



Instituto Guatemalteco  
de Seguridad Social

# Esclerosis múltiple

(Actualización 2023)

**Elaborado por**  
Grupo de especialistas multidisciplinario

**Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia**

**No. 98**



**Guía de Práctica Clínica  
Basada en Evidencia  
(GPC-BE) No. 98  
Esclerosis múltiple  
(Actualización 2023)**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Subgerencia de Prestaciones en Salud  
Comisión de guías de práctica clínica basadas  
en evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)  
Subgerencia de Prestaciones en Salud  
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia  
(GPC-BE)  
**GPC-BE No. 98 “Esclerosis múltiple, (Actualización 2023)”**  
Edición 2023; págs. 90  
IGSS, Guatemala.

**Elaboración aprobada por:**

Subgerencia de Prestaciones en Salud  
Oficio No. 3097 de fecha 27 de marzo de 2023

**Revisión, diseño y diagramación:**

Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia;  
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2023

ISBN: 978-9929-795-56-3

Derechos reservados-IGSS-2023

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.



**Licenciado Edson Javier Rivera Méndez**  
Gerente

**Francisco Javier Gódinez Jerez**  
Subgerente de Prestaciones en Salud



## **Grupo de desarrollo (Actualización 2023)**

**Dra. Ligia Ibeth Portillo Rivera**  
Especialista en Neurología  
Hospital General de Enfermedades

**Dr. Dennis Roberto Cuevas Morales**  
Especialista Pediatra / Psiquiatra  
Centro de Atención Integral de Salud Mental

**Dra. Karina Maribel Rodríguez**  
Especialista en Fisiatría  
Hospital de Rehabilitación

**Dra. Wendy Cheté Ortíz**  
Especialista en Fisiatría  
Hospital de Rehabilitación

**Licda. Pamela Hernández Solís**  
Psicóloga  
Unidad de Consulta Externa de Enfermedades



## **Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia**

**Dr. Edgar Campos Reyes**

Subgerencia de Prestaciones en Salud

**Dra. Erika López Castañeda**

Subgerencia de Prestaciones en Salud



## **Declaración de conflicto de interés**

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

### ¿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 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 1)



**Tabla 1. Niveles de evidencia\***

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

**Fuente:** Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de [https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella\\_Niveles.pdf](https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf)

\* **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 2)

**Tabla 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.

**Fuente:** Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59-72. Obtenido de [https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella\\_Niveles.pdf](https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf)

**Las guías de práctica clínica basadas en 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, con base en la tabla

**A**

del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto **A** (siempre en letras mayúsculas con base en 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.

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 en el momento 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 cual 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 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, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el 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 institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,  
Guatemala, 2023*



## Abreviaturas

<b>2D 2</b>	2 dimensiones
<b>3D 3</b>	3 dimensiones
<b>9HPT 9</b>	hole peg test micrómetros
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AQP4</b>	Antiacuaporina 4
<b>AVD</b>	Actividades de la vida diaria
<b>BICAMS</b>	Brief International Cognitive Assessment for MS
<b>BID</b>	Expresión en latín de dos veces al día (bis in die)
<b>BVMTR</b>	Test de memoria visuoespacial
<b>CADASIL</b>	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
<b>CIS</b>	Síndrome Clínico Aislado
<b>CVLT</b>	Test de fluencia verbal de California
<b>DC</b>	Deterioro cognitivo
<b>DIR</b>	Double Inversion Recovery
<b>DIS</b>	Diseminación en Espacio
<b>DMD</b>	Disease Modifying Therapy
<b>DWI</b>	Diffusion weighted images

<b>EDSS</b>	Escala de Discapacidad Extendida
<b>EM</b>	Esclerosis Múltiple
<b>EMCD</b>	Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida
<b>EMPP</b>	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
<b>EMRR</b>	Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente
<b>EMSP</b>	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
<b>FME</b>	Fármaco Modificador de la Enfermedad
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IRM</b>	Imagen por Resonancia Magnética
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LCR</b>	Líquido Cefalorraquídeo
<b>LES</b>	Lupus Eritematoso Sistémico
<b>LMP</b>	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
<b>lpm</b>	latidos por minuto
<b>MAGNIMS</b>	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis



<b>MAS</b>	Escala modificada de ASWORTH
<b>MSNQ</b>	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
<b>NMO</b>	Neuromielitis Óptica
<b>Nmol</b>	nanomoles
<b>NMOSD</b>	Desórdenes del Espectro de Neuromielitis Óptica
<b>NO</b>	Neuritis óptica
<b>Nrf2</b>	Factor nuclear derivado de eritrocitos
<b>OCT</b>	Tomografía de Coherencia Óptica
<b>RCT</b>	Estudios controlados randomizados
<b>RIS</b>	Síndrome radiológico aislado
<b>RNFL</b>	Capa de fibras nerviosas de la retina
<b>RVD</b>	Receptores de vitamina D
<b>SC</b>	Subcutáneo
<b>SCT</b>	Superficie corporal total
<b>SDMT</b>	Symbol digit modality test, test de símbolo dígito
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>STIR</b>	Inversión de recuperación short-tau
<b>TAB</b>	Tasa anualizada de brotes





## Índice

1. Introducción	13
2. Objetivos	15
3. Metodología	17
4. Contenido	21
5. Bibliografía	65



## 1. Introducción

El grupo de trabajo que ha actualizado la presente guía ha priorizado los aspectos clave como los siguientes: actualización en diagnóstico temprano utilizando los Criterios de McDonald 2017, tratamiento temprano en pacientes con **Síndrome clínico aislado** (CIS), para enfermedad establecida (tanto recurrente como progresiva) y seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Se han generado recomendaciones para los casos en los que se requerirá de la modificación de la terapéutica establecida en ese momento.

A continuación, el lector encontrará información sobre estrategias en cuanto a valoración cognitiva y rehabilitativa y el abordaje de los trastornos psiquiátricos en Esclerosis Múltiple con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes y su entorno social.



## 2. Objetivos

### General

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

### Específicos

- Describir la importancia de utilizar los **criterios diagnósticos** en los pacientes que cursan con Esclerosis Múltiple fundamentados en las últimas actualizaciones internacionales.
- Revisar y actualizar los **diferentes tratamientos** aprobados para el uso en pacientes con Esclerosis Múltiple existentes hasta la fecha.
- Presentar las **opciones terapéuticas existentes y actualizadas** para el manejo de patologías neuropsicológicas, psiquiátricas y de rehabilitación para el paciente con Esclerosis Múltiple.

### 3. Metodología

#### Definición de preguntas

Para abordar los temas anteriores se han formulado preguntas que implican una intervención terapéutica específica y aquellas que cubren aspectos del manejo clínico, formuladas considerando la población, aspecto del manejo y resultados.

- En pacientes con CIS (Síndrome Clínico Aislado):

¿Cuál es el beneficio de iniciar tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad (DMD) frente a ningún tratamiento?

- En pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante (EMRR); EM progresiva secundaria y EM progresiva primaria:

¿Cuál es el beneficio de tratar con DMD en comparación con ningún tratamiento?

- En pacientes con EM que dejan de tomar un fármaco modificador de la enfermedad (DMD):

¿Existe mayor riesgo de recaídas, discapacidad, mayor actividad de la enfermedad documentada en estudio de imagen de resonancia magnética (IRM) progresión a una secundaria progresiva o primaria progresiva y cuál es el beneficio de continuar con el tratamiento?

- En mujeres con EM tratadas con DMD que desean quedar embarazadas o que tienen un embarazo no planificado:

¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico?

- En pacientes con Esclerosis Múltiple:

¿Cuál es el abordaje en los trastornos psiquiátricos que presentan?

¿Cuáles son las estrategias a utilizar en el tratamiento de rehabilitación multidisciplinaria en el paciente con esclerosis múltiple?

¿Cuál es la importancia de espacios Neurosensoriales como estrategia terapéutica en el paciente con Esclerosis Múltiple?

¿Cuál es el abordaje en el diagnóstico y estrategias cognitivas para los pacientes con Esclerosis múltiple que ya presentan deterioro cognitivo, trabajando con equipo multidisciplinario de rehabilitación?



