



Resolución Ministerial

Lima, ...4... de Diciembre del 2020



Visto, el Expediente N° 18-023114-001, que contiene los Informes N° 065-2020-CERYH-DENOT-DGIESP/MINSA y N° 088-2020-CERYH-DENOT-DGIESP/MINSA de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública; y, el Informe N° 1284-2020-OGAJ/MINSA, de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, el numeral 1 del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, establece como ámbito de competencia del Ministerio de Salud, la salud de las personas; y, el artículo 4 del referido Decreto Legislativo dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;



Que, el numeral 4-A2 del artículo 4-A del precitado Decreto Legislativo, incorporado por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades, señala que el Ministerio de Salud, ente rector del Sistema Nacional de Salud, y dentro del ámbito de sus competencias, determina la política, regula y supervisa la prestación de los servicios de salud, a nivel nacional, en las siguientes instituciones: EsSalud, Sanidad de la Policía Nacional del Perú, Sanidad de las Fuerzas Armadas, instituciones de salud del gobierno nacional y de los gobiernos regionales y locales, y demás instituciones públicas, privadas y público-privadas;



Que, el artículo 63 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado por Decreto Supremo N° 011-2017-SA, establece que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública es el órgano de línea del Ministerio de Salud, dependiente del Viceministerio de Salud Pública, competente para dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas en Salud Pública en materia de prevención y control de enfermedades no transmisibles, raras y huérfanas;





Que, asimismo, el literal c) del artículo 64 del precitado Reglamento señala que es función de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública proponer documentos normativos (Guías de Prácticas Clínicas) orientados a la detección precoz y tratamiento oportuno de las enfermedades transmisibles y no transmisibles, en el marco de las intervenciones estratégicas de salud pública, en coordinación con el órgano competente del Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud;



Que, en ese sentido, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública ha propuesto la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención, cuya finalidad es contribuir a la reducción de la morbilidad y discapacidad por Esclerosis Múltiple (EM), mejorando así la calidad de vida de las personas con esta enfermedad;

Estando a lo propuesto por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública;

Con el visado del Director General de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, de la Directora General de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, del Director General de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional, del Jefe del Instituto Nacional de Salud, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Secretaria General, del Viceministro de Salud Pública y del Viceministro de Prestaciones y Aseguramiento en Salud; y,



De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, modificado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, y por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades; y, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado por los Decretos Supremos N° 011-2017-SA y N° 032-2017-SA;



SE RESUELVE:



Artículo 1.- Aprobar la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el segundo y tercer nivel de atención, que como Anexo forma parte de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución Ministerial y su Anexo en el portal institucional del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese.



PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Ministra de Salud



GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

I. FINALIDAD

Contribuir a la reducción de la morbilidad y discapacidad por Esclerosis Múltiple (EM), mejorando así la calidad de vida de las personas con esta enfermedad.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios para el diagnóstico y tratamiento de la EM, en el segundo y tercer nivel de atención.

III. AMBITO DE APLICACIÓN.

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) del Ministerio de Salud, del Seguro Social de Salud (EsSalud), de las Sanidades de las Fuerzas Armadas y la Dirección de Sanidad Policial de la Policía Nacional del Perú, de los Gobiernos Regionales, Gobiernos Locales o las que hagan sus veces.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR: Diagnóstico y tratamiento de la EM en el segundo y tercer nivel de atención.

- Nombre: Esclerosis Múltiple (sin especificar, del tronco del encéfalo, de la médula, diseminada o generalizada).
Código CIE X: G35.X

También incluye:

G36 Otras desmielinizaciones diseminadas agudas

Excluye: encefalitis y encefalomiелitis postinfecciosas SAI (G04.8).

G36.0 Neuromielitis óptica [Devic].

Desmielinización en la neuritis óptica.

Excluye: neuritis óptica SAI (H46).

G36.1 Leucoencefalitis hemorrágica aguda y subaguda [Hurst].

G36.8 Otras desmielinizaciones agudas diseminadas especificadas.

