecuente se presentan y que tan severos son. Basa tu calificación en cómo te has sentido en los últimos 3 meses.

Coloca una marca en la casilla que considere adecuada para su caso.

	Muy Frecuente, Muy Discapacitante	Frecuente, Interfiere con la vida diaria	Ocasional, raramente es problema	Muy infrecuente, No es un problema	Nunca, No me ocurre
	4	3	2	1	0
1. ¿Te distraes fácilmente?					
2. ¿Te desconcentras de lo que estás pensando cuando escuchas hablar a alguien más?					
3. ¿Eres lento cuando tratas de resolver un problema?					
4. ¿Olvidas tus citas?					
5. ¿Olvidas lo que acabas de leer?					

6. ¿Tienes problema relatando programas de televisión vistos recientemente?					
7. ¿Necesitas que te repitan las instrucciones?					
8. ¿Tienes que recibir recordatorios para realizar tareas?					
9. ¿Olvidas encargos que habían sido planificados?					
10. ¿Tienes dificultad respondiendo preguntas?					
11. ¿Tienes dificultad haciendo dos cosas al mismo tiempo?					
12. ¿Pierdes el sentido de las conversaciones?					
13. ¿Tienes dificultad controlando tus impulsos?					
14. ¿Sueles reírte o llorar por poca cosa?					
15. ¿Hablas excesivamente o te enfocas mucho en tu propio interés?					

Anexo No. 2: SDMT

KEY

÷	┌	(┐	>	Γ	÷	+)
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

©2008 by NCE

Anexo No. 3: CVLT

Nombre: _____

Consigna:

1° intento: "Le voy a leer una lista de palabras. Escuche con atención. Cuando haya acabado quiero que me la repita lo mejor que pueda. No importa el orden en que me repita las palabras. Lo importante es que se acuerde de tantas como pueda. ¿Está listo(a)?"

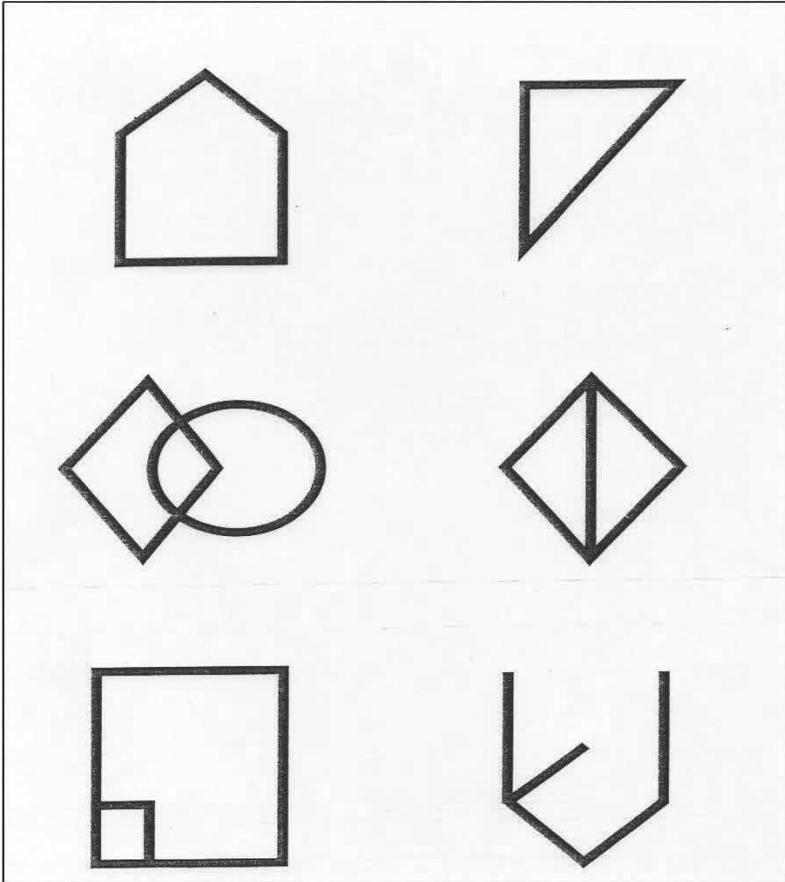
2° intento: "Le voy a repetir la lista de palabras. Otra vez quiero que me repita tantas palabras como pueda en cualquier orden. Acuérdesse de repetir las palabras que ya me dijo la primer vez."

3° a 5°: "Le voy a repetir otra vez la misma lista de palabras. Una vez más, quiero que me repita todas las palabras que pueda en cualquier orden incluyendo las que ya me ha dicho antes."

LISTA A	1	2	3	4	5
PIANO					
ELEFANTE					
CAMISA					
CABEZA					
LEOPARDO					
VIOLÍN					
PIE					
POLLERA					
DEDO					
OSO					
VESTIDO					
TROMPETA					
RINOCERONTE					
ABRIGO					
OREJA					
TAMBOR					

Total de palabras ensayos 1-5: _____

Anexo No. 4: BVMT-R



Created by Twinkl

Anexo No. 5: DISFAGIA

- RECETAS:

Hay páginas web para todo. Aquí incluimos algunas con recetas especialmente pensadas para personas con disfagia:

- <http://webosfritos.es/2012/02/recetas-de-comida-triturada-para-enfermos-cronicos/>
- <http://sancyd.es/comedores/discapacitados/menu.dieta.disfagia.php>
- http://www.ehowenespanol.com/recetas-pacientes-disfagia-manera_118768/

- PRAXIAS BUCOFONATORIAS:

Conviene realizar estos ejercicios todos los días durante 10 minutos después de los masajes faciales.

Se recomienda realizarlos primero delante de un espejo pequeño para tener mayor control de los movimientos y así poder corregirlos. Deben realizarse en secuencia como se indica a continuación.

- PRAXIAS LINGUALES (repeticiones de tres)
 1. Lengua hacia arriba.
 2. Lengua hacia abajo.
 3. Lengua arriba-abajo.
 4. Lengua hacia los lados (derecha-izquierda).
 5. Con la punta de la lengua acariciar el labio superior en ambos sentidos.
 6. Con la punta de la lengua acariciar el labio inferior en ambos sentidos.
 7. Recorrer con la lengua los labios.
 8. Con la lengua tocar los incisivos superiores.
 9. Con la lengua tocar los incisivos inferiores.
 10. Doblar la lengua hacia arriba y hacia abajo.
 11. Con la punta de la lengua llevarla a la cara anterior y posterior de los dientes superiores.
 12. Tocar el paladar lo más atrás posible con la lengua.
 13. Claqueo o chasquido.
 14. Empujar con la punta de la lengua los incisivos superiores e inferiores.

- PRAXIAS LABIALES:
 1. Extender los labios enseñando los dientes.
 2. Hacer gesto de silbar.
 3. Sonreír forzadamente.
 4. Hacer gesto de silbar y llevarlos a izquierda y derecha.

5. Meter los labios entre los dientes y moverlos hasta que no se vean los bordes rojos.
 6. Morder el labio superior.
 7. Morder el labio inferior.
 8. Vibrar los labios.
 9. Silbar.
- PRAXIAS DE MANDÍBULA
 1. Hinchar los carrillos y apretar los labios impidiendo que salga el aire (dar golpe en la mejilla para que salga el aire de forma explosiva).
 2. Abrir la boca despacio y cerrarla rápidamente.
 3. Abrir la boca rápidamente y cerrarla despacio.
 4. Hinchar ambos carrillos

Anexo No. 6: GUIA PRÁCTICA PARA EJERCICIOS EN LA PERSONA QUE VIVE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

No importando la severidad de las secuelas, la habilidad o incapacidad que pueda presentar la persona que vive con EM, sin que sea determinante la severidad de las mismas, es necesario que se realice actividad física de manera regular, para prevenir enfermedades que se pueden desarrollar por la falta de la misma.

Pretendemos brindar una guía que permita comprender los conceptos básicos y la manera segura de realizar los ejercicios de estiramiento y de movilidad, para las extremidades y tronco, para el logro de objetivos de la prevención de enfermedades y promoción de mejora continua de condición de salud, vamos a mencionar cinco categorías importantes que debemos tener en cuenta:

1. **FLEXIBILIDAD:** Útil para prevenir al rigidez, disminución de los rangos de movimiento, la debilidad muscular, disminuir el impacto de la espasticidad. Lo que hacemos es estirar bien los músculos y tendones mientras se puede movilizar la articulación.
2. **FORTALECER:** Para mejorar la fuerza muscular que cada músculo posee, se incrementa por medio del movimiento de una extremidad contra la gravedad, levantar pesas, ejercicios resistidos. Contribuye significativamente para disminuir la fatiga muscular.
3. **RESISTENCIA:** Los ejercicios aeróbicos permiten que lo cardiovascular mejore su resistencia, disminuya los

riesgos cardiovasculares, mejora control de colesterol y mantener un peso adecuado. Caminar, bicicleta, elíptica, step, natación, entre otros pueden ayudar a mejorar la resistencia.