## **Estrategias de búsqueda**

La búsqueda de la actualización de la presente guía se realizó en el año 2022 en los sitios electrónicos de Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>).

Palabras clave en inglés relacionadas con cada una de las preguntas PICO descritas.

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

## **Población diana**

Pacientes adultos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que acuden a solicitar servicio médico a las distintas unidades del IGSS y de otras instituciones de salud.

## **Usuarios de la guía**

Médicos Generales, Médicos Residentes, Médicos Internistas, Especialistas en Neurología, Fisiatras, Psiquiatras y Psicólogos.

Médicos de los servicios de emergencia, consulta externa y personal paramédico pertenecientes al

IGSS, así como de otras instituciones que prestan atención médica.

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

Elaboración: 2022-2023

Revisión: 2023

Publicación: 2023



## 4. Contenido

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, adquirida y discapacitante que afecta de modo específico al sistema nervioso central (SNC). Conlleva la aparición de inflamación, desmielinización y neurodegeneración.

Se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles que junto a la expresión de genes modificadores y bajo la influencia de determinados agentes ambientales (clima, dieta, tóxicos, tabaco, infecciones víricas, niveles bajos de vitamina D, entre otros) que desencadenan una cascada autoinmune en el que la oligodendroglía, mielina, axones y neuronas serán atacadas y dañadas.

2b

La historia natural de la enfermedad inicia en promedio entre los 25 a 35 años, 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).<sup>(Miller D. H., 2012)</sup> Si bien es cierto se han 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.<sup>(lgssgt.org, 2017)</sup>

B



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)

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, 2008)  
(Miller D. B., 2005) (Scalfari, 2010)

No existe un tratamiento curativo disponible para la Esclerosis Múltiple (EM) y la estrategia terapéutica actual tiene como objetivo reducir el riesgo de recaídas y la posible progresión de la discapacidad. El creciente arsenal de terapias, brinda nuevas oportunidades para la terapia individualizada, teniendo en cuenta la eficacia, los efectos secundarios y el daño potencial en un proceso de decisión compartida (médico-paciente).

## Diagnóstico

### *Diagnóstico clínico*

Actualmente se utilizan los Criterios de McDonald 2017 (ver tabla 3), los cuales 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

B

√

compatibles con características de EM o cuando se sospecha de una enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC. (CH, 2017)

Otros posibles diagnósticos deberían ser considerados y excluidos. (Zipp F, 2019) por lo que deberá haberse hecho una evaluación cuidadosa que descarte otras potenciales causas del cuadro clínico. (Zipp F, 2019)

**Tabla 3. Criterios Diagnósticos de McDonald 2017** (CH, 2017)

<b>Presentación clínica</b>	<b>Requerimientos adicionales para hacer el diagnóstico</b>
2 o + ataques (brotes) 2 o + lesiones	
2 o + ataques/brotes Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o + lesiones por IRM consistente con EM</li> <li>• LCR (+) o</li> <li>• Esperar otro ataque en sitio diferente</li> </ul>
Un ataque(brote) con evidencia clínica objetiva de 2 o + lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM o</li> <li>• Segundo ataque clínico</li> </ul>
Un ataque (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión (presenta mono sintomática o “CIS”)	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o + lesiones por IRM consistentes con EM</li> <li>• LCR (+) y</li> </ul> Diseminación en tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRM</li> <li>• Segundo ataque clínico</li> </ul>

**Fuente:** (Pokman CH et al 2017) Modificado IGSS 2022

Resulta un requisito importante, que no se encuentre ninguna explicación mejor que EM, para los hallazgos clínicos y de laboratorio.

√

Se sugiere que la progresión de la esclerosis múltiple (EM) está impulsada por una interacción inflamatoria intrínseca de las células residentes del sistema nervioso central (SNC) crónicamente activadas y células inmunitarias hematopoyéticas atrapadas en el SNC.

Este proceso difiere sustancialmente de la biología de las recaídas de la EM, en consecuencia, algunos agentes diseñados para controlar las recaídas básicamente han sido poco efectivos en controlar la progresión de la EM independientemente de la inflamación aguda. (Jackle K, 2020)

Por lo que se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico de la forma Primaria Progresiva de la EM, los que se pueden revisar en la tabla 4. (CH, 2017) (lgssgt.org, 2017) (Zipp F, 2019)



**Tabla 4. Criterios Diagnósticos de EM Progresiva desde el inicio**

**Debe tener al menos 1 año de progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectivamente)  
Reunir 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)

(CH, 2017) (Igssgt.org, 2017) (Zipp F, 2019)

### **En pacientes con CIS (Síndrome Clínico Aislado)**

#### **¿Cuál es el beneficio de iniciar tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad (DMD) frente a ningún tratamiento?**

Actualmente se cuenta con múltiples opciones de fármacos modificadores de la enfermedad (DMD) para los pacientes con Esclerosis Múltiple.

**1b**

Tres ensayos (N=1368) que compararon interferón con placebo mostraron hasta la conversión a Esclerosis Múltiple clínicamente definida un tiempo reducido de 2 años (EMCD) <sup>(Comi G, 2012)</sup>.

**A**

Según un ensayo controlado con placebo (N=413), el tratamiento de pacientes con CIS con teriflunomida dio como resultado un retraso en el tiempo de

conversión a esclerosis múltiple secundariamente progresiva (HR=0,57, IC del 95 %: 0,38–0,87) y un número reducido de participantes que se convirtieron a secundaria progresiva a los 2 años de seguimiento (RR = 0,64, IC del 95 %: 0,44–0,92). Los resultados de la IRM mostraron un menor número de lesiones captantes de gadolinio y un efecto beneficioso sobre el cambio en el volumen de la lesión en secuencia T2. (Miller AE, 2014)

Los fármacos aprobados para el uso en EMRR y CIS deben iniciarse sin retraso una vez hecho el diagnóstico. Deben prescribirse aquellos fármacos que cuenten con aprobación de la European Medicine Agency (EMA) y/o de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, según estén accesibles.

√

**En pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR); EM progresiva secundaria y EM progresiva primaria, ¿Cuál es el beneficio de tratar con *DMD* en comparación con ningún tratamiento?**

1b

Todos los fármacos evaluados mostraron un efecto de tratamiento significativo en comparación con el placebo. El interferón mostró una tasa de recaída anualizada más baja, en un seguimiento de tiempo que varió de 48 a 104 semanas y presentó un efecto beneficioso sobre el número de participantes libres de recaídas a las 48 semanas de seguimiento (RR = 1,15, IC del 95 %: 1,08–1,23) y a las 104 semanas

A



de seguimiento (n=960; RR=1,73, IC del 95 %: 1,35–2,21) (Jacobs LD, 1996) (Calabresi PA K. B., 2014) (Vollmer TL, 2014)

1a

Dos ensayos compararon teriflunomida con placebo con una duración del seguimiento que varió de 104 a 108 semanas (n = 1479), la teriflunomida redujo el riesgo de recaídas (RR = 1,25, IC del 95 %: 1,16–1,36), resultó en una disminución de la tasa anualizada de recaídas y reducción del empeoramiento de la discapacidad en comparación con los asociados con el placebo (RR=0,76, IC del 95 %: 0,62–0,93) (O'Connor P, 2011) (Confavreux C, 2014).

A

Dos ensayos compararon Fingolimod con placebo con un seguimiento de 104 semanas. (Kappos L R. E., 2010) (Calabresi PA R. E., 2014).

Ambos ensayos (n=2355), mostraron que Fingolimod se asoció con una mayor proporción de participantes libres de recaídas (RR=1,44, IC del 95 %: 1,28–1,63); una tasa de recaída anualizada más baja, menor riesgo de empeoramiento de la discapacidad (RR=0,71, IC del 95 %: 0,56-0,90) (Calabresi PA R. E., 2014).

Los estudios de extensión disponibles muestran un efecto beneficioso en el grupo de tratamiento temprano en comparación con el grupo de tratamiento tardío con una tasa de recaída anualizada más baja, una mayor proporción de participantes sin empeoramiento de la discapacidad y un efecto beneficioso de tratamiento temprano. (Kappos L O. P., 2015)

Tres ensayos (n=1755) compararon alemtuzumab con interferón, con seguimientos que oscilaron entre 104 y 260 semanas. Hubo una mayor proporción de participantes sin recaídas n=1414 (RR=1,38, IC del 95 %: 1,26–1,51) y una tasa de recaída anualizada más baja; n=851; en el grupo de alemtuzumab en los seguimientos que oscilaron entre 2 y 3 años.