G36.9 Desmielinización diseminada aguda, sin otra especificación.

G37 Otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central.

G37.0 Esclerosis difusa.

Encefalitis periaxial.

Enfermedad de Schilder.

Excluye: enfermedad de Addison–Schilder [adrenoleucodistrofia] (E71.3).

G37.1 Desmielinización central del cuerpo caloso.

G37.2 Mielinólisis central pontina.

G37.3 Miелitis transversa aguda en enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central.

Mielitis transversa aguda SAI.

Excluye: esclerosis múltiple (G35), neuromielitis óptica [Devic] (G36.0).



G37.4 Mielitis necrotizante subaguda.

G37.5 Esclerosis concéntrica [Baló].

G37.8 Otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, especificadas.

G37.9 Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, no especificada.

V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1. DEFINICIÓN OPERATIVA

La EM es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, inmunológica y degenerativa que ataca al Sistema Nervioso Central (SNC), que produce lesiones focales en la sustancia blanca de la médula espinal, tronco encefálico, cerebelo, nervio óptico y hemisferios cerebrales, puede extenderse a la sustancia, lo cual puede manifestarse clínicamente como defectos focales según la zona lesionada.

Es una enfermedad con gran impacto social porque produce discapacidad en la población económicamente activa y como consecuencia los pacientes necesitan de cuidados desde sus actividades de la vida diaria hasta ser totalmente dependientes de otras personas. Actualmente los tratamientos sólo están dirigidos a modificar el curso natural de la enfermedad, disminuyendo la intensidad de los síntomas y la posibilidad de discapacidad (247).

5.2. ETIOLOGÍA

No existe una etiología clara de la EM, pero los datos clínicos, de laboratorio y la respuesta al tratamiento inmunomodulador sugieren un mecanismo inmunológico que actúa sobre una persona con una predisposición genética, sin embargo, hay factores no hereditarios genéticos que desempeñarían un rol en el desarrollo de esta enfermedad y constituiría una entidad poligénica (247).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Una diversidad de mecanismos patogénicos se ha expuesto, ya que al momento no existe una patogénesis exacta; lo que podría involucrar la interacción de los linfocitos T, con los linfocitos I y los mecanismos de muerte celular con o sin apoptosis. Se describe un proceso de desmielinización en áreas localizadas (en placas) de cualquier lugar del SNC con consecuente degeneración axonal que altera la conducción neuronal producto de un proceso inflamatorio. La EM es una enfermedad autoinmunitaria, desmielinizante crónica mediada por linfocitos T helper 1 CD4+ dirigidos contra antígenos del complejo oligodendrocito-mielina, e involucra la participación de otros subtipos celulares como los linfocitos B, monocitos-macrófagos y microglía activada.

Las células T autorreactivas en la periferie, es decir, fuera del SNC, atraviesan la barrera hematoencefálica y ya en el SNC son reactivadas por células presentadoras de antígeno; este fenómeno produce la liberación de citosinas proinflamatorias que estimulan a las células microgliales y a los astrocitos, recluta células inflamatorias adicionales, e induce la producción de anticuerpos por los plasmocitos (células B); finalmente, este proceso produce daño tisular en placas; sin embargo en paralelo, se inicia otro proceso denominado remielinización con el objeto de reparar el tejido dañado, el mismo que a largo plazo es incompleto o nulo, La lesión activa se caracteriza por la infiltración multifocal perivenular de la sustancia blanca del SNC por linfocitos y monocitos-macrófagos, la presencia de microglía activada y la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos formadores de mielina, con presencia de axones parcialmente mielinizados.