4. **EQUILIBRIO Y COORDINACIÓN:** Cuando hacemos movimientos rítmicos con las extremidades, no permite mejorar la calidad del movimiento y se optimiza la calidad del mismo, pueden requerir el apoyo de un asistente.
5. **RELAJACIÓN:** Permiten bajar la tensión muscular, se hacen de manera estructurada. Reduce la tensión física y mental.

RECOMENDACIONES GENERALES AL HACER EJERCICIOS:

1. Use ropa cómoda que no le limite su movimiento.
2. Evitar ambientes muy cálidos, si fuera necesario tomar una ducha fría unos 10 minutos o paños, antes de iniciar la actividad.
3. Si hay dolor no continuar la actividad.
4. Informar a terapeuta, médico, enfermera o asistente si el dolor persistiera.
5. No forzar ninguna parte del cuerpo.
6. Trabaje despacio, dar tiempo a los músculos para recuperarse. Si se fuerza un movimiento inadecuado puede empeorar la espasticidad.
7. Todo estiramiento debe mantenerse un máximo de 60 segundos, luego regresar a la posición original.

8. En caso de asimetría de fuerza muscular, usar miembro menos débil, para trabajar el otro.
9. Respiración debe ser rítmica y descansar los músculos cada 60 segundos.
10. Tomar agua de manera constante para evitar el sobrecalentamiento o deshidratación.
11. Buscar la mejor hora para hacer los ejercicios según cada persona.
12. Evita la exposición prolongada al sol, usar siempre protección solar y gorra, para evitar otras lesiones.

EJERCICIOS DE LA CABEZA Y CUELLO

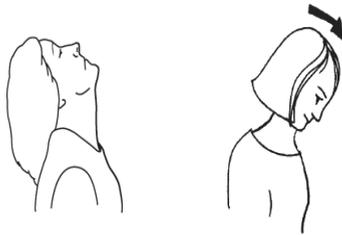
- Precauciones:
NO realizar estas actividades si se ha diagnosticado o presenta:
 - Vértigo: Una sensación de mareo o de sentir que la “habitación se está moviendo.” Si este movimiento le causa náusea deje el ejercicio inmediatamente e informe a su médico o terapeuta.

Una sensación de hormigueo o sensación eléctrica en el dorso o las extremidades al momento de inclinar el cuello. Si siente esta sensación, deje el ejercicio e informe a su médico o terapeuta.

Ejercicio 1:

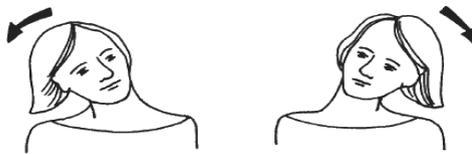
Incline la cabeza hacia atrás (ver hacia arriba). Hágalo despacio; no mueva la cabeza repentinamente hacia atrás.

Los hombros siempre deben estar bajos y relajados. Incline la cabeza hacia adelante ver hacia abajo). Repita 2 a 3 veces.



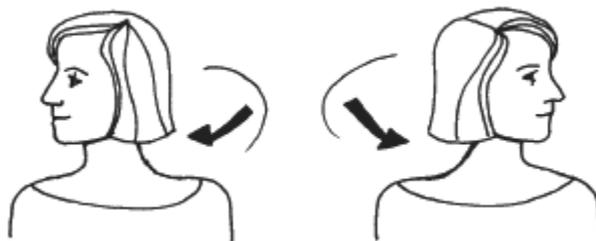
Ejercicio 2:

Incline la cabeza de manera que la oreja llegue al hombro. Repita 2 a 3 veces.



Ejercicio 3:

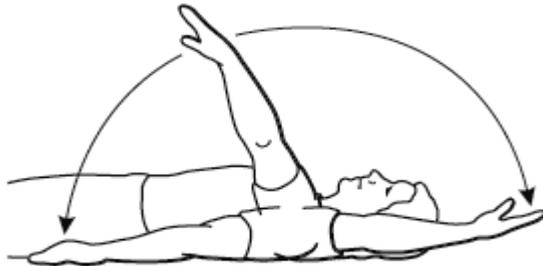
Gire la cabeza para mirar sobre el hombro. Repita 2 a 3 veces.



EJERCICIOS DE HOMBROS

Ejercicio 1:

Posición Inicial: Acuéstese de espalda, brazos a los lados, con las palmas de la mano hacia arriba. Levante un brazo sobre la cabeza (como al pedir la palabra), manteniendo el codo y el antebrazo recto. Mientras está en esta posición, respire profundamente y expire una vez en forma rítmica. Baje el brazo a la posición original como comenzó y repita 2-3 veces. Repita el ejercicio con el otro brazo.



Ejercicio 2:

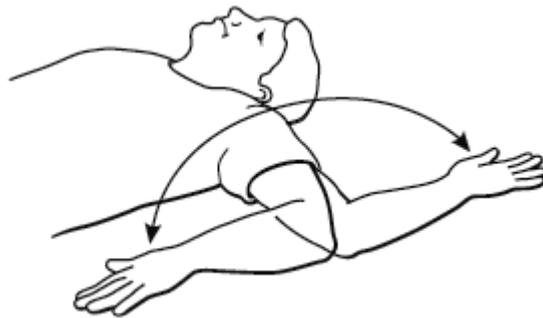
Posición Inicial: Acuéstese de espalda con los brazos a los lados. Gire las piernas hacia arriba. Estire un brazo al lado recto y levántelo recto hacia afuera hasta que llegue al lado de su cabeza (como un movimiento de títere). Vuelva el brazo a la posición original y repita 2-3 veces. Repita con el otro brazo.



Ejercicio 3:

Posición Inicial: Acuéstese de espalda con un brazo estirado al lado y su codo doblado a 90 grados. Gire la palma hacia abajo. Levante el antebrazo en forma de arco hasta que la mano toque la cama del otro lado. Suavemente vuelva a la posición en que empezó, palma tocando la cama.

Repita 2-3 veces. Repita el ejercicio con el otro brazo.



Ejercicio 4:

Posición Inicial: Derecho o sentado en una silla. Mueva el brazo hacia atrás, manteniéndolo recto como si buscara algo en el bolsillo de atrás. Deje que el antebrazo cuelgue. Vuelva el brazo a la posición original. Repita 2-3 veces. Repita con el otro brazo.



Ejercicio 5:

Empiece recostado con los brazos al lado, a la orilla de la cama. Mueva el brazo sobre la cabeza. Vuelva el brazo a la primera posición (brazo recto). Con el brazo a la altura del hombro, levante el brazo recto hacia el techo, levantando el hombro. Eche el brazo y hombro hacia atrás hasta que el hombro quede plano sobre la cama. Mueva el brazo hacia afuera hasta sobre pasar la cabeza. Vuelva el brazo a la posición inicial (brazo recto). Con el brazo extendido recto al nivel del hombro, mueva el brazo lo más posible hacia el suelo. Vuelva el brazo a la posición como comenzó. Extienda el brazo recto al nivel del hombro. Lleve el brazo sobre el cuerpo hacia el hombro opuesto, hasta que se levante el

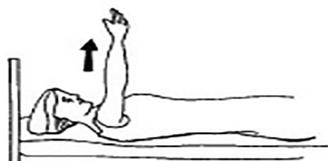
hombro del brazo. Vuelva a la posición inicial, con los dos brazos rectos. Repita todos los pasos anteriores con el otro brazo.



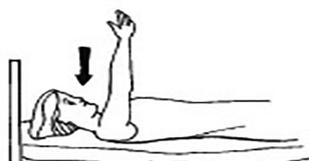
Primero



Segundo



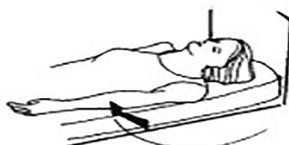
Tercero



Cuarto



Quinto



Sexto



Séptimo



Octavo

EJERCICIOS DEL CODO Y DEL ANTEBRAZO

Ejercicio 1:

Acuéstese en la cama o sobre una colchoneta, brazos al lado, palmas hacia arriba. Manteniendo el codo sobre la cama o colchoneta, lleve la mano hacia el hombro lo más que pueda. Sostenga esta posición. Vuelva a la posición original. Repita 3 veces para cada lado.



Ejercicio 2:

Acuéstese de espalda con los brazos al lado, las palmas hacia el costado.