El efecto sobre la recaída anualizada en el grupo de alemtuzumab se mantuvo a los 5 años. Además, menos participantes en el grupo de alemtuzumab tuvieron un empeoramiento de la discapacidad a los 2 o 3 años (n=1414; RR=0,59, IC del 95 %: 0,40–0,86) y a los 5 años de seguimiento (RR=0,43, IC del 95 %: 0,24–0,78). (Coles AJ, 2008) (Cohen JA, 2012)

1a

A

Dos ensayos (n=1656) compararon ocrelizumab con interferón durante 96 semanas. (Hauser SL B.-O. A., 2017). La tasa de recaída anualizada fue significativamente más baja en los participantes que recibieron ocrelizumab que en los que recibieron interferón (n = 1656). Una parte de los participantes con ocrelizumab mostraron una mejora de la discapacidad a las 12 semanas (RR = 1,32 IC del 95 %: 1,04–1,68) y a las 24 semanas (RR = 1,35 IC 95%: 1,02-1,79) (Hauser SL B.-O. A., 2017) (Leary SM, 2003) (Lublin F, 2016) (Montalban X, 2017)

Un ensayo (n = 732) comparó ocrelizumab con placebo y mostró evidencia de alta calidad de un mayor tiempo hasta el empeoramiento de la discapacidad en el grupo de ocrelizumab que en el grupo de placebo a

las 120 semanas de seguimiento, cuando se confirmó a las 12 semanas (HR=0,76, IC 95 %: 0,59– 0,98) y 24 semanas (HR=0,75, IC 95%: 0,58-0,97). También se informó evidencia de beneficio con ocrelizumab en comparación con placebo para el volumen de lesiones hipertensas en imágenes ponderadas en T2 (HR = 0,90, IC del 95 %: 0,88–0,92) y el cambio en el volumen cerebral a las 120 semanas de seguimiento (HR =17,5, IC 95%: 3,2–29,3). (Montalban X, 2017)

1a

Los ensayos que abordan pacientes con EM progresiva secundaria, con un seguimiento de 156 semanas, tuvieron una mayor proporción de mujeres (58 %) que de hombres, la edad promedio fue de 43 años y los participantes habían sido diagnosticados con EM durante aproximadamente 13 años. Al inicio del estudio, las puntuaciones de la EDSS oscilaron entre 4,8 y 5,4. (Group, 1998)

A

En presencia de esclerosis múltiple primaria progresiva, se puede considerar ocrelizumab, teniendo presente que el ensayo clínico mostró menor efecto en pacientes de mayor edad y sin presencia de actividad por IRM.

√

**En pacientes con EM que dejan de tomar un fármaco modificador de la enfermedad (DMD): ¿existe mayor riesgo de recaídas, discapacidad, mayor actividad de la enfermedad documentada en estudio de imagen de resonancia magnética (IRM) progresión a una secundaria progresiva o primaria progresiva y cuál es el beneficio de continuar con el tratamiento?**



1a

Pacientes tratados con interferón o acetato de glatiramer durante al menos 3 años sin recaídas durante al menos 5 años; se compararon de esos pacientes a los que interrumpieron versus los que continuaron el tratamiento mediante el apareamiento por puntaje de propensión. Al inicio del estudio, la edad media era de 44 años y la puntuación EDSS media era de 3,5.

El motivo de suspensión del tratamiento se registró solo en el 40% del grupo (26,2% intolerancia a la medicación, 23,8% falta de mejoría, 13% evento adverso y 11% progresión de la enfermedad). El grupo que continuo el tratamiento presento un mayor tiempo libre de progresión de la discapacidad en comparación con el grupo que lo suspendió (HR=1,47, IC 95%: 1,18-1,84; p=0,001).<sup>142</sup> (Kister I, 2016) 24 semanas después de suspender el natalizumab, hubo una reducción significativa en la tasa de recaída anualizada entre el periodo pre-natalizumab y el periodo post-natalizumab y una reducción en el número medio de recaídas (1,1 vs 0,07). (Magraner MJ, 2011). Sin embargo, otros estudios no informaron cambios en la tasa de recaída anualizada y el número medio de recaídas entre los dos períodos de tiempo. (Weinstock-Guttman B, 2016).

A

√

Es recomendable poder personalizar el tratamiento de cada paciente desde el abordaje inicial, por lo que debe realizarse la detección de pacientes con características que pueden predecir un mayor riesgo de progresión de discapacidad de forma temprana, iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad

tempranamente y concientizar al paciente sobre la adherencia a su tratamiento, ya que esto le permitirá disminuir el riesgo de recaídas, riesgo de aumentar la condición discapacitante, riesgo de actividad de la enfermedad documentada por IRM y riesgo de progresión de la misma.

**En mujeres con EM tratadas con DMD que desean quedar embarazadas o que tienen un embarazo no planificado: ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico?**

1a

Las mujeres fueron clasificadas como expuestas a un tratamiento modificador de la enfermedad (DMT), siempre que la última dosis/inyección del fármaco se haya administrado después del último período menstrual antes de la concepción.

A

Con respecto a la exposición al interferón, un estudio con un riesgo de sesgo moderado no indicó diferencias significativas entre los grupos (expuestos frente a no expuestos) en la proporción de niños nacidos con bajo peso al nacer (OR=1,14, IC del 95 %: 0,41–3,15, p=0,803). (Thiel S, 2015).

1b

Para el acetato de glatirámer, (n=246); se presentó un mayor número de abortos espontáneos en el grupo expuesto que en el grupo no expuesto (8,6 % frente a 6,3 %); sin embargo, se informó que las malformaciones congénitas eran más altas en el grupo no expuesto (6,7 % frente a 2,2 %). (Herbstritt S, 2015)

A

1a

Un estudio comparó la exposición a natalizumab con interferón o acetato de glatiramer, sugirió poca diferencia en la proporción de bebés nacidos con bajo peso al nacer entre los tres grupos; se presentó un mayor riesgo de aborto espontáneo en el grupo expuesto a interferón y acetato de glatiramer (21,1 % frente a 17,4 %); una mayor proporción de lactantes con malformaciones congénitas en el grupo expuesto a natalizumab (3,9 % frente a 1,4 %). Se indicó una mayor proporción de mujeres que experimentaron un aborto espontáneo en las expuestas a natalizumab.  
(Hellwig K, 2011) (Montalban & Gold, 2018)

A

Para las mujeres que planean un embarazo, sí existe un alto riesgo de reactivación de la enfermedad, considerar usar interferón o acetato de glatiramer hasta que se confirme el embarazo.

Para las mujeres con alta actividad de la enfermedad, generalmente se aconseja retrasar el embarazo.

El tratamiento con alemtuzumab podría ser una opción terapéutica para el embarazo planificado en casos muy activos, siempre que se respete estrictamente un intervalo de 4 meses desde la última infusión hasta la concepción.

√

### **Fármacos 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

A

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 pivotaes 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 cómo este grupo de pacientes no alcanzaba 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) (Esclerosis, 2017) p.55.

### ***Interferón beta***

1a

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

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; Martinez & Flores, 2013) (Esclerosis, 2017) p.56.

### ***Acetato de glatiramer***

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. (Esclerosis, 2017) p.58.

A

### ***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 microglía y astrocitos a este nivel. (Cohen & Chun, 2011)all approved multiple sclerosis (MS). (Esclerosis, 2017) p.59

B

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) (Esclerosis, 2017) p.61



## **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. 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) (Esclerosis, 2017) p. 62-63.

A

Valorar la proporción riesgo beneficio del uso de natalizumab en aquellos pacientes con antecedente de uso de inmunosupresores (azatioprina, mitoxantrone, ciclofosfamida, metrotexate) (Esclerosis, 2017) p.65

√

## **Dimetil fumarato**

2c

En el caso de dimetil fumarato 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 Scheependom, Gielen, Laton, & Nagels, 2016) (Esclerosis, 2017)

B

## **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

A

un fármaco con amplio uso en pacientes con artritis reumatoide. Se considera que su principal mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidro orotato 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)

Se ha aprobado para su uso en pacientes con EMRR 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).