A este concepto se ha añadido, en base a los estudios neuropatológicos, la presencia, desde las fases iniciales de la enfermedad, de fragmentación de axones y depósito de proteína precursora de amiloide y los estudios de neuro-imagen muestran concentraciones reducidas de N-acetilaspártato (marcador de integridad axonal) y atrofia cerebral, esto ha llevado a considerar a la EM como una enfermedad inflamatoria pero también neurodegenerativa. Se debe tener en cuenta que, si bien el inicio de la enfermedad es a nivel de la sustancia blanca, actualmente existen estudios que señalan el compromiso de la sustancia gris, tanto a nivel cortical como en núcleos subcorticales como el tálamo ⁽²⁴⁷⁾.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado la prevalencia mundial de EM, en promedio de 30 por cada 100 000 habitantes. Esta cifra es variable en distintos lugares del mundo con valores entre 5 y 180 por cada 100 000 habitantes. Se debe tener en cuenta diversos factores que influyen en estos valores, entre ellos, la variabilidad de los criterios diagnósticos empleados, la disponibilidad de los métodos de diagnóstico y el perfil demográfico de las poblaciones. Las regiones con mayor prevalencia de EM es Norte América con 140 casos por 100, 000 habitantes, seguido por Europa con 108 casos por cada 100 000 habitantes y las de menor prevalencia son África Subsahariana con 2.1 por 100,000 habitantes y Asia del este con 2.2 por 100,000 habitantes. En Sudamérica, en un estudio realizado en el año 2014, como en otros continentes, la prevalencia de EM varía. En Argentina, por ejemplo, es de 18 por 100,000 habitantes, en Ecuador 3.2 por 100,000⁽³²⁾. En Perú, un estudio del año 2009, estimó la prevalencia de EM en la ciudad de Lima mediante el método de captura y recaptura, y reportó una cifra de 7.6 por cada 100 000 habitantes ⁽³³⁾.

El fenotipo clínico más frecuente es aquel que cursa con brotes de disfunción neurológica seguidos de recuperación total o parcial, denominado esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). Este abarca el 80% de la población con EM, y afecta entre 2 a 3 veces más mujeres que hombres.

La percepción actual es que la incidencia y la prevalencia de la enfermedad vienen incrementándose, sin embargo, esto podría deberse también al mejor acceso a herramientas diagnósticas, mayor sobrevida y a criterios diagnósticos más sensibles que permiten una mejor detección de casos.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los principales factores de riesgo están asociados a:

5.5.1. MEDIO AMBIENTE:

Efecto de la latitud, exposición solar y vitamina D

La mayor parte de estudios epidemiológicos destaca la presencia de una gradiente latitudinal en la prevalencia e incidencia de EM que incrementa partiendo desde el Ecuador. Un meta-análisis del 2011 ha estimado una variación de la prevalencia en 1.04 casos por 100,000 habitantes por grado de latitud ($p < 0.001$) ⁽³⁴⁾, mientras una revisión sistemática del 2008 halló un aumento de la incidencia en 30% y 50%, para hombres y mujeres, respectivamente, por cada incremento de 10° grados de latitud. ⁽³⁵⁾

Similarmente, un estudio latinoamericano del año 2011 encontró un aumento de prevalencia de 0.33 por 100,000 habitantes por cada incremento de un grado de latitud ⁽³⁶⁾. Por todo ello, se infiere que esta relación quizás esté asociada a menores niveles de exposición a luz solar, que a su vez pueden estar asociadas a menores niveles de vitamina



D. Los valores séricos de 25-hidroxivitamina D (vitamina D) por debajo de 50 nmol/L se han considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de EM⁽³⁷⁾. Un meta-análisis que incluyó 1007 pacientes con EM y 829 controles encontró como principal hallazgo niveles bajos de vitamina D; por lo que estos valores estarían ligados con un alto riesgo de tener EM; sin embargo, se requieren confirmar estos hallazgos con estudios de cohorte prospectivos⁽³⁸⁾.

Virus Epstein-Barr

Existe una fuerte asociación entre la infección por el virus Epstein-Barr (VEB) y EM, sin embargo, los mecanismos que explicarían esta relación no han sido dilucidados. Un metaanálisis del año 2015, de los estudios que evaluaron la asociación de varios factores de riesgo medioambientales, concluyó que la presencia de anticuerpos contra el antígeno EBNA (OR 4.46 IC 95% 3.26, 6.09 $p=1.5 \times 10^{-19}$ $I^2=43\%$), el antecedente de mononucleosis infecciosa (2.17 1.97, 2.39 $p=3.1 \times 10^{-50}$ $I^2=0\%$), y el tabaquismo; son los factores más relacionados al inicio de EM⁽³⁹⁾.