O siéntese en una mesa con el antebrazo sobre la mesa. Levante el antebrazo recto. Si está recostado, mantenga el codo y el brazo superior tocando la cama. Suavemente gire la mano, la palma hacia su cara, luego la palma hacia afuera. Repita 2-3 veces. Repita el ejercicio con el otro brazo.



EJERCICIOS DE LA MANO Y DE LA MUÑECA

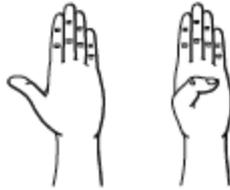
Ejercicio 1:

Doble los dedos hacia la palma (haga un puño). Estire los dedos.



Ejercicio 2:

Doble todas las articulaciones del pulgar. Descanse el pulgar.



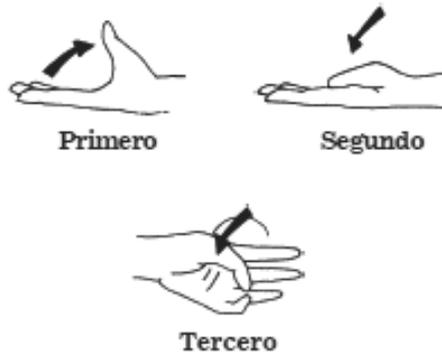
Ejercicio 3:

Separe los dedos (extienda los dedos). Junte los dedos.



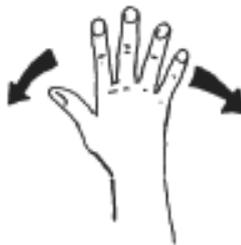
Ejercicio 4:

Con la palma hacia arriba, mueva el pulgar hacia arriba. Doble el pulgar. Mueva el pulgar hasta que toque el dedo meñique.



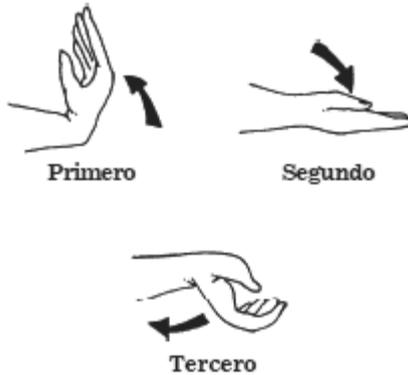
Ejercicio 5:

Con la mano plana, manteniendo el brazo inmóvil, gire la mano hacia la izquierda, luego hacia la derecha.



Ejercicio 6:

Doble la muñeca de manera que la palma llegue hacia el antebrazo. Enderece la muñeca a su posición neutral. Doble la muñeca en la otra dirección para que la mano llegue hacia el antebrazo.



Ejercicio 7:

Empiece con el brazo y muñeca en una posición cómoda, los dedos apuntando hacia el techo. Doble solamente los nudillos grandes de los dedos, haciendo una plana. Suba los dedos rectos. Trate de mantener la muñeca relajada.



EJERCICIOS DEL TRONCO Y DE LA CADERA

Ejercicio 1:

Siéntese en una silla o a la orilla de la cama, con los pies tocando el suelo.

Doble la cadera levantando la rodilla hacia el pecho. Mantenga ésta posición, luego vuelva a poner el pie en el suelo. Repita.



Ejercicio 2:

Enderece la rodilla levantando un pie. Vuelva a la posición con la rodilla doblada.



Ejercicio 3:

En posición boca abajo, doble la rodilla. Vuelva a la posición original.



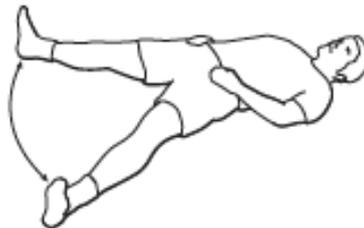
Ejercicio 4:

En posición de espalda, gire la pierna de manera que los dedos del pie apunten hacia afuera de la otra pierna. Gire la pierna de manera que los dedos del pie apunten hacia la otra pierna.



Ejercicio 5:

Con las piernas juntas y rectas, extienda las piernas para que estén separadas y vuelva a la posición neutral. O extienda una pierna primero y vuelva a la primera posición.



Ejercicio 6:

Doble una pierna, manteniendo el pie plano sobre la colchoneta. Suavemente levante la otra pierna a unas 20 a 25 centímetros de la colchoneta sin doblar la rodilla. Baje la pierna despacio y repita.



Ejercicio 7:

Recostado sobre su espalda, levante una rodilla y presiónela sobre el pecho mientras mantiene la otra pierna recta sobre el suelo o la cama. Si este estiramiento es muy difícil, mantenga el muslo detrás de la rodilla con las dos manos. Si todavía le sigue siendo difícil, ponga una pierna plantada en el suelo y suavemente resbale el talón hacia los glúteos. Repita cada lado.



Ejercicio 8:

Recostado sobre su espalda con las rodillas dobladas y los pies plantados, baje las rodillas suavemente de lado a lado. La idea es estirar el tronco y la cadera, sin que las rodillas toquen el suelo o la cama.



Ejercicio 9:

Estire una rodilla primero y luego la otra hacia el pecho para estirar la región lumbar. Después, baje un pie primero y luego el otro para evitar una torcedura de la espalda.



EJERCICIOS DE LA RODILLA, TOBILLO Y PIE

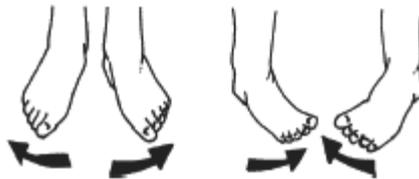
Ejercicio 1:

Doble el pie hacia arriba Doble el pie hacia abajo. Este ejercicio debe hacerse despacio. Si siente como si fuera a tener un espasmo, entonces repita el primer paso y mantenga la posición suavemente. Luego deje de hacer el ejercicio.



Ejercicio 2:

Mueva el pie con la planta hacia afuera. Mueva el pie con la planta hacia adentro.



Ejercicio 3:

Doble los dedos del pie hacia adentro. Extienda los dedos del pie hacia arriba y atrás lo más que pueda.



Ejercicio 4:

Separe los dedos del pie. Junte los dedos del pie.



Ejercicio 5:

Para hacer ejercicio de los dedos del pie y del pie, toma un trapo del suelo con los dedos del pie y luego suéltalo.



EJERCICIOS PARA EL EQUILIBRIO Y LA COORDINACIÓN AL SENTARSE

Ejercicio 1:

Mantenga su equilibrio mientras deja los brazos sobre las rodillas. Si es posible, levante una pierna, luego la otra, como en el dibujo. Si no, puede mover el talón del pie hacia adelante y hacia atrás sobre el suelo.



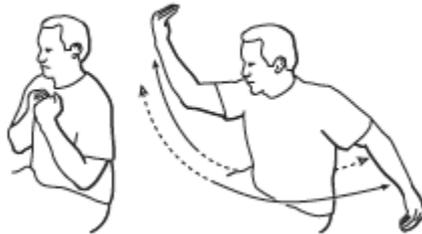
Ejercicio 2:

Con sus brazos a los lados y los codos doblados a 90 grados, doble la mano derecha con la palma hacia arriba. Doble la mano izquierda con la palma hacia abajo. Luego muévalas simultáneamente para que la palma de la mano derecha dé hacia abajo y la de la izquierda dé hacia arriba. Hágalo varias veces en sucesión rápida.



Ejercicio 3:

Empiece con las dos manos al medio del pecho. Levante un brazo hacia arriba y hacia adelante mientras simultáneamente estira el otro brazo hacia atrás. Después vuelva a la posición original y repita el Ejercicio en la otra dirección. Trate de repetir los dos movimientos 5 veces.



POSICIONES PARA MEJORAR EN CASO DE ESPASTICIDAD

Espasticidad es la tensión fuerte o rigidez de los músculos debido a un creciente tono que se empeora cuando se estiran o se mueven de repente. Sin embargo, el ejercicio, bien hecho, es esencial para poder manejar bien la espasticidad.

Los siguientes consejos pueden resultar útiles:

1. Evite posiciones que causen o empeoren la espasticidad.
2. Los ejercicios lentos que ayudan a estirar los músculos a su mayor alcance pueden ayudar.
3. Tome en cuenta que mover un músculo espástico a una nueva posición puede causar más espasticidad. Si esto ocurre, deje pasar algunos minutos para que los músculos descansen.
4. Mientras hace ejercicios, trate de mantener la cabeza recta (no inclinada a un lado).
5. Si usa medicina anti-espástica, haga los ejercicios aproximadamente una hora después de haber tomado la medicina.
6. Debe verificar frecuentemente la dosis de la medicina anti-espástica, debido a fluctuaciones en la severidad de la espasticidad.
7. Repentinos cambios de espasticidad pueden ocurrir cuando se contraen infecciones, lesiones en la piel, incluso zapatos o vestimentas demasiado ajustadas.