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) (Guías Esclerosis Múltiple IGSS 2017)

### ***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 EMRR 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 en la prevención de pérdida de volumen cerebral. (CAMMS223 Trial Investigators et al., 2008; Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012)

A

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. Guías Esclerosis Múltiple IGSS 2017

IGSS 2017

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.

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) Guías Esclerosis Múltiple IGSS 2017

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) Guías Esclerosis Múltiple IGSS 2017

A

### **Anticuerpos monoclonales anti cd20**

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 estos. (Castillo-Trivino et al., 2013; D. He et al., 2013; Guías

Esclerosis Múltiple IGSS 2017

### **Ocrelizumab**

**1a**

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD20 de las células B. Ha sido aprobado FDA (2017); EMA (2018) para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), y supone el primer fármaco comercializado tanto para esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) como para esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP). (Montalban X, Ocrelizumab versus placebo in prima- ry progressive multiple sclerosis., 2017) (Stahnke AM, 2018)

**A**

Los estudios OPERA I/II, de idéntico diseño. Fueron dos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, triple ciego, aleatorizados en proporción 1:1 durante dos años a ocrelizumab 600 mg semestral frente a un brazo de comparador activo (interferón  $\beta$ -1a, Rebif<sup>®</sup> 44  $\mu$ g). Entre los dos ensayos se incluyeron 1.656 pacientes con EMRR y enfermedad clínicamente activa (presencia de dos o más brotes

en los dos últimos años, o un brote en el último año). El objetivo primario, la reducción de la tasa anualizada de brotes al cabo de 96 semanas, se alcanzó en los dos ensayos, con una reducción del 46% (IC 95%: 28-60%) y 47% (IC 95%: 29-60%), respectivamente, frente a Rebif ( $p < 0,001$  en ambos casos). (Hauser SL B.-O. A., 2017)

1a

Como parte de los objetivos secundarios en los estudios OPERA I/II se analizó la frecuencia de pacientes que alcanzaban NEDA (*no evidence of disease activity*, definida por ausencia de brotes, progresión y actividad radiológica a las 12 semanas), que fue significativamente superior en el grupo del ocrelizumab frente a Rebif (47,7% frente a 27,1%;  $p < 0,0001$ ). También se observaron diferencias a favor del ocrelizumab en los siguientes objetivos secundarios: número de lesiones captantes de gadolinio (reducción del 94%;  $p < 0,001$ ), progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas (9,1% frente a 13,6%; *hazard ratio*: 0,6; IC 95%; 0,45-0,81;  $p < 0,001$ ) y progresión confirmada de la discapacidad a las 24 semanas (6,9% frente a 10,5%; *hazard ratio*: 0,6; IC 95%: 0,43-0,84;  $p = 0,003$ ). (Hauser SL B.-O. A., 2017) (Turner B, 2017)

A

Los ensayos clínicos, tanto para formas recurrentes (OPERA I/II) como para las formas progresivas de la enfermedad (ORATORIO), han demostrado su eficacia. (Hauser SL B.-O. A., 2017) (McCool R, 2019)



## **Ofatumumab**

Terapia dirigida a células B con una dosificación precisa que ofrece una eficacia superior con un perfil de seguridad demostrado en comparación con teriflunomida siendo una opción de tratamiento de primera elección para pacientes con esclerosis múltiple remitente. (TS., 2010) (Bar-Or A, 2018)

Aprobado por primera vez por la FDA en 2009 para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) como infusión intravenosa prolongada con una dosis alta, y administrada en un centro hospitalario. Agosto 2020 la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA) aprueba Ofatumumab (anteriormente OMB157) para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) en adultos, que incluye síndrome clínicamente aislado, esclerosis múltiple remitente-recurrente y esclerosis múltiple secundaria progresiva activa. European Medicines Agency (EMA) aprueba en marzo 2021. (Hauser SL B.-O. A., Ofatumumabversus teriflunomide in multiple sclerosis., 2020) (Samjoo IA, 2020 )

1a

A

Se administra 20 mg de Ofatumumab mediante una inyección subcutánea con: dosis iniciales en las semanas 0,1 y 2, seguido de dosis mensuales posteriores, comenzando en la semana 4. (Hauser SL B.-O. A., 2020) (Samjoo IA, 2020 )

En los estudiosASCLEPIOS IyII se evidenció una tasa de supresión de la actividad inflamatoria altamente significativa tanto de las lesiones ponderadas en secuencias de resonancia magnética T1 con

Gadolinio (Gd+) como de las lesiones en secuencias T2 nuevas o aumentadas. Mostró una reducción del riesgo relativo del 34,4% ( $p = 0,002$ ) y del 32,5% ( $p = 0,012$ ) en la progresión confirmada de discapacidad (CDP) a 3 meses y 6 meses respectivamente. (Samjoo IA, 2020 ) (Jutta Gärtner\*, 2022)

1a

Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con Ofatumumab fueron reacciones relacionadas con la inyección, nasofaringitis, dolor de cabeza, reacción en el lugar de la inyección, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario. (Engelberts PJ, 2016) (Semple KM, 2019) (Jutta Gärtner\*, 2022)

A

### ***Cladribine***

1b

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)

A

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)

**1b**

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)

**A**

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) Guías Esclerosis Múltiple IGSS 2017

**1b**

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). 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**

1a

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. (Siddiqui MK, 2018) (Guía Esclerosis Múltiple IGSS 2017)

A

### **Siponimod**

1b

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P). (Gentile A, Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis., 2016)

A

Hasta el 80% de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) desarrollarán esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP); Siponimod ofrece una respuesta a la necesidad de pacientes con EMSP en fases tempranas de la progresión y en aquellos con EMSP activa. (Gentile A, 2016)

El tratamiento deberá iniciarse con dosis de 0.25 miligramos (mg) una vez al día, los días uno y dos, seguido de dosis de 0.5 mg el día tres, 0.75 mg el día cuatro, y 1.25 mg el día cinco, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento recetada al paciente que comienza el día seis (2 miligramos). (Kappos L B.-O. A., 2018)

1b

Los resultados de EXPAND en la población global mostraron que Siponimod redujo significativamente el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada a 3 meses (reducción del 21% frente al placebo,  $p = 0,013$ ) y retrasó significativamente el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada

A



a 6 meses (26% frente al placebo,  $p = 0,0058$ ). (Kappos L B.-O. A., 2018)

### ***Ponesimod***

**1b**

Ponesimod está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida. Es un modulador altamente selectivo de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), uniéndose con alta afinidad a los subtipos 1 localizados, entre otras células, en los linfocitos. (Olsson T, 2014 )

**A**

Ponesimod inhibe la salida de los linfocitos en los tejidos linfoides, lo que reduce su concentración en sangre periférica. En las mujeres de edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de Ponesimod.

Ponesimod está contraindicado en mujeres de edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos. (Olsson T, 2014 )

**1b**

La eficacia de Ponesimod se basa en los resultados del ensayo clínico fase III OPTIMUM, un estudio de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con comparador activo (Teriflunomida) en pacientes con EMR tratados durante 108 semanas.

**A**

En comparación con los pacientes del grupo de teriflunomida, los que recibieron 20 mg de Ponesimod mostraron una reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes (TAB) del 30,5% (0,202 frente a 0,290;  $p < 0,001$ ); con respecto al efecto



sobre las lesiones en RM, el grupo de tratamiento con Ponesimod presentó una reducción relativa del 56% del número medio de lesiones activas únicas combinadas (LAUC), en comparación con el grupo tratado con teriflunomida. Finalmente, Ponesimod 20 mg fue superior a teriflunomida 14 mg mejorando los síntomas de fatiga a semana 108 (diferencia media  $-3,57$  [Intervalo de confianza (IC) 95%:  $-5,83, -1,32$ ];  $p=0,0019$ ). (Kappos L F. R., 2021)

### ***Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton en esclerosis múltiple***

1a

La tirosina quinasa de Bruton (BTK), un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, se expresa en células B, macrófagos y monocitos, pero no en células T. Las mutaciones en el gen BTK humano pueden provocar inmunodeficiencia específica de células B.