5.5.2. ESTILOS DE VIDA:

Tabaquismo

Un meta-análisis del año 2014 que incluyó 3 052 casos y 457 619 controles mostró un incremento de riesgo significativo de EM asociado con tabaquismo (RR 1.48, $p<0.05$).⁽⁴⁰⁾ De igual forma un metaanálisis que incluyó 26 estudios con 8 615 pacientes con EM y 392 352 controles encontró que el tabaco se asoció a una mayor susceptibilidad de EM; el análisis combinado mostró un OR 1.51, $p<0.0001$.⁽⁴¹⁾

A pesar de la variabilidad en la calidad de los estudios, estos muestran la influencia del consumo de tabaco en el riesgo de desarrollar EM. El mecanismo por el cual el tabaco afecta la susceptibilidad de padecer EM no está claro, pero el riesgo aumenta al fumar con mayor frecuencia.^(40,42) Asimismo, el tabaquismo interactúa con alelos HLA asociados con riesgo de EM, incrementando el OR de desarrollar EM con ambos factores de riesgo asociados hasta 14 veces más.⁽⁴³⁾ El tabaquismo no sólo aumenta el riesgo de desarrollar EM, sino que también aumenta el riesgo de desarrollar anticuerpos neutralizantes de IFN- β y natalizumab⁽⁴³⁾. Sin embargo, el efecto del tabaquismo podría ser distinto dependiendo de la forma clínica de EM que padezca el paciente.

Sobrepeso y obesidad

La asociación entre obesidad y EM fue estudiada en el año 2017 en 75 participantes entre 2 y 18 años diagnosticados con EM pediátrica y fueron comparados con 913 097 niños sin la enfermedad. El estudio encontró que el riesgo de desarrollar EM fue mayor entre adolescentes moderadamente y extremadamente obesos y que hubo mayor riesgo de EM/SCA en mujeres ($p=0.005$)⁽⁴⁴⁾ Hallazgos similares fueron encontrados en un estudio prospectivo del año 2013 que evaluó 774 casos de EM (7-13 años) comparados con 303 998 pacientes saludables. Además, las niñas que tuvieron un índice de masa corporal mayor o igual al percentil 95 tuvieron 1.61-1.95 veces más riesgo de desarrollar EM comparado con niñas con índice de masa corporal menor al percentil 85.⁽⁴⁵⁾

Un estudio en adultos del año 2012, realizado en personas entre 16 y 70 años, comparó pacientes con EM quienes iniciaron la enfermedad antes de los 20 años contra sujetos sanos. Se encontró que quienes tuvieron un índice de masa corporal mayor a 27 kg/m², tuvieron dos veces mayor riesgo de desarrollar EM comparado con los controles de peso normal.⁽⁴⁶⁾ De igual forma, en un estudio realizado en el año 2009 se encontró que la



obesidad en mujeres a los 18 años puede convertirse en un factor que duplicar el riesgo de desarrollar EM.⁽⁴⁷⁾

Los estudios a la fecha demuestran una asociación de obesidad en adolescentes y el riesgo de desarrollar EM, aunque los mecanismos no han sido identificados claramente.

Ingesta de sal

La sal en concentraciones elevadas modularía la diferenciación de los linfocitos Th17, bajo estas condiciones se produce regulación de las citoquinas pro-inflamatorias GM-CSF, TNF e IL2, las cuales juegan un rol fundamental en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes como la EM.⁽⁴⁸⁾ Una cohorte que incluyó a 70 pacientes con EMRR, en un seguimiento de dos años mostró un incremento en la tasa de recaídas y un incremento en la actividad de la EM, demostrado también radiológicamente.⁽⁴⁹⁾ Estos hallazgos sugieren que una dieta con concentraciones incrementadas de sal estaría asociada a progresión e inicio temprano de la EM. Sin embargo, en un estudio caso y control multicéntrico con pacientes con una edad media de 15.2 ± 3.5 años con diagnóstico de Síndrome Clínico Aislado (SCA) y Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente (EMRR), en un seguimiento de 4 años no encontró evidencia que la dieta con alto contenido de sal esté asociada con EM.⁽⁵⁰⁾