LAS MEJORES POSICIONES PARA LA ESPASTICIDAD

ESPASTICIDAD DEL FLEXOR

La Espasticidad del Flexor es muy común en personas con Esclerosis Múltiple. Las caderas y las rodillas se mantienen doblados con las caderas hacia adentro. Es menos común que las caderas y las rodillas estén hacia afuera.

Las rodillas están flexionadas y los pies suelen estar apuntando hacia abajo.

ESPASTICIDAD DEL EXTENSOR

La espasticidad del Extensor es menos común. La cadera y las rodillas se mantienen estiradas con las piernas bien juntas o cruzadas con un pie apuntando hacia abajo.

Recuerde que debe evitar cualquier ejercicio que acentúe la posición que Ud. sabe que está asociada con su espasticidad. Por ejemplo, si tiene espasticidad del extensor, dígame al ayudante que no le haga ejercicios que enderezcan la cadera y la rodilla.

Es importante recordar que las posiciones que se describen en esta sección están incluídas para que usted pueda reducir la espasticidad. Si no logra reducir la espasticidad, consulte a su médico o fisioterapeuta.

LAS MEJORES POSICIONES PARA LA ESPASTICIDAD

Situando su cuerpo de manera que pueda reducir la espasticidad

Postura 1:

Acostándose boca abajo (posición tendida) Esta es una buena posición si tiene espasticidad del flexor de la cadera y de la rodilla. Recuerde de dejar pasar algunos minutos para que los músculos de la cadera se relajen en esta nueva posición. Si es posible, deje que los dedos del pie y los pies cuelguen a orillas de la cama para que el tobillo encuentre una posición neutral. Al mismo tiempo que descansa la cadera, también descansarán los músculos del peroné.



Postura 2:

Acostándose boca arriba (posición supina) Si sus rodillas tienen tendencia a doblarse hacia adentro, trate de poner una almohada o toalla entre las rodillas. Tómese el tiempo para que las piernas se acostumbren y relajen en esta nueva

posición. Una almohada debajo de las rodillas aumenta la flexión de la rodilla y esto debe evitarse.



Postura 3:

Acostándose de lado (de costado) Esta es una excelente posición si las caderas y rodillas tienen tendencia a la espasticidad extensor. En posición de lado, doble la rodilla de la pierna de arriba y deje que la rodilla de la pierna de abajo quede estirada. También puede doblar una almohada o toalla y colocarla entre sus piernas.



Postura 4:

Como corregir la cadera dirigida hacia afuera.

Las caderas y rodillas asumen posición “de rana” debido a la espasticidad, trate de acostarse de espalda. Ponga parte de la almohada, o de una toalla grande (como de playa) bajo el muslo (de cadera a rodilla). Luego, doble y ajuste la toalla o almohada para que su cadera y rodillas se ubiquen en línea. Las rodillas deben apuntar hacia el techo.



6. GLOSARIO

- **Acinesia:** falta, pérdida o cesación del movimiento.
- **Astrocitos:** son células gliales, las más abundantes en el sistema nervioso central. Se originan de células de linaje neuroectodérmico, asumen funciones de sostén, fagocitarias y homeostáticas.
- **Ataxia:** signo clínico definido por la dificultad para la coordinación de los movimientos. Puede afectar extremidades, tronco, mecanismo de deglución, etc.
- **Atención:** la capacidad que tiene alguien para entender. Cualidad de la percepción en donde se llega a distinguir cuales son los estímulos más relevantes y dándoles la prioridad necesaria por medio de la concentración.
- Es el mecanismo que controla y regula los procesos cognitivos.
- **Dedos Dawson:** lesión ovoide que se extiende perpendicularmente desde los ventrículos cerebrales y que representa la inflamación perivenular observada usualmente en esclerosis múltiple.
- **Diplopia:** visión doble.
- **Función Ejecutiva:** Son las habilidades cognitivas del pensamiento que ayudan a la persona a planificar, fijar

metas, responder a problemas y persistir en las tareas apropiadamente. (DW & Meador, 1999)

- **Memoria a Largo Plazo:** se refiere a la habilidad de aprender o recibir nueva información y recordarla o utilizarla después de un tiempo. Está comprobado que entre el 40-65% de los pacientes muestran deterioro cognitivo en la memoria de largo plazo. (Rao, Grafman, DiGiulio, & Wiley, 1993)
- **Memoria de Trabajo:** es la capacidad de mantener en la mente los elementos que son relevantes para la tarea en curso a medida que esta se está realizando. Encargada de mantener información por cortos tiempos para llevar a cabo una actividad, para relacionar algo nuevo con la memoria de largo plazo o bien para mantener una información mientras se realiza otra actividad. (Baddeley, 1992)
- **Microglia:** son células neurogliales con capacidad fagocitaria, forman parte del sistema inmunitario del sistema nervioso central. Se originan a partir de precursores mesenquimales que penetran en el sistema nervioso central.
- **Mielitis incompleta:** lesión medular de etiología inflamatoria que abarca parcialmente en un corte transversal a la médula espinal en cualquiera de sus segmentos.

- **Nistagmo:** Es un movimiento involuntario, rápido y repetitivo de los ojos. Por la dirección en que se presenta puede ser horizontal, vertical, rotatorio.
- **Oftalmoplejía internuclear bilateral:** causada por una lesión del fascículo longitudinal medio, se caracteriza por dificultad para la aducción del ojo hacia el lado afectado. La aducción en la convergencia no se ve afectada. En la mirada hacia el lado sano puede observarse nistagmo.
- **Parestesia:** sensación anormal de la sensibilidad que se traduce en una sensación de hormigueo, adormecimiento, producida por lesión del sistema nervioso.
- **Pirimidinas:** Compuesto orgánico, similar al benceno y a la piridina, forma parte estructural de los nucleótidos.
- **Procesamiento Viso-espacial:** La función Viso-espacial incluye el reconocimiento de un estímulo visual y la habilidad de percibir las características de ese estímulo correctamente. (Chiaravalloti & J, 2008)
- **Signo de Lhermitte:** es un síntoma pasajero y repetitivo que se caracteriza por una sensación de descarga eléctrica que recorre la columna vertebral, se desencadena con la flexión del cuello.

- **Síndrome de Susac:** vasculopatía retino-cocleo-cerebral. Caracterizado por la tríada de encefalopatía, oclusión de ramas arteriales retinianas e hipoacusia neurosensorial
- **Velocidad de Procesamiento de Información:** es el ritmo en el cual usted recibe la información. La entiende y comienza a responder. Básicamente tiene que ver con el tiempo que a una persona le lleva a hacer una tarea, no con el nivel de inteligencia. (DW & Meador, 1999)

7. ABREVIATURAS

2D	2 dimensiones
3D	3 dimensiones
9HPT	9 hole peg test
□m	micrómetros
ADN	Ácido desoxirribonucleótido
AQP4	Antiacuaporina 4
AVD	Actividades de la vida diaria
bid	Expresión en latín de dos veces al día (bis in die)
BVMTR	Test de memoria visuoespacial
CADASIL	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
CIS	Síndrome Clínico Aislado
CVLT	Test de fluencia verbal de California
DC	Deterioro cognitivo
DIR	Double Inversion Recovery
DIS	Diseminación en Espacio
DWI	Diffusion weighted images
EDSS	Escala de Discapacidad Extendida
EM	Esclerosis Múltiple
EMCD	Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

FME	Fármaco Modificador de la Enfermedad
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IRM	Imagen por Resonancia Magnética
IV	Intravenoso
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
lpm	latidos por minuto
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
NMO	Neuromielitis Óptica
Nmol	nanomoles
NMOSD	Desórdenes del Espectro de Neuromielitis Óptica
NO	Neuritis óptica
Nrf2	Factor nuclear derivado de eritrocitos – 2
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
RCT	Estudios controlados randomizados
RIS	Síndrome radiológico aislado
RNFL	Capa de fibras nerviosas de la retina
RVD	Receptores de vitamina D
SC	Subcutáneo
SCT	Superficie corporal total
SDMT	Symbol digit modality test, test de símbolo dígito
SNC	Sistema Nervioso Central
STIR	Inversión de recuperación short-tau

TACMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas
T25W	Time of 25 feet walk, Tiempo para caminar 25 pies
UI	Unidades internacionales
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
MSNQ	Pre-screening de Bennedict, “Múltiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire

8. BIBLIOGRAFIA

- Achiron, A., Givon, U., Magalashvili, D., Dolev, M., Liraz, S., Kalron, A., ... Barak, Y. (2015). Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(6), 767–775.
- Aharoni, R. (2014). Immunomodulation neuroprotection and remyelination - The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 54, 81–92.
<http://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.05.005>
- Almas, S., Vance, J., Baker, T., & Hale, T. (2016). Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. *Multiple Sclerosis International*, 1–10.
<http://doi.org/10.1155/2016/6527458>
- Alping, P., Frisell, T., Novakova, L., Islam-Jakobsson, P., Salzer, J., Björck, A., ... Piehl, F. (2016). Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*, 79, 950–958.
<http://doi.org/10.1002/ana.24651>
- Asano, M., & Finlayson, M. L. (2014). Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Multiple Sclerosis International*, 1–12.
<http://doi.org/10.1155/2014/798285>
- Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*.
[http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70086-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7)

- Baier, M. L., Cutter, G. R., Rudick, R. A., Miller, D., Cohen, J. A., Weinstock-Guttman, B., ... Balcer, L. J. (2005). Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *64*(6), 992–5. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154521.40686.63>
- Bar-Or, A., Pachner, A., Menguy-Vacheron, F., Kaplan, J., & Wiendl, H. (2014). Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. <http://doi.org/10.1007/s40265-014-0212-x>
- Barbin, L., Rousseau, C., Jousset, N., Casey, R., Debouverie, M., Vukusic, S., ... Laplaud, D. A. (2016). Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab. *Neurology*, *86*, 1–8. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002395>
- Berkovich, R. (2013). Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. <http://doi.org/10.1007/s13311-012-0160-7>
- Bermel, R. A., You, X., Foulds, P., Hyde, R., Simon, J. H., Fisher, E., & Rudick, R. A. (2013). Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Annals of Neurology*, *73*(1), 95–103. <http://doi.org/10.1002/ana.23758>
- Blikman, L. J., Huisstede, B. M., Kooijmans, H., Stam, H. J., Bussmann, J. B., & Van Meeteren, J. (2013). Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.01.025>

- Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., ... Bozic, C. (2012). Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 20366(17), 1870–80.
- Boneschi, M., Vacchi, L., Rovaris, M., Capra, M., & Comi, R. (2013). Mitoxantrone for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), 1–52. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Bove, R., Alwan, S., Friedman, J., Hellwig, K., Houtchens, M., Koren, G., ... Smyth, P. (2014). Management of MS during pregnancy and reproductive years. *Obstet Gynecol*, 124, 1157–68.
- Broekmans, T., Gijbels, D., Eijnde, B. O., Alders, G., Lamers, I., Roelants, M., & Feys, P. (2013). The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(1), 112–119. <http://doi.org/10.1177/1352458512444497>
- Bryant, J., Clegg, A., & Milne, R. (2001). Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 574–579.
- Butzkueven, H., Kappos, L., Pellegrini, F., Trojano, M., Wiendl, H., Patel, R. N., ... Butzkueven, H. (2014). Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 0, 1–8. <http://doi.org/10.1136/>

- Cadavid, D., Cohen, J., Freedman, M. S., Goldman, M., Hartung, H. P., Havrdova, E., ... Mikol, D. (2016). The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–12.
- Calabresi, P. a, Radue, E.-W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., ... Lublin, F. D. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*, 13(6), 545–56. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles, A. J., Compston, D. A. S., Selmaj, K. W., Lake, S. L., Moran, S., ... Tandon, P. K. (2008). Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 359(17), 1786–801. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
- Casetta, I., Iuliano, G., & Filippini, G. (2007). Azathioprine for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), 1–32. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Castillo-Trivino, T., Braithwaite, D., Bacchetti, P., & Waubant, E. (2013). Rituximab in Relapsing and Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *PLoS ONE*. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0066308>

- Castro-Borrero, W., Graves, D., Frohman, T., Bates, A., Hardeman, P., Logan, M., ... Frohman, E. (2012). Current and emerging therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord*, 5(4), 205–220.
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.-P., Khatri, B. O., Montalban, X., ... Kappos, L. (2010). Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis for the TRANSFORMS Study Group*. *N Engl J Med*, 362, 402–415. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
- Cohen, J. A., & Chun, J. (2011). Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 69(5), 759–777. <http://doi.org/10.1002/ana.22426>
- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., ... Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1819–1828. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., ... Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 380(9856), 1829–1839. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)

- Comi, G., Hartung, H.-P., Kurukulasuriya, N. C., Greenberg, S. J., & Scaramozza, M. (2013). Cladribine tablets for the treatment of relapsing--remitting multiple sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother*, 14(1), 123–136. <http://doi.org/10.1517/14656566.2013.754012>
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., ... Kappos, L. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Cook, S., Vermersch, P., Comi, G., Giovannoni, G., Rammohan, K., Rieckmann, P., ... Greenberg, S. (2010). Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(5), 578–593. <http://doi.org/10.1177/1352458510391344>
- Cordeau, D., & Courtois, F. (2014). Sexual disorders in women with MS: Assessment and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57, 337–347.
- Cortese, M., Riise, T., Bjørnevik, K., Bhan, A., Farbu, E., Grytten, N., ... Myhr, K.-M. (2016). Pre-clinical disease activity in multiple sclerosis-a prospective study on cognitive performance prior to first symptom Running head: Pre-clinical disease activity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. <http://doi.org/10.1002/ana.24769>

- Costello, F., Hodge, W., Pan, Y., Eggenberger, E., Coupland, S., & Kardon, R. (2008). Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*, *14*, 893–905. <http://doi.org/10.1177/1352458508091367>
- Coyle, P. K. (2014). Current evaluation of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *14*(1), 127–35. <http://doi.org/10.1517/14712598.2014.866084>
- Coyle, P. K. (2016). Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *The Adv Neurol Disord*, 1–13.
- Cree, B. A. C. (2013). Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(7), 835–843.
- Daams, M., Steenwijk, M. D., Wattjes, M. P., Geurts, J. J. G., Uitdehaag, B. M. J., Tewarie, P. K., ... Barkhof, F. (2015). Unraveling the neuroimaging predictors for motor dysfunction in long-standing multiple sclerosis. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001756>
- De Stefano, N., Sormani, M. P., Stubinski, B., Blevins, G., Drulovic, J. S., Issard, D., ... Gasperini, C. (2012). Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the Neurological Sciences*, *312*, 97–101. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.013>

- Del Santo, F., Maratea, D., Fadda, V., Trippoli, S., & Messori, A. (2012). Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. <http://doi.org/10.1007/s00228-011-1141-1>
- Derfuss, T., Bergvall, N. K., Sfikas, N., & Tomic, D. L. (2014). Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing– remitting multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*, 1–15. <http://doi.org/10.1185/03007995.2015.1067191>
- Devonshire, V., Havrdova, E., Radue, E. W., O'Connor, P., Zhang-Auberson, L., Agoropoulou, C., ... Kappos, L. (2012). Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-44229\(12\)70056-X](http://doi.org/10.1016/S1474-44229(12)70056-X)
- Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A., & Giovannoni, G. (2013). Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>
- Durelli, L., Verdun, E., Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ghezzi, A., ... Zaffaroni, M. (2002). Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08430-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08430-1)

- Ebers, G., Rice, G., Lesaux, J., Paty, D., Oger, J., & Li, D. (1998). Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon γ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet*, *352*, 1498–1504.
- Fahrbach, K., Huelin, R., Martin, A. L., Kim, E., Dastani, H. B., Rao, S., & Malhotra, M. (2013). Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: a systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurology*, *13*. Retrieved from <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/180>
- Filippini, G., Del Giovane, C., Vacchi, L., D'Amico, R., Di Pietrantonj, C., Beecher, D., & Salanti, G. (2013). Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), 1–134. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Finkelsztejn, A., Brooks, J. B. B., Paschoal, F. M., & Fragoso, Y. D. (2011). What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. <http://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02931.x>
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. <http://doi.org/10.1093/brain/awm329>

- Fox, R. J., Cree, B. A. C., De Sèze, J., Gold, R., Hartung, H.-P., Jeffery, D., ... Duda, P. (2014). MS disease activity in RESTORE. *Neurology*, *82*, 1491–1498.
- Fox, R. J., Kita, M., Cohan, S. L., Henson, L. J., Zambrano, J., Scannevin, R. H., ... Phillips, J. T. (2014). Review BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety – Clinical trial phase 2 – Clinical trial phase 3 – Dimethyl fumarate – Multiple sclerosis – NF-E2-related factor 2. *Current Medical Research & Opinion Citation Curr Med Res Opin*, *30*(30). <http://doi.org/10.1185/03007995.2013.849236>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *367*(12), 1087–1097. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Freedman, M. S., Hughes, B., Mikol, D. D., Bennett, R., Cuffel, B., Divan, V., ... Al-Sabbagh, A. (2008). Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic comparison. *European Neurology*. <http://doi.org/10.1159/000127972>
- Freedman, M. S., Kaplan, J. M., & Markovic-Plese, S. (2013). Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol*, *4*(4), 1–18.