A

En consecuencia, BTK representa una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

En conjunto, la gran cantidad de inhibidores dirigidos a BTK que actualmente se prueban o se están desarrollando para el tratamiento de pacientes con EM resaltan el potencial que se ve en este enfoque terapéutico. Además, la capacidad de los inhibidores de BTK para ingresar y acumularse dentro del SNC revela nuevas opciones de tratamiento, especialmente en formas progresivas de la enfermedad.



La inhibición de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) puede ser un enfoque prometedor para controlar la progresión de la EM.

- **En pacientes con Esclerosis Múltiple ¿Cuál es el abordaje en los trastornos psiquiátricos que presentan?**

Los síntomas psiquiátricos pueden aparecer como consecuencia de las alteraciones provocadas por la fisiopatología propia de la EM, así como comorbilidad de esta. Se describe que incluso un 1-2% de los casos pueden ser la presentación inicial de la enfermedad, lo cual causa frecuentemente que se considere un trastorno psiquiátrico y no la EM incipiente. (Politte, 2008)

Por lo anterior en la evaluación clínica de los pacientes con sospecha de EM, los profesionales de la salud deben incluir la búsqueda activa de síntomas psiquiátricos.

Los síntomas psiquiátricos están presentes entre un 60 a 95% de los afectados. Los principales son:

- depresión (79%),
- agitación (40%),
- ansiedad (37%),
- irritabilidad (35%),
- apatía (20%),
- euforia (13%),
- desinhibición (13%),
- alucinaciones (10%),
- conducta aberrante (9%) e
- ideas delirantes (7%).

Un número menor de pacientes también pueden presentar disforia. (James B. Pinkston, 2006)

Los **trastornos psiquiátricos más frecuentes** descritos son:

- Trastorno depresivo mayor (hasta en el 50%),
- trastorno afectivo bipolar (2 veces más frecuente que en población general),
- afecto pseudo-bulbar (principalmente risas inmotivadas, diferencia entre afecto y ánimo),
- Trastornos psicóticos (2 a 3 veces más frecuentes que resto de población),
- trastornos de ansiedad,
- trastorno por abuso de sustancias psicoactivas. (Murphy R, 2017)

Otra de las causas del apareamiento de esta sintomatología es el grupo de efectos secundarios de los medicamentos que se prescriben para el tratamiento de la EM. (Pozuelo-Moyano B, Benito-León J., 2015)

Los síntomas preclínicos del desarrollo de la EM hasta un 40% se describen cambios de humor y ánimo con tendencia a la depresión, y sintomatología ansiosa mucho antes del diagnóstico de la condición neurológica, ubicando a un 25% de los pacientes diagnosticados con historia de estos síntomas hasta 10 años antes de su diagnóstico, situación que pone en riesgo de retraso de la identificación y adecuado tratamiento de la misma. En menor grado



se han descrito síntomas maníacos o hipomaníacos (ánimo elevado, aumento de energía, desinhibición e impulsividad, dentro de este periodo prodrómico).

(Silveira, 2019)

La relación entre el apareamiento de la sintomatología psiquiátrica y los estadios de la EM son de carácter progresivo, es decir conforme mayor tiempo de evolución y grado de sintomatología que produce la EM, mayor es la posibilidad de que la sintomatología psiquiátrica sea detectada. De estos síntomas la apatía y abulia suele ser mayor en los estadios tempranos, mientras que la ansiedad, agitación y agresividad será mayor en las etapas avanzadas de la misma. (Silveira, 2019)

Existe evidencia basada en estudios de casos que describen que, en aquellas personas con rasgos de personalidad premórbidos de carácter desadaptativo, el riesgo de padecimiento de ansiedad y depresión es mayor que en la población en general, en tanto que se describe también un deterioro de las características de personalidad adaptativas en aquellos diagnosticados con EM. (Gahremani, A., Mosa

Farkhani, S., Baniyasi, M., Hojjat, S. K., Namdar Ahmadabad, H., Salarbashi, D., Elyasi, S., & Davoodian, N., 2022)

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).

√

## **Fisiopatología de los síntomas psiquiátricos en EM**

Dentro de la fisiopatología de la EM la desregulación del sistema inmune que lleva a la desmielinización y desconexión de las redes neuronales a través de la sustancia blanca en el sistema nervioso central, provocando la afectación de las funciones cognitivas y comportamentales, constituyen los cambios esenciales que conlleva el apareamiento de los síntomas psiquiátricos.

Las alteraciones más frecuentes descritas son: Disrupción de la sustancia blanca que conecta hacia las estructuras del sistema límbico, lesión del fascículo arqueado izquierdo, corteza prefrontal, lóbulo temporal anterior y lóbulo parietal, las que dan pie al desarrollo de la sintomatología principalmente depresiva. También se ha descrito que la disfunción sináptica estriatal en el contexto de procesos neuro inflamatorios constituye parte de las alteraciones del ánimo secundarias a alteraciones del funcionamiento dopaminérgico mediadas por complejos inmunes, llevando a una reducción de la disponibilidad de dopamina y también regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos D1 y D2. (Menculini, G., Chipi, E., Paolini Paoletti, F., Gaetani, L., Nigro, P., Simoni, S.,

Mancini, A., Tambasco, N., Di Filippo, M., Tortorella, A., & Parnetti, L., 2021)

De las alteraciones inmunológicas se ha relacionado el aumento de la producción de proinflamatorios como interleucina 1 beta, interleucina 2, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, como detonantes de la sintomatología ansiosa y depresiva, datos



que dan base al planteamiento que los procesos neuro inflamatorios no controlados son precursores importantes en el desarrollo de trastornos psiquiátricos.

### **¿Cuáles son las estrategias a utilizar en el tratamiento de rehabilitación multidisciplinaria en el paciente con esclerosis múltiple?**

Contar con un equipo multidisciplinario que incluya:

1. Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación o Fisiatra, que realiza la evaluación de cada caso individualizado e indica el programa rehabilitativo dependiendo de las escalas de funcional y evolución del paciente respecto a su mejoría clínica. Con prescripción de medicamentos según clínica de paciente.
2. Terapistas físicos, que realizarán el programa indicado por el médico rehabilitador.
3. Terapistas ocupacionales, los cuales ayudarán a la realización de entrenamiento de las actividades de la vida diaria.
4. Terapeuta de lenguaje en caso de afectación a articulación y cognitivo del lenguaje.
5. Psicólogos para psicoterapia de apoyo, manejo de crisis depresiva, de ansiedad, cognitivo, entre otros.
6. Personal de enfermería con entrenamiento y orientación para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple, para cuidados hospitalarios

y educación de familia, para los seguimientos en casa.

7. Personal de trabajo social, para la evaluación de entorno familiar.
8. Técnicos ortesistas para la confección de férulas y/o aditamentos en casos requeridos. (Silva, 2010)

### **Tratamiento rehabilitativo de la espasticidad**

Se utiliza para su evaluación la Escala Modificada de Asworth (MAS) y la escala modificada de Tardiu.

#### **Escala modificada de Asworth**

- |    |  |
|----|--|
| 0  | No hay cambios en la respuesta del músculo en los movimientos de flexión o extensión.  |
| 1  | Ligero aumento en la respuesta del músculo al movimiento (flexión o extensión) visible con la palpación o relajación, o solo mínima resistencia al final del arco de movimiento. |
| 1+ | Ligero aumento en la resistencia del músculo al movimiento en flexión o extensión seguido de una mínima resistencia en todo el resto del arco de movimiento (menos de la mitad). |
| 2  | Notable incremento en la resistencia del músculo durante la mayor parte del arco de movimiento articular, pero la articulación se mueve fácilmente.                              |
| 3  | Marcado incremento en la resistencia del músculo, el movimiento pasivo es difícil en la flexión o extensión.   |
| 4  | Las partes afectadas están rígidas en flexión o extensión cuando se mueven pasivamente.  |

---

**Fuente:** (M.P. Sáinz-Pelayo, 2020)



### Escala de Tardieu

- 0 Sin resistencia a través del curso del estiramiento.
- 1 Resistencia escasa a un ángulo específico a través del curso del estiramiento sin evidente contracción muscular.
- 2 Evidente contracción muscular a un ángulo específico, seguido de relajación por interrupción del estiramiento.
- 3 Clonus (movimiento brusco e incontrolado) que aparece a un ángulo específico que dura menos de 10 segundos cuando el evaluado está haciendo presión contra el músculo.
- 4 Clonus que aparece a un ángulo específico que dura más de 10 segundos cuando el evaluador está haciendo presión contra el músculo.