5.5.3. Factores hereditarios y genéticos

Una cohorte nacional en Dinamarca, en el año 2005, identificó un riesgo 7 veces mayor, en comparación a población general, de desarrollar EM en personas con un familiar de primer grado con la enfermedad (RR 7.1 95% IC 5.8-8.8).⁽⁵¹⁾

Un estudio del año 2010, en tres pares de gemelos monocigóticos, donde uno solo había desarrollado EM, fue elaborado para identificar diferencias genéticas, epigenéticas o del transcriptoma de sus linfocitos T; no se encontraron diferencias reproducibles que explicaran la discordancia de la presentación de la enfermedad.⁽⁵²⁾

Los genes del haplotipo HLA-DR2+ (cromosoma 6p21.32) han mostrado una mayor asociación con la susceptibilidad de desarrollar EM; como fue demostrado en un estudio que incluyó a 100 pacientes con EM. En más del 80 % de pacientes con EM se halló HLA-DR2.⁽⁵³⁾ La variante tipo II de HLA-DRB1*15:01 se ha asociado con un incremento de riesgo de EM (OR 3.0), mientras que la ausencia de la variante tipo I de HLA-A*02 se asocia con un factor protector (OR 0.6).⁽⁴³⁾ Si estas dos condiciones se dan en simultáneo, el riesgo de desarrollar EM es mucho mayor (OR 5.0).⁽⁴³⁾



Los estudios de asociación del genoma completo, realizados en el año 2013, tienen identificadas al menos 110 variantes de riesgo de EM en 103 loci fuera del complejo de histocompatibilidad que influyen en la susceptibilidad de padecer EM, pero en pequeña escala.⁽⁵⁴⁾

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

La EM es una condición que afecta el sistema nervioso central y puede presentarse de diversas formas. Se caracteriza en la mayoría de casos, por presentar brotes o recaídas. Estos se manifiestan como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de por lo menos 24 horas de duración, o un deterioro significativo de síntomas preexistentes,

previamente estabilizados durante al menos 30 días, luego de excluir otra causa, con particular atención a infecciones y cuadros febriles⁽⁵⁵⁾.

6.1.1. SÍNTOMAS Y SIGNOS

En la literatura mundial, está descrito que los síntomas de inicio más frecuentes son los somatosensoriales (43%), seguidos por las alteraciones motoras (32-41%), disfunción del tronco encefálico (25%), alteraciones visuales (20%), en menor frecuencia, disfunción de cerebelo (10-20%), mientras que la afectación cognitiva y esfinteriana es infrecuente como síntoma inicial.⁽⁵⁶⁾

La información en el Perú es limitada. En una serie de casos, se encontró que los síntomas de inicio más frecuentes fueron neuritis óptica (NO) (36%), seguido por los síntomas motores (35%) y luego por los síntomas sensitivos (33%), teniendo en cuenta que las presentaciones clínicas más frecuentes fueron EMRR en 49.1 % seguida por Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), 20%, Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), 12.7 %, Esclerosis Múltiple Progresiva y Recurrente (EMPR), 12.7%, tal como se describe a nivel mundial.⁽⁵⁷⁾ En otro estudio descriptivo de 360 pacientes, se encontró que el 54% iniciaba con síntomas motores, 16% con síntomas troncales y 14% con síntomas somatosensoriales. Además, en este estudio se encontró que la edad de inicio de enfermedad fluctuaba entre 28 y 32 años, siendo más frecuente en mujeres⁽⁵⁸⁾.

En el caso de la EMPP, lo más frecuente son los síntomas motores (paraparesia o hemiparesia espástica progresiva). Los síntomas cerebelares son síntomas de inicio infrecuentes y, de forma excepcional, los síntomas tronco encefálicos, cognitivos o visuales son iniciales.