- Freedman, M. S., Thompson, E. J., Deisenhammer, F., Giovannoni, G., Grimsley, G., Keir, G., ... Tourtellotte, W. W. (2005). Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Archives of Neurology*, 62(6), 865–870. <http://doi.org/10.1001/archneur.62.6.865>
- Ganesh, A., Apel, S., Metz, L., & Patten, S. (2013). The case for vitamin D supplementation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2012.12.008>
- Gijbels, D., Dalgas, U., Romberg, A., de Groot, V., Bethoux, F., Vaney, C., ... Feys, P. (2012). Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(3), 364–371. <http://doi.org/10.1177/1352458511420598>
- Gijbels, D., Eijnde, B., & Feys, P. (2011). Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(10), 1269–1272. <http://doi.org/10.1177/1352458511408475>
- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Soelberg Sørensen, P., ... Serono, M. (2010). A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 5(4), 416–426. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>

- Giovannoni, G., Marta, M., Davis, A., Turner, B., Gnanapavan, S., & Schmierer, K. (2016). Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Practical Neurology*, *0*, 1–5.
- Giovannoni, G., Southam, E., & Waubant, E. (2012). Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple Sclerosis Journal*, *18*(7), 932–946. <http://doi.org/10.1177/1352458511433302>
- Gold, R., Giovannoni, G., Phillips, J. T., Fox, R. J., Zhang, A., Meltzer, L., & Kurukulasuriya, N. C. (2014). Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *57–66*. <http://doi.org/10.1177/1352458514537013>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., ... Dawson, K. T. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, *367*(12), 1098–107. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Goodin, D., Traboulsee, A., Knappertz, V., Reder, A., Li, D., & Langdon, D. (2012). Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon b-1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*, 282–287.

- Grecescu, M. (2014). Optical Coherence Tomography versus Visual Evoked Potentials in detecting subclinical visual impairment in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life*, 7(4), 538–541.
- Group, T. I. M. S. S. G. and the U. of B. C. M. A. (2012). Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 45, 1277–1285. <http://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
- Haapakoski, R., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2016). Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 66, 63–72. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.11.012>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., ... Kappos, L. (2016a). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., ... Kappos, L. (2016b). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>

- Havrdova, E., Galetta, S., Hutchinson, M., Stefoski, D., Bates, D., Polman, C. H., ... Hyde, R. (2009). Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology*, 8, 254–260. <http://doi.org/10.1016/S1474>
- Havrdova, E., Horakova, D., & Kovarova, I. (2015). Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*, 8(1), 31–45.
- Hawker, K., O'Connor, P., Freedman, M. S., Calabresi, P. A., Antel, J., Simon, J., ... Smith, C. H. (2009). Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology*. <http://doi.org/10.1002/ana.21867>
- He, A., Spelman, T., Jokubaitis, V., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., ... Kalincik, T. (2015). Comparison of Switch to Fingolimod or Interferon Beta/ Glatiramer Acetate in Active Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 72(4), 405–413. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4147>
- He, D., Guo, R., Zhang, F., Zhang, C., Dong, S., & Zhou, H. (2013). Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), 1–25. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009130.pub3>

- He, D., Xu, Z., Dong, S., Zhang, H., Zhou, H., Wang, L., & Zhang, S. (2012). Teriflunomide for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), 1–32. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009882.pub2>
- Health, C. A. for D. and T. in. (2016). *Vitamin D for the Treatment or Prevention of Multiple Sclerosis: A review of the Clinical Effectiveness*.
- Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M., van Wegen, E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), 1–125. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Hellwig, K., Rockhoff, M., Herbstritt, S., Borisow, N., Haghikia, A., Elias-Hamp, B., ... Langer-Gould, A. (2015). Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurology*, 72(10), 1132–1138.
- Hempel, S., Graham, G., Fu, N., Estrada, E., Chen, A., Miakel-Lye, I., ... Wallin, M. (2017). A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–9. <http://doi.org/10.1177/1352458516690270>
- Hirst, C., Ingram, G., Swingler, R., Compston, D. A. S., Pickersgill, T., Robertson, N. P., ... Durham, H. (2008). Change in disability in patients with multiple sclerosis: a 20-year prospective population-based analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 1137–1143. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2007.133785>

- Hu, Y., Turner, M. J., Shields, J., Gale, M. S., Hutto, E., Roberts, B. L., ... Kaplan, J. M. (2009). Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*, 128. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03115.x>
- Iaffaldano, P., Lucisano, G., Pozzilli, C., Brescia Morra, V., Ghezzi, A., Millefiorini, E., ... Trojano, M. (2015). Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. <http://doi.org/10.1093/brain/awv260>
- Jacob, A., Mckeon, A., Nakashima, I., Sato, D. K., Elson, L., Fujihara, K., & De Seze, J. (2013). Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 922–930. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302310>
- Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., ... Whitham, R. H. (1996). Intramuscular Interferon Beta-1a for Disease Progression in Relapsing Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 39, 285–294.
- Jacobsen, C., Hagemeyer, J., Myhr, K.-M., Nyland, H., Lode, K., Bergsland, N., ... Zivadinov, R. (2014). Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 0, 1–7. <http://doi.org/10.1136/>

- Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., Ruprecht, K., Ringelstein, M., Bergamaschi, R., ... Wildemann, B. (2011). Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures. *Journal of the Neurological Sciences*, 306(1–2), 82–90. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.038>
- Jindahra, Panitha; Petrie, Aviva; Plant, G. (2009). Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*, 132, 628–634.
- Jokubaitis, V. G., Spelman, T., Kalincik, T., Izquierdo, G., Bois Grand, F., Duquette, P., ... Vilija Jokubaitis, C. G. (2015). Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2(5), 479–491.
- Juryńczyk, M., Craner, M., & Palace, J. (2015). Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(1), 20–25. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308984>
- Kalincik, T., Horakova, D., Spelman, T., Jokubaitis, V., Trojano, M., Lugaresi, A., ... Butzkueven, H. (2015). Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 77, 425–435. <http://doi.org/10.1002/ana.24339>

- Kalincik, T., Jokubaitis, V., Izquierdo, G., Duquette, P., Girard, M., Grammond, P., ... Fernandez-Bolaños, R. (2015). Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing– remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(9), 1159–1171.
- Kappos, L., Bates, D., Eraksoy, M., García-Merino, A., Grigoriadis, N., Hartung, H. P., ... Sørensen, P. S. (2011). Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurology*, 10, 745–758.
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., ... Pohl, C. (2009). Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70237-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70237-6)
- Kappos, L., Gold, R., Miller, D. H., MacManus, D. G., Havrdova, E., Limmroth, V., ... O'Neill, G. N. (2008). Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *The Lancet*, 372(9648), 1463–1472. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61619-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61619-0)

- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P. A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., ... Hauser, S. L. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
- Kappos, L., O'connor, P., Radue, E.-W., Polman, C., Hohlfeld, R., Selmaj, K., ... Francis, G. (2015). Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, *84*, 1582–1591.
- Kappos, L., Radue, E.-W., Comi, G., Montalban, X., Butzkueven, H., Wiendl, H., ... Tomic, D. (2015). Switching from natalizumab to fingolimod. *Neurology*, *85*, 29–39.
- Kappos, L., Radue, E. W., Chin, P., Ritter, S., Tomic, D., & Lublin, F. (2016). Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. <http://doi.org/10.1007/s00415-015-7978-y>
- Kawalec, P., Mikrut, A., Wiśniewska, N., & Pilc, A. (2014). The Effectiveness of Dimethyl Fumarate Monotherapy in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Neuropharmacology*, *12*, 256–268.
- Khatri, B., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H. P., Kappos, L., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2011). Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised extension of the TRANSFORMS study. *The Lancet Neurology*, *10*(6), 520–529. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70099-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70099-0)

- Kieseier, B. C., & Pozzilli, C. (2012). Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(7), 914–924. <http://doi.org/10.1177/1352458512444498>
- Kjaer, M. (1987). Evoked potentials. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68(1), 79–80. [http://doi.org/10.1016/0168-5597\(87\)90073-6](http://doi.org/10.1016/0168-5597(87)90073-6)
- Kuhle, J., Hardmeier, M., Disanto, G., Gugleta, K., Ecsedi, M., Lienert, C., ... Kappos, L. (2016). A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(4), 533–43. <http://doi.org/10.1177/1352458515594440>
- Kupermith, M., Anderson, S., & Kardon, R. (2013). Predictive value of 1 month retinal nerve fiber layer thinning for deficits at 6 months after acute optic neuritis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(13), 1743–1748. <http://doi.org/10.1177/1352458513485149>
- La Mantia, L., Vacchi, L., Di Pietrantonj, C., Ebers, G., Rovaris, M., Fredrikson, S., & Filippini, G. (2012). Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), 1–17. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005181.pub1>
- Lassmann, H., van Horssen, J., & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews. Neurology*, 8, 647–656.