Fuente: (M.P Sáinz-pelayo, 2020)

### Tratamiento farmacológico en espasticidad

1c

El tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple se basa en el baclofeno oral, de primera línea; tizanidina y el dantroleno, de segunda línea. (M.P Sáinz-pelayo, 2020).

A

Se pueden asociar benzodiazepinas como (diazepam, clonazepam) o bloqueadores de los canales de calcio (gabapentina).

Considerando que el diazepam y el clonazepam tienen un importante efecto miorelajante y sedante, podrían emplearse para reducir los espasmos nocturnos y mejorar el sueño, mientras que la gabapentina podría ser útil en el tratamiento de la espasticidad relacionada con el dolor neuropático.



## **Técnicas de fisioterapia y terapia ocupacional en espasticidad**

Deben formar parte indispensable del tratamiento debiendo iniciarse precozmente con el fin de prevenir la aparición de espasticidad o disminuir su intensidad.

### ***Cinesiterapia***

- a) Movilizaciones articulares: se realiza para evitar la osificación de partes blandas en torno a las articulaciones, que puedan limitar el recorrido articular.
- b) Estiramientos de la musculatura espástica: La aplicación pasiva puede ser rápida (manual), con efectos facilitadores, o bien lenta (yesos, órtesis, etc.)
- c) Técnicas de facilitación neuromuscular: facilitan el movimiento voluntario, inhibiendo la espasticidad.

Existen diferentes técnicas como la de Bobath, de Rabat, de Brunnstrom, entre otras.

La necesidad de tratar la espasticidad está en evitar contracturas, disminuir dolor, mejorar movilidad para que el paciente se pueda reincorporar a sus actividades de vida diaria. El tener una valoración es de importancia para la decisión de tratamiento, manejándolo desde el punto de vista multidisciplinario, con tratamiento farmacológico y no farmacológico.

1c

A



## ***Equilibrio y marcha***

La bipedestación disminuye el tono muscular y los espasmos. El entrenamiento repetitivo del patrón de marcha, con soporte parcial del peso del cuerpo (Treadmill), ofrece ventajas comprobadas en la reeducación del mecanismo de marcha del paciente espástico.

## ***Crioterapia***

La estimulación de los termorreceptores puede inhibir las neuronas que desencadenan espasticidad.

## ***Férulas, órtesis y ayudas técnicas***

Estas técnicas son terapias adyuvantes que deberían siempre utilizarse junto con las terapias físicas antes mencionadas. Permiten mantener la posición y el estiramiento de los músculos espásticos durante períodos prolongados. Es necesario educar al paciente y al cuidador para que respeten el tratamiento y aconsejarles sobre el nivel de actividad que pueden realizar. (I. Bartolomé Gómez, 2018)

## ***Tratamiento rehabilitativo de dolor neuropático***

Existen varias herramientas de tamización estandarizadas para la identificación y clasificación del dolor neuropático, basadas en la cualificación del dolor.

Se pueden encontrar diversas escalas para diferenciar el dolor neuropático del nociceptivo, y otras que posibilitan la caracterización de los síntomas.

Se recomienda emplear las de dolor neuropático autoadministradas, validadas en español, para ayudar a su identificación precoz, priorizando las sencillas, de fácil manejo y rápida ejecución como el cuestionario DN4, ampliamente aceptado por ser fácil, sencillo y tener la mayor especificidad y sensibilidad (A.-M. Rincón-Carvajal1, 2018).

### ***Tratamiento farmacológico***

El dolor neuropático es de origen central y responde a los mismos tratamientos farmacológicos que el dolor neuropático periférico, aunque la respuesta es generalmente menor.

#### ***Analgésicos de primera línea***

1c

- La amitriptilina como primera opción recomendada por expertos.
- Pregabalina y gabapentina. Basándose en la evidencia científica, la Pregabalina debería ser la opción preferida en mayores de 65 años, con una mejor relación riesgo/beneficio en comparación con los antidepresivos tricíclicos, con menos contraindicaciones. (Roche Bueno, 2020) (A.-M. Rincón-Carvajal1, 2018)

A

#### ***Analgésicos de segunda y tercera línea***

- Cambiar a otro agente de primera línea o combinar medicamentos si el tratamiento falla.



- Tramadol seguido de opioides más fuertes: tramadol, tapentadol, oxicodona, metadona y buprenorfina, por su agonismo parcial y mecanismo antineuropático.

### *Otras opciones analgésicas*

- Los cannabinoides se sugieren en la esclerosis múltiple si fracasan otros tratamientos.
- Existe alguna evidencia mixta de la lamotrigina.  
A.-M. Rincón-Carvajal1, 2018)

### **Tratamiento rehabilitativo de disfagia**

Disfagia es un trastorno que causa dificultad o imposibilidad para deglutir (tragar) los alimentos sólidos y/o líquidos. Para su evaluación se utiliza el instrumento de evaluación: Test del Mecanismo del Habla. (Moya-Gale, 2020)

Tratamiento no farmacológico revisar guía de esclerosis múltiple (lgssgt.org, 2017)

### **Trastorno comunicativo cognitivo**

Dificultad de la comunicación relacionadas con déficit lingüísticos, así como funciones cognitivas no lingüísticas principalmente atención, memoria y funciones ejecutivas. (Imbiado Lillo, 2019)

Se evalúa por medio del instrumento de Evaluación: Test para el Diagnóstico de la Afasia Minnesota.

## **Tratamiento:**

- Ejercicios de estimulación de la atención
- Ejercicios de estimulación de memoria
- Ejercicios de asociación
- Actividades para estimular el análisis y síntesis
- Actividades de organización y planificación
- Ejercicios de estimulación de lógica
- Ejercicios de estimulación de Matemática y de lógica matemática

## **Trastornos urológicos**

Se ven asociados a las lesiones medulares que sufren los pacientes con EM.

El síndrome más frecuente es el irritativo que se caracteriza por polaquiuria, urgencia miccional y/o incontinencia urinaria. Revisar guía de Esclerosis múltiple (Esclerosis, 2017)

## **Disfunción sexual**

La presencia de disfunción sexual puede ser multifactorial, viéndose relacionada con alteraciones músculoesqueléticas (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. Revisar guía de Esclerosis múltiple. (lgssgt.org, 2017)



- **¿Cuál es la importancia de los espacios Neurosensoriales como estrategias terapéuticas en el paciente con Esclerosis Múltiple?**

El ambiente Snoezelen o espacios neurosensoriales, es un espacio para estimular sus sentidos y a partir de ello puede realmente producirse aprendizaje. A ello mismo se le puede encontrar un respaldo teórico en la investigación inicialmente realizada pues, como bien se citó en el apartado “Origen del Snoezelen” este es un espacio para aprender a través del hacer. (Romero Sal, 2018)

√

Los campos que dan lugar a resultados positivos tras la aplicación de la terapia Snoezelen:

- Personas con discapacidad intelectual y problemas de aprendizaje
- Personas con enfermedades mentales
- Personas mayores y con demencias y Alzheimer
- Personas con dolores crónicos y curas paliativas
- Personas con parálisis cerebral
- En personas con dolor crónico, contribuye a la distracción del dolor, además de producir un efecto de relajación.

Se entiende por sujetos con discapacidades mentales a aquellas personas que tienen ciertas limitaciones en su funcionamiento mental y en destrezas como

la comunicación, el cuidado personal y destreza social.