El cuadro clínico de la EM usualmente se manifiesta como brotes de disfunción neurológica de por lo menos 24 horas de duración, que se presenta como trastornos somatosensoriales, visuales o motores.

6.1.2. Subtipos clínicos

En 1996, el Comité Nacional Estadounidense de EM definió los cuatro subtipos clínicos de la enfermedad: Recurrente-remitente (EMRR), primariamente progresiva (EMPP), secundariamente progresiva (EMSP) y progresiva-recurrente (EMPR).^(56,59)

- EMRR es el tipo más frecuente (80% de los casos de EM). Las fases iniciales pueden dar pocos o ningún síntoma, aunque ya existan lesiones inflamatorias en el SNC. Los brotes son impredecibles, pudiendo aparecer síntomas que el paciente no haya presentado previamente y duran días o semanas, después de lo cual remiten. Entre las recaídas no parece haber progresión de la enfermedad.
- EMSP se caracteriza por un grado de discapacidad persistente y usualmente creciente, o que aumenta de manera progresiva entre brotes. Puede aparecer en un 30-50% de los pacientes que inicialmente presentan EMRR.
- EMPP afecta a aproximadamente 10% de todos los pacientes con EM. Se caracteriza por un inicio lento y progresión usualmente constante o con periodos de estabilización de los síntomas, pero sin un periodo de remisión, ni brotes definidos.
- Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR), forma atípica en la que los síntomas aumentan progresivamente, pero a diferencia del tipo anterior, estos pacientes sí cursan con brotes agudos definidos, con o sin recuperación completa. Durante los periodos entre los brotes, los síntomas progresan de manera continua. En la actualidad, se considera parte del subtipo clínico EMSP.



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

En un estudio descriptivo local en dos hospitales de referencia, se evidenció en 55 pacientes con EM con la siguiente distribución por sus formas clínicas: EMRR 49.1%, EMPP 20.1 % y EMSP 12.7 %, EMPR 12.7% y SCA 5.5%.⁽⁵⁷⁾

En el año 2013, un trabajo conjunto del Comité Estadounidense, el Comité Europeo y otros grupos de trabajo de la EM desarrollaron una actualización a la definición clínica de EM de 1996. Esta reciente actualización refrendó los subtipos clínicos de ese entonces y añadió, luego de revisar los avances en relación a la EM publicados en la literatura, el subtipo clínico de SCA, definir el Síndrome Radiológico Aislado (SRA); y defini; actividad, progresión y empeoramiento de la enfermedad. Las definiciones de esa actualización se describen en la Tabla 1⁽⁶⁰⁾.

Clásicamente, se han descrito 4 subtipos clínicos de EM: EMRR, EMSP, EMPP y EMPR; siendo la más común la EMRR. Recientemente, se ha descrito el SCA y el SRA, así como una nueva clasificación por actividad, progresión y empeoramiento que se asocia a los subtipos clásicos para un mejor entendimiento del dinamismo propio de la EM.

Tabla 1: Definiciones relacionadas a los fenotipos de EM (adaptada de Lublin et al.⁶⁰)