- Le Page, E., & Edan, G. (2011). Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(7), 867–875.
- Le Page, E., Veillard, D., Laplaud, D. A., Hamonic, S., Wardi, R., Lebrun, C., ... Edan, G. (2015). Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)
- Ledinek, A. H., Sajko, M. C., & Rot, U. (2013). Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-l-carnitine on fatigue in multiple sclerosis - Result of a pilot randomized, blind study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. <http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.029>
- Leist, T. P., Comi, G., Cree, B. A. C., Coyle, P. K., Freedman, M. S., Hartung, H. P., ... Scaramozza, M. (2014). Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): A phase 3 randomised trial. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70005-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70005-5)
- Leist, T. P., & Weisert, R. (2011). Cladribine: Mode of Action and Implications for Treatment of Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharm*, 34, 28–35. <http://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>

- Limmroth, V., Putzki, N., & Kachuck, N. (2011). The interferon beta therapies for treatment o RRMS. *The Adv Neurol Disord*, 4(5), 281–296.
- Lo, M., Marco, R., Paolo, C., Sabrina, R., Simona, R., Paola, M., ... Bertolotto, S. A. (2015). Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers. *Neurology and Therapy*, 4, 147–157. <http://doi.org/10.1007/s40120-015-0038-9>
- Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., Spelman, T., Havrdova, E., Horakova, D., ... Kalincik, T. (2016). Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 139, 2395–2405. <http://doi.org/10.1093/brain/aww173>
- Lu, E., Wang, B. W., Alwan, S., Synnes, A., Dahlgren, L., Sadovnick, A. D., & Tremlett, H. (2014). A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *CNS Drugs*. <http://doi.org/10.1007/s40263-013-0131-5>
- Lu, E., Wang, B. W., Guimond, C., Synnes, A., Sadovnick, D., & Tremlett, H. (2012). Disease-Modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy; A systematic review. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698c64>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., S??rensen, P. S., Thompson, A. J., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278–286. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>

- Lublin, F., Miller, D. H., Freedman, M. S., Cree, B. A. C., Wolinsky, J. S., Weiner, H., ... Kappos, L. (2016). Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01314-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01314-8)
- Maghzi, A.-H., Revirajan, N., Julian, L. J., Spain, R., Mowry, E. M., Liu, S., ... Waubant, E. (2014). Magnetic resonance imaging correlates of clinical outcomes in early multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3, 720–727. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2014.07.003>
- Mahad, D. H., Trapp, B. D., & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)
- Mancardi, G. L., Sormani, M. P., Gualandi, F., Saiz, A., Carreras, E., Merelli, E., ... Saccardi, R. (2015). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A phase II trial. *Neurology*, 84, 981–988.
- Mancardi, G., & Saccardi, R. (2008). Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology.thelancet.com*.
- Mantia, L. La, Vacchi, L., Rovaris, M., Pietrantonj, C. Di, Ebers, G., Fredrikson, S., & Filippini, G. (2013). Interferon b for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84, 420–426. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303291>

- Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., ... Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. <http://doi.org/10.1177/1352458514564487>
- Martinez, I., & Flores, S. (2013). *Efficacy and safety of the immunoregulatory drugs interferon beta and glatiramer in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*. (A. de E. de T. S. de Andalucía, Ed.). Sevilla.
- Mcguigan, C., Craner, M., Guadagno, J., Kapoor, R., Mazibrada, G., Molyneux, P., ... Mcguigan, C. (2016). Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *87*, 117–125. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>
- Miller, A. E., Wolinsky, J. S., Kappos, L., Comi, G., Freedman, M. S., Olsson, T. P., ... O'Connor, P. W. (2014). Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70191-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70191-7)
- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005a). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: Non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurology*, *4*(6), 341–348. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70095-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70095-8)

- Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005b). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, *4*(5), 281–288. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5)
- Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, *11*(2), 157–169. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70274-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70274-5)
- Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A., Blumhardt, L. D., Rice, G. P. A., Libonati, M. A., ... O'connor, P. W. (2003). A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, *348*1348, 15–23.
- Miller, D. H., Weinshenker, B. G., Filippi, M., Banwell, B. L., Cohen, J. a, Freedman, M. S., ... Polman, C. H. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*, *14*(9), 1157–1174. <http://doi.org/10.1177/1352458508096878>
- Minneboo, A., Barkhof, F., Polman, C. H., Uitdehaag, B. M. J., Knol, D. L., & Castelijns, J. A. (2004). Infratentorial Lesions Predict Long-term Disability in Patients With Initial Findings Suggestive of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*, *61*, 217–221.
- Möller, F., Poettgen, J., Broemel, F., Neuhaus, A., Daumer, M., & Heesen, C. (2011). HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(8), 1002–1009. <http://doi.org/10.1177/1352458511402410>

- Montalban, X., Comi, G., Antel, J., O'Connor, P., de Vera, A., Cremer, M., ... Kappos, L. (2015). Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. <http://doi.org/10.1007/s00415-015-7834-0>
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., ... Wolinsky, J. S. (2016). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Moreau, N., Pelletier, J., Lubetzki, C., Clanet, M., Study, F. M., Stankoff, G. B., ... Clanet, ; M. (2005). Modafinil for fatigue in MS: A randomized placebo-controlled double-blind study Modafinil for fatigue in MS A randomized placebo-controlled double-blind study. *NEUROLOGY*, *64*, 1139–1143. <http://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158272.27070.6A>
- Munger, K. L., & Ascherio, A. (2011). Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(12), 1405–1411. <http://doi.org/10.1177/1352458511425366>
- Nash, R. A., Hutton, G. J., Racke, M. K., Popat, U., Devine, S. M., Griffith, L. M., ... Bowen, J. D. (2015). High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS) A 3-Year Interim Report. *JAMA Neurology*, *72*(2), 159–169. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3780>

- Negrotto, L., Tur, C., Tintoré, M., Arrambide, G., Sastre-Garriga, J., Río, J., ... Montalban, X. (2015). Should we systematically test patients with clinically isolated syndrome for auto-antibodies? *Multiple Sclerosis Journal*, 21(14), 1802–1810.
- Nieuwkamp, D., JL, M., & Oosten, B. (2015). PML in a Patient without Severe Lymphocytopenia Receiving Dimethyl Fumarate. *N Engl J Med*, 372(15), 1474–1476. <http://doi.org/10.1056/NEJMc1501823>
- Nikfar, S., Rahimi, R., & Abdollahi, M. (2010). A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-?? in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clinical Therapeutics*. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.10.006>
- Nixon, R., Bergvall, N., Tomic, D., Sfikas, N., Cutter, G., & Giovannoni, G. (2014). No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy*. <http://doi.org/10.1007/s12325-014-0167-z>
- O'Connor, P., Goodman, A., Kappos, L., Lublin, F., Polman, C., Rudick, R. A., ... Duda, P. (2014). Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS study. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000541>
- O 'connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., ... Freedman, M. S. (2011). Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *Chilly Mazarin (H.B., P.T.) — Both in France Stockholm (T.P.O.); Sanofi-Aventis N Engl J Med*,

14365(6), 1293–303.

- O Connor, A., Schwid, S., Herrmann, D., Markman, J., & Dworkin, R. (2008). Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain*, 137, 96–111.
- Odenthal, C., & Coulthard, A. (2015). The Prognostic Utility of MRI in Clinically Isolated Syndrome: A Literature Review. *Am J Neuroradiol*, 36, 425–431. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A3954>
- Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., ... Lebrun, C. (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE*. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>
- Oliver, B. J., Kohli, E., & Kasper, L. H. (2011). Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *Journal of the Neurological Sciences*. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2010.11.003>
- Ontaneda, D., Fox, R. J., & Chataway, J. (2015). Clinical trials in progressive multiple sclerosis: Lessons learned and future perspectives. *The Lancet Neurology*. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70264-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70264-9)
- Pakpoor, J., Giulio Disanto, B., Altmann, D. R., Sue Pavitt, F., Turner, B. P., Monica Marta, F., ... Klaus Schmierer, F. (2015). No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2, 1. <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000158>