Fases de la enfermedad	Usos de la terapia	Resultados
Fase de diagnóstico	Musicoterapia: evocar recuerdos y experiencias	Reducir estrés Mejorar autoestima Mejorar estado de ánimo
Fase intermedia	Estimulación a partir de luces, sonidos y sabores	Reducir comportamientos socialmente inadecuados Centrar la afección en determinados objetos
Fase severa	Estimulación de los sentidos	Mejorar calidad de vida Mitigar el dolor Relajación profunda para el estrés

**Fuente:** Gómez-Gómez. 2009 p. 15, cuadro modificado IGSS 2022

- **¿Cuál es el abordaje en el diagnóstico y estrategias cognitivas para los pacientes con Esclerosis múltiple que ya presentan deterioro cognitivo, trabajando con equipo multidisciplinario de rehabilitación?**

EM es considerada como una enfermedad que causa discapacidad en el adulto joven. Recientemente, se le ha dado gran importancia al deterioro cognitivo, por ser un síntoma frecuente y discapacitante.

(Esclerosis, 2017)



Debido al gran impacto que el deterioro cognitivo tiene sobre las actividades de vida diaria (AVD) en pacientes con EM, el deterioro está presente en la mayoría de pacientes sobre todo en los que se encuentran bajo tratamiento médico, afectando la velocidad de procesamiento de información, memoria de trabajo, memoria visual y verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas (Esclerosis, 2017)

No existe un patrón global de deterioro cognitivo distintivo para cada tipo de EM, sin embargo, se sugiere que el deterioro cognitivo es más frecuente en la EM secundaria progresiva (EMSP), seguido de la EM primaria progresiva (EMPP), de la EMRR y del CIS (Tsolaki, 2016).

Los pacientes con formas progresivas tienen un compromiso cognitivo más severo que aquellos con EMRR, posiblemente por factores como tener mayor tiempo de evolución de la enfermedad, presentar niveles más altos de fatiga y depresión, así como ser mayores que los pacientes con la forma remitente recurrente de la enfermedad. (Borghini M, 2013)

Es muy importante realizar un estudio neuropsicológico completo y con los resultados realizar adaptaciones en el trabajo de ser posible, así como establecer programas de estimulación cognitiva que permitan generar estrategias compensatorias para mejorar las funciones alteradas.

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.

Dos pruebas que cumplen con estos criterios son:

1. Cuestionario de Pre-screening de Benedict, Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire” (MSNQ)
2. (Brief International Cognitive Assessment for MS) BICAMS y es el esquema que se utiliza actualmente en el Instituto (Esclerosis, 2017)

Sin embargo, en últimos estudios se ha podido observar que Symbol Digit Modalities Test (SDMT) valora atención y concentración; es de fácil aplicación y no requiere personal especializado. El tiempo de administración es máximo de 5 minutos por lo que se puede utilizar en la práctica clínica diaria. El SDMT puede llegar a clasificar un 75,4% de los pacientes correctamente y tiene mayor validez que otras pruebas (Delorie MSA, 2006) para predecir el resultado de una batería neuropsicológica completa.

Estos datos apoyan la idea del uso del SDMT como test de rutina para evaluación de pacientes con EM, incluso de forma longitudinal, en ausencia de recursos o tiempo para realizar una exploración neuropsicológica completa.



Por lo que en el momento en que las unidades tratantes no cuenten con el personal para aplicar una batería neuropsicológica completa o bien no cuentan con el espacio o tiempo necesario, podría llegar a aplicarse el Test SDMT para evaluar si ya está presente el deterioro cognitivo (DC) y si es necesario trasladarlo a la Unidad de rehabilitación para un acompañamiento multidisciplinario.

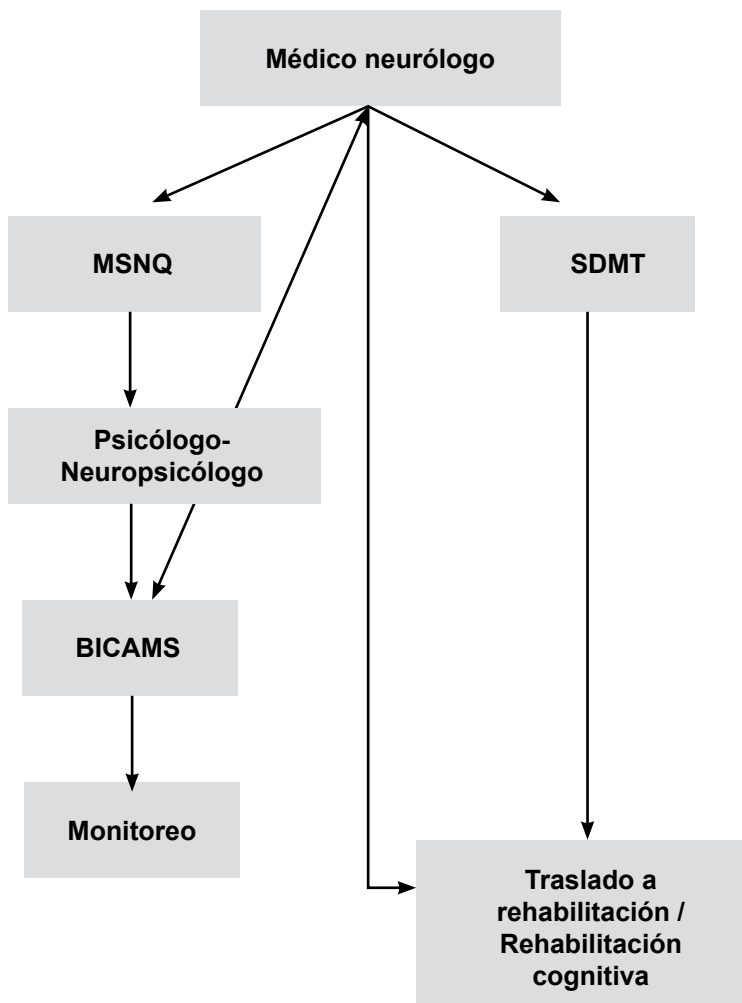
√

El deterioro cognitivo, tiene efecto importante en la calidad de vida, debido a que las funciones cognitivas habilitan los procesos mentales que nos habilitan para realizar las tareas diarias. Por tanto, es necesario tener en cuenta este aspecto dentro de los tratamientos y rehabilitación integral que reciben los pacientes. (Esclerosis, 2017)

La diferencia de abordaje o de tratamiento aplicable, dependerá del momento en que se diagnostique al paciente, si es en una etapa temprana o si ya presenta un deterioro cognitivo relevante en donde se necesita intervención por el equipo multidisciplinario de rehabilitación.

√

## Algoritmo de diagnóstico del deterioro cognitivo en pacientes con EM



Fuente: Grupo de desarrollo.



## 5. Bibliografía

- A.-M. Rincón-Carvajal1, C.-A. O.-O.-M. (nov/dic de 2018). *Revista de la sociedad española de dolor*. Obtenido de [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462018000600349#:~:text=El%20manejo%20del%20dolor%20neurop%C3%A1tico%20localizado%20se%20basa%20en%20la,de%20toxina%20botul%C3%ADnica%20y%20el](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462018000600349#:~:text=El%20manejo%20del%20dolor%20neurop%C3%A1tico%20localizado%20se%20basa%20en%20la,de%20toxina%20botul%C3%ADnica%20y%20el)
- Bar-Or A, G. R. (2018). Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 1805-1814. .
- Borghi M, C. M. (2013). Presence and Significant determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis.
- Calabresi PA, K. B. (2014). Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 657-665.
- Calabresi PA, R. E. (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 Neurol*, 545-556.
- CH, P. (2017). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 292-302.

- Cohen JA, C. A. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first- line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first- line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856): 1819-1828. .
- Coles AJ, C. D. (2008). Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1786-1801.
- Comi G, D. S. (2012). Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 33-41.
- Compston, A. &. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet.*, 1620-1627.
- Confavreux C, O. P. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 247-256.
- Delorie MSA, B. M. (12 de 2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiplesclerosis ? *Multiple Sclerosis*, 445-452.



Engelberts PJ, V. M. (2016). Type I CD20 antibodies recruit the B cell receptor for complement-dependent lysis of malignant B cells. *J Immunol*, 4829-4837.