<p>Síndrome clínico aislado (SCA): Primera presentación clínica de una enfermedad que muestra características de desmielinización inflamatoria que podría ser EM, pero que aún debe completar los criterios diagnósticos de diseminación en el tiempo.</p>
<p>Síndrome radiológico aislado (SRA): Es el hallazgo incidental de imágenes sugerentes de desmielinización inflamatoria en ausencia de síntomas o signos clínicos.</p>
<p>Enfermedad activa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínica: recaídas, episodios agudos o subagudos de nueva o incrementada disfunción neurológica seguidos por recuperación parcial o total, en ausencia de fiebre o infecciones y/o • Imágenes (RMN): lesiones hiperintensas captadores de Gd en T1 o lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en T2.
<p>Enfermedad agresiva: Esclerosis múltiple con rápido deterioro de la función neurológica con evidencia radiológica de actividad inflamatoria</p>
<p>Enfermedad progresiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínica: Disfunción/discapacidad neurológica que incrementa constantemente, documentada de manera objetiva, sin recuperación inequívoca (fluctuaciones o fases de estabilidad pueden ocurrir). • Imágenes (RMN): Medidas por imágenes de progresión no están establecidas o estandarizadas y no son aún útiles para describir fenotipos en pacientes individuales. A considerar, un incremento en número o volumen en las lesiones hipointensas en T1, pérdida de volumen cerebral, y cambios en secuencias especiales de RMN: imágenes de transferencia magnética o imágenes de tensor de difusión.
<p>Empeoramiento de enfermedad: Incremento documentado de la disfunción/discapacidad neurológica como resultado de recaídas o progresión de enfermedad. Se reserva el término "progresión de la enfermedad" sólo para aquellos pacientes en una fase progresiva de la enfermedad.</p>
<p>Progresión o empeoramiento confirmado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la discapacidad neurológica confirmada a lo largo de un intervalo de tiempo definido (por ejemplo: 3, 6 o 12 meses). • Debido a que la discapacidad neurológica puede mejorar (especialmente en enfermedad recurrente), incluso si la progresión es confirmada en un lapso de 6 a 12 meses.



6.1.3. En pacientes con SCA, ¿es posible identificar factores de riesgo para progresión a Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida (EMCD)?

Múltiples factores de riesgo han sido explorados para determinar la progresión a EMCD en pacientes con SCA:

Características clínicas: Dentro de las características se ha descrito una edad menor a 32 años, población no caucásica, sexo femenino, deterioro cognitivo y un mayor número de sistemas funcionales afectados al inicio. ^(61,62) Sin embargo, un estudio retrospectivo observacional en Brasil no encontró diferencia en cuanto al riesgo de conversión a EMCD entre su población blanca o afrobrasileña. ⁽⁶³⁾

Presentación inicial: Síndromes tronco encefálicos, hemisféricos, polirregional o de topografía no determinada tienen mayor riesgo de diseminación en tiempo y espacio, o mayor riesgo de conversión a EMCD comparado con los SCA que se presentan como Neuritis Óptica (NO). ⁽⁶⁴⁾

Genética y ambiente: La asociación más fuerte se ha encontrado en los alelos HLA DRB1. En pacientes con SCA y lesiones en RMN, variación presente en HLA- DRB1*1501 se ha asociado con mayor carga lesional y desarrollo de EM. ⁽⁶²⁾ Sin embargo, estudios de mapeo genómico completo no han logrado encontrar asociación entre estos genes de susceptibilidad y el riesgo a conversión de EMCD. ⁽⁶²⁾ Por otro lado, estudios en vitamina D han demostrado que niveles elevados de la misma durante la adolescencia son un factor protector para EM. ⁽⁶⁵⁾ Intentando unir los elementos genéticos y deficiencia de vitamina D, se identificó una región susceptible a vitamina D en la región promotora del gen de susceptibilidad DRB1*1501. ⁽⁶⁶⁾ En relación al virus de Epstein-Barr, un seguimiento de 7 años de pacientes con SCA encontró que una respuesta aumentada a la IgG específica EBNA1 se asoció al doble de riesgo de desarrollar EM ⁽⁶⁷⁾. Respecto al tabaquismo, un seguimiento de 3 años de 129 pacientes con SCA y una RMN anormal, 75% de los fumadores y solo 51% de los no fumadores desarrollaron EMCD ⁽⁶⁸⁾.

Bandas oligoclonales (BOC): En un estudio prospectivo de 1015 pacientes con SCA y una media de seguimiento de 81 meses, un análisis de variable múltiple confirmó que la presencia de BOC era un factor pronóstico de riesgo de conversión a EMCD (HR 1.3, IC 95% 1.0, 1.8). ⁽⁶⁹⁾ Otro estudio encontró que la presencia de BOC duplicó el riesgo de un segundo ataque en pacientes con SCA, independientemente de los hallazgos de la resonancia magnética al inicio del estudio. ⁽⁷⁰⁾ En el mismo estudio, 4% de los pacientes con RMN normal y ausencia de BOC desarrolló EMCD, en comparación con el 23% de pacientes con RMN normal y presencia de BOC. ⁽⁷⁰⁾ Un meta-análisis que incluyó pacientes con SCA, la presencia de BOC estuvo asociada a un riesgo incrementado de conversión a EM (OR de 9.9, IC 95% 5.44, 17.94), pero con alta heterogeneidad entre estudios y sin especificar las características de las RMN (I^2 71%). ⁽⁷¹⁾ En este contexto, impresiona que la utilidad de las BOC para definir la conversión a EMCD es mayor en aquellos pacientes con SCA y una RMN normal, pudiendo ser considerado como un factor de riesgo pronóstico de utilidad intermedia. ^(69,70)

Resonancia magnética (RMN): Es el factor de riesgo pronóstico de mayor utilidad. Tres estudios con seguimientos de 7, 15 y 20 años han reportado tasas de conversión a EMCD en 65%, 72% y 80% de pacientes con RMN anormales; y en 8%, 25% y 20% con RMN normales, respectivamente. ⁽⁶²⁾ Esto permite afirmar que el riesgo de conversión a EMCD es de 60-80% cuando hay lesiones en RMN, y de alrededor del 20% cuando no hay lesiones en RMN. ⁽⁶²⁾ En el año 1997, Barkhof y col. compararon criterios de RMN en una cohorte de pacientes con SCA y desarrollaron una optimización de criterios de riesgo dicotomizados para conversión a EMCD. ⁽⁷²⁾ Los criterios con mejor rendimiento obtenido fueron indicados en la **Tabla 2**.



Posteriormente, Tintoré y col. verificaron estos hallazgos y encontraron que para optimizar la exactitud de los criterios, era mejor considerarlos positivos en conjunto aquellos que tuvieran 3 o 4 criterios de Barkhof positivos.⁽⁷³⁾ Por otro lado, se encontró que los criterios de Barkhof disminuyeron su especificidad en SCA de tallo cerebral en comparación con otras ubicaciones supratentoriales de SCA.⁽⁷⁴⁾ Además, pacientes con al menos una lesión infratentorial como debut de SCA podrían tener un riesgo aumentado de conversión a EMCD, siendo ligeramente mayor en aquellos con lesión en tronco cerebral en comparación con cerebelo.⁽⁶²⁾

Resumen de evidencia: Los factores de riesgo para progresión a EMCD en pacientes con SCA son múltiples. Dentro de las características clínicas, parecería que aquellos sujetos con diagnóstico antes de los 30 años, de sexo femenino y con más sistemas funcionales involucrados tienen un riesgo aumentado de progresión. En cuanto al cuadro inicial, el de menor riesgo de conversión es aquel que se presenta como neuritis óptica. Respecto al medio ambiente y genética, niveles bajos de vitamina D, infección por el virus de Epstein-Barr, tabaquismo y variaciones en el HLA parecen suponer un mayor riesgo de progresión a EMCD. Las bandas oligoclonales en LCR son un factor pronóstico independiente, pero su utilidad es mucho mayor cuando la RMN es normal. La RMN es el factor pronóstico de mayor utilidad, siendo mucho mayor el riesgo en aquellos sujetos que presenten 3 o 4 criterios de Barkhof presentes en su RMN.

R1. Recomendación: buena práctica clínica

En pacientes con SCA, se recomienda identificar los factores de riesgo para conversión a EMCD con la finalidad de un posible inicio temprano de tratamiento.

Tabla 2: Criterios de Barkhof⁽⁷²⁾

Tabla 2: Criterios de Barkhof ⁽⁷²⁾		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Una lesión captadora de contraste o ≥ 9 lesiones en T2 2. Una lesión infratentorial 3. Una lesión yuxtacortical 4. Tres lesiones periventriculares 		
Riesgo de conversión a EMCD por Barkhof y col. ⁽⁷²⁾	# de criterios	Riesgo (%), mediana (rango)
	0	14
	1	28 (20-32)
	2	55 (39-57)
	3	64 (64-77)
Riesgo de