- Panitch, H., Goodin, D., Francis, G., Chang, P., Coyle, P., O'Connor, P., ... Weinschenker, B. (2005). Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of the Neurological Sciences*.
<http://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.003>
- Papadopoulos, M. C., & Verkman, A. S. (2012). Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology*, 11(6), 535–544. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70133-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70133-3)
- Patti, F., De Stefano, M., Lavorgna, L., Messina, S., Chisari, C. G., Ippolito, D., ... Tedeschi, G. (2015). Lesion load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PLoS ONE*.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0120754>
- Pérez-Miralles, F., Sastre-Garriga, J., Tintoré, M., Arrambide, G., Nos, C., Perkal, H., ... Montalban, X. (2013). Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 19(14), 1878–86.
<http://doi.org/10.1177/1352458513488231>
- Petzold, A., de Boer, J. F., Schippling, S., Vermersch, P., Kardon, R., Green, A., ... Polman, C. (2010). Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*.
[http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70168-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70168-X)

- Planas, R., Jelčić, I., Schippling, S., Martin, R., & Sospedra, M. (2012). Natalizumab treatment perturbs memory- and marginal zone-like B-cell homing in secondary lymphoid organs in multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*. <http://doi.org/10.1002/eji.201142108>
- Plavina, T., Subramanyam, M., Bloomgren, G., Richman, S., Pace, A., Lee, S., ... Ticho, B. (2014). Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 76, 802–812. <http://doi.org/10.1002/ana.24286>
- Polman, C. H., O'connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., ... Sandrock, A. W. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 354, 899–910.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., ... Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. <http://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Prévinaire, J. G., Lecourt, G., Soler, J. M., & Denys, P. (2014). Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. <http://doi.org/10.1016/j.rehab.2014.05.002>

- Pucci, E., Giuliani, G., Solari, A., Simi, S., Minozzi, S., Pietrantonj, D. C., & Galea, I. (2011). Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, 1–107. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Ramo-Tello, C., Grau-López, L., Tintoré, M., Rovira, A., Brieva, L., Cano, A., ... Torres, F. (2014). A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(6), 717–725.
- Río, J., Castelló, J., Tintoré, M., Sastre-Garriga, J., Horga, A., Nos, C., ... Montalban, X. (2009). Measures in the first year of therapy predict the response to interferon in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 15, 848.
- Río, J., & Ruiz-Peña, J. L. (2016). Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line diseasemodifying therapies in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 361, 158–167.
- Rojas, J. I., Romano, M., Ciapponi, A., Patrucco, L., & Cristiano, E. (2010). Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (1), CD006643. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006643.pub3>
- Rommer, P. S., Patejdl, R., Winkelmann, A., Benecke, R., & Zettl, U. K. (2011). Rituximab for Secondary Progressive Multiple Sclerosis A Case Series. *CNS Drugs*, 25(7), 607–613.

- Rosenkranz, T., Novas, M., & Terborg, C. (2015). PML in a Patient with Lymphocytopenia Treated with Dimethyl Fumarate. *New England Journal of Medicine*, 372(15), 1476.
- Rosti-Otajärvi, E., Ruutiainen, J., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <http://doi.org/10.1016/j.msard.2014.01.003>
- Rovira, À., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M. P., ... Montalban, X. (2015). Evidence-Based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Publishing Group*, doi(10). <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E.-W., ... Sandrock, A. W. (2006). Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis for the SENTINEL Investigators*. *N Engl J Med*, 354, 911–23.
- Ruet, A., Arrambide, G., Brochet, B., Auger, C., Simon, E., Rovira, A., ... Tintoré, M. (2014). Early predictors of multiple sclerosis after a typical clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*, 20, 1721.

- Saccardi, R., Freedman, M. S., Sormani, M. P., Atkins, H., Farge, D., Griffith, L. M., ... Nash, R. A. (2012). A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(186), 825–834. <http://doi.org/10.1177/1352458512438454>
- Sartori, E., & Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 245, 169–175.
- Scalfari, A., Neuhaus, A., Degenhardt, A., Rice, G. P., Muraro, P. A., Daumer, M., & Ebers, G. C. (2010). The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. *Brain*. <http://doi.org/10.1093/brain/awq118>
- Sèze, M. de, Ruffion, A., Denys, P., Joseph, P.-A., & Perrouin-Verbe, B. (2007). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: Review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*, 13(7), 915–928. <http://doi.org/10.1177/1352458506075651>
- Sorensen, P. S., & Blinkenberg, M. (2016). The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *The Adv Neurol Disord*, 9(1), 44–52.
- Sorensen, P. S., Lisby, S., Grove, R., Derosier, F., Shackelford, S., Havrdova, E., ... Filippi, M. (2014). Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis A phase 2 study. *Neurology*, 82, 573–581. Retrieved from www.neurology.org

- Sormani, M. P., Arnold, D. L., & De Stefano, N. (2014). Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. <http://doi.org/10.1002/ana.24018>
- Sormani, M. P., Kappos, L., Radue, E.-W., Cohen, J. A., Barkhof, F., Sprenger, T., ... De Stefano, N. (2016). Defining brain volume cutoffs to identify clinically relevant atrophy in RRMS. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–9. <http://doi.org/10.1177/1352458516659550>
- Spelman, T., Mekhael, L., Burke, T., Butzkueven, H., Hodgkinson, S., Havrdova, E., ... Vucic, S. (2016). Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. <http://doi.org/10.1111/ene.12929>
- Stangel, M., Penner, I., Kallman, B., Lukas, C., & Kieseier, B. C. (2015). Towards the implementation of “no evidence of disease activity” in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *The Adv Neurol Disord*, 8(1), 3–13.
- Stankiewicz, J. M., Kolb, H., Karni, A., & Weiner, H. L. (2013). Role of Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 10(1), 77–88. <http://doi.org/10.1007/s13311-012-0172-3>
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Meani Sarlota Mesaros, A., Drulovic, J., Preziosa, P., ... Filippi, M. (2016). Brain reserve against physical disability progression over 5 years in multiple sclerosis. *Neurology*, 86, 1–4. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002702>

- Sundram, F., Cannon, M., Doherty, C., Barker, G., Fitzsimons, M., Delanty, N., & Cotter, D. (2010). Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *The British Journal of Psychiatry*, *197*, 482–492.
- Taus, C., Solari, A., Amico, D. ', Branãs, P., Hyde, P., Giuliani, C., & Pucci E. (2003). Amantadine for fatigue in multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 1–12.
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD002818>
- The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. (2004). Interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*, *63*(10), 1788–1795.
- Thiel, S., Langer-Gould, A., Rockhoff, M., Haghikia, A., Queisser-Wahrendorf, A., Gold, R., & Hellwig, K. (2016). Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis—A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Multiple Sclerosis Journal*, 1–9.
<http://doi.org/10.1177/13524585166634872>
- Thomas, K., & Ziemssen, T. (2013). Management of fingolimod in clinical practice. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *115*(SUPPL.1), S60–S64.
<http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.023>

- Thompson, Ian M, Lucia, M. S., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Ford, L. G., Lippman, S. M., Crawford, E. D., ... Coltman, C. a. (2009). A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 2239–2246. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1212772>
- Tintore, M., Rovira, A., Arrambide, G., Mitjana, R., Río, J., Auger, C., ... Montalban, X. (2010). Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb26f>
- Tintore, M., Rovira, A., Río, J., Otero-Romero, S., Arrambide, G., Tur, C., ... Montalban, X. (2015). Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 1–12.
- Tizaoui, K., Kaabachi, W., Hamzaoui, A., & Hamzaoui, K. (2015). Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case–control studies. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(10), 243–252. <http://doi.org/10.1038/cmi.2014.47>
- Toghianifar, N., Ashtari, F., Zarkesh-Esfahani, S. H., & Mansourian, M. (2015). Effect of high dose vitamin D intake on interleukin-17 levels in multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Neuroimmunology*. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.022>

- Tramacere, I., Del Giovane, C., Salanti, G., Amico, D. ', & Filippini, G. (2015). Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing- remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), 1–150. Retrieved from <http://www.thecochranelibrary.com>
- Tuohy, O., Costelloe, L., Hill-Cawthorne, G., Bjornson, I., Harding, K., Robertson, N., ... Coles, A. (2015). Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 208–215. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307721>
- Van Schependom, J., Gielen, J., Laton, J., & Nagels, G. (2016). Assessing PML risk under immunotherapy: if all you have is a hammer, everything looks like a nail. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(3), 389–392. <http://doi.org/10.1177/1352458515596458>
- Vermersch, P., Czlolkowska, A., Grimaldi, L. M., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., ... Bauer, D. (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(206), 705–716. <http://doi.org/10.1177/1352458513507821>
- Vidal-Jordana, A., Sastre-Garriga, J., & Montalbán, X. (2012). Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 54(9), 556–563.

- Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., ... Jarius, S. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, *85*, 1–13.
- Yamasaki, R., Matsushita, T., Fukazawa, T., Yokoyama, K., Fujihara, K., & Ogino, M. (2015). Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*, *0*, 1–12.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org