Esclerosis, M. (2017). Igss. Obtenido de Guías práctica clínica basada en evidencia: <https://www.igssgt.org/prevencion/guias-de-practica-clinica-basadas-en-evidencia-gpc-be/guias/>

Gentile A, M.A. (2016). Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*, 207.

Ghahremani, A., Mosa Farkhani, S., Baniasadi, M., Hojjat, S.K., NamdarAhmadabad, H., Salarbashi, D., Elyasi, S., & Davoodian, N. (2022). Rasgos de personalidad de pacientes con esclerosis múltiple y su correlación con los niveles de ansiedad y depresión: un estudio transversal de casos y controles. *Brain and Behavior*, 12(05), 1-9. doi:<https://doi.org/10.1002/brb3.2596>

Group, E. S. (1998). Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*, 1491-1497.

Hauser SL, B.-O. A. (2017). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 221-234 .

- Hauser SL, B.-O. A. (2017). OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 221-34.
- Hauser SL, B.-O. A. (2020). Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 546-557.
- Hellwig K, H. A. (2011). Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler*, 958-963.
- Herbstritt S, L.-G. A. (2015). Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*, 810-816.
- I. Bartolomé Gómez, L. G. (2018). *Guía de Ejercicios de Esclerosis Múltiple*. Obtenido de [https://www.esclerosismultiple.com/ftp\\_publico/Guia\\_EjerciciosEspasticidadEM.pdf](https://www.esclerosismultiple.com/ftp_publico/Guia_EjerciciosEspasticidadEM.pdf)
- Igssgt.org*. (17 de Diciembre de 2017). Obtenido de [https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina\\_interna/98ESCLEROSIS\\_MULTIPLE.pdf](https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/images/gpc-be/medicina_interna/98ESCLEROSIS_MULTIPLE.pdf)
- Imbiado Lillo, M. (2019). trastorno cognitivo-comunicativo. En M. Imbiado Lillo. Aretè issn.
- Jackle K, Z. T.-W. (2020). Molecular signature of slowly expanding lesions in progressive multiple sclerosis. *Brain*, 2073-88.



Jacobs LD, C. D. (1996). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 285-294.

James B. Pinkston, N. A. (2006). Manifestaciones neuropsiquiátricas de la esclerosis múltiple. *Investigación neurológica*, 28(3), 284-290. doi:DOI: 10.1179/016164106X98170

Jokubaitis, V. G., Spelman, T., Kalincik, T., & al, e. (2015). Predictors of disability worsening in clinically isolated syndrome. *Annals of Clinical and Traslational Neurology*, 479-491.

Jutta Gärtner\*, S. L.-O. (2022). "Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiplesclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Multiple Sclerosis*, 1-14.

Kappos L, B.-O. A. (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391(10127):1263-1273. doi:10.1016/S0140-6736(18) 30475-6.

Kappos L, F. R. (2021). Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple



Sclerosis in the Active- Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 558-567.

Kappos L, O. P. (2015). Long- term effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*, 1582-1591.

Kappos L, P. C. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 1242-1249.

Kappos L, R. E. (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 387-401.

Khan O, e. a. (2013). Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 73(6), 705-713.

Kister I, S. T. (2016). Suspensión de la terapia modificadora de la enfermedad en la EM después de un período prolongado sin recaídas: un estudio emparejado por puntaje de propensión. *J. Neurol Neurosurg Psiquiatría*, 11.

Leary SM, M. D. (2003). Interferon beta-1a in primary progressive MS: An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, 44-51.

Lublin F, M. D. (2016). Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A



phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 1075-1084.

M.P Sáinz-pelayo, S. A. (16 de 06 de 2020). *neurologia.com*. Obtenido de <https://neurologia.com/articulo/2019474#:~:text=El%20tratamiento%20farmacol%C3%B3gico%20de%20la,for%20Health%20and%20Care%20Excellence>).

Magraner MJ, C. F. (2011). Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: A prospective, 6-month observational study. *J. Neurol*, 1805-1811.

McCool R, W. K. (2019). Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Scler. Relat. Disord.* 55-61.

Menculini, G., Chipi, E., Paolini Paoletti, F., Gaetani, L., Nigro, P., Simoni, S., Mancini, A., Tambasco, N., Di Filippo, M., Tortorella, A., & Parnetti, L. (2021). *Insights into the Pathophysiology of Psychiatric Symptoms in Central Nervous System Disorders: Implications for Early and Differential Diagnosis*. (Vol. 22). doi:doi.org/10.3390/ijms22094440

Miller AE, W. J. (2014). Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind,

- placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 977-986.
- Miller, D. B. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurology*, 281-288.
- Miller, D. H. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 157-169.
- Montalban X, H. S. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 209-2020.
- Montalban, X., & Gold, R. e. (2018). *Multiple sclerosis Journal*. Obtenido de [www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)
- Moya-Gale, G. (2020). *evaluación y diagnóstico en logopedia Vol.1*. Obtenido de <https://elibro.net/es/ereader/uscg/126404?page=144>.
- Murphy R, O. S. (2017). Síndromes neuropsiquiátricos de la esclerosis múltiple. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88, 697-708. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-315367>
- O'Connor P, W. J. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl J Med*, 1293-1303.
- Olsson T, B. A. (2014 ). Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1198-1208.



Politte, L. C. (2008). Politte, L. C., Huffman, J. C., & Stern, T. A. Manifestaciones neuropsiquiátricas de la esclerosis múltiple. *Journal of clinical psychiatry*, Politte, L. C., Huffman, J. C., & Stern, T. A. (2008). Manifestaciones neuropsiquiátricas de la esclerosis múltiple. 318-324. doi:<https://doi.org/10.4088/pcc.v10n0408>

Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. (2015). Trastornos afectivos y psicóticos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurología*, 61(11), 503-508. doi:[10.33588/rn.6111.2015206](https://doi.org/10.33588/rn.6111.2015206)

Romero Sal, K. (julio de 2018). *investigacion comparada "Las salas snoezelen" un ambiente de estimulacion multisensorial*. Obtenido de <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/10642/Investigacion%20comparada.%20Las%20salas%20Snoezelen%20un%20ambiente%20de%20estimulacion%20multisensorial..pdf?sequence=1>

Samjoo IA, W. E. (2020 ). Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res.*, 1255-1274 .

Scafari, A. N. (2010). The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. *Brain.*, 1093.

Semple KM, G. C. (2019). Evaluation of the ability of immune humanized mice to demonstrate CD20-

specific cytotoxicity induced by ofatumumab. *Clin Transl Sci*, 283-290.

Siddiqui MK, K. I. (2018). Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 3, 1361-1371.

Silva, D. G. (junio de 2010). *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*. Obtenido de Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación 2010; 22: 41-53: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62462966/mf102b20200324-61442-aksi83-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1667500187&Signature=Hrz3G6Qlr9v~dSSz4GQHfkl7A9h8A~zp5Bj~s535CqHLWWzE-X7wuVj9prU9gE86vha4J48Y6VFHaq~d4GRUR6Dbf6R12Ql5M3aoi~8xFwT9xeScUOSnsijPK6zKjJz4>

Silveira, C. G. (2019). Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry investigation*, 877-888. doi:<https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>

Stahnke AM, H. K. (2018). Ocrelizumab: a new B-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*, 473-83.

Thiel S, L.-G. A. (2015). 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. *Mult Scler*, 801-809.

TS., L. (2010). Ofatumumab: A novel monoclonal anti-CD20 antibody. *Pharmgenomics Pers Med*, 51-59.

Tsolaki, K. N. (2016). Cognitive Impairment sclerosis Multiple: a review of neuropsychological assessment. *Cognitive Behavior Neural*, 29 (2), 55-67.

Turner B, P. C. (2017). Subgroup analyses of no evidence of disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis who received ocrelizumab or interferon beta-1a in the Phase III OPERA I and OPERA II. *ECTRIMS*, 687.

Vollmer TL, S. S. (2014). A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol*, 773-778.

Weinstock-Guttman B, H. J. (2016). Randomised natalizumab discontinuation study: Taper protocol may prevent disease reactivation. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 937-943.

Wolinsky JS, e. a. (2015). GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(4), 370-376.

Zipp F, O. J. (2019). Implementing the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 441-445.



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





ISBN: 978-9929-795-56-3



9 789929 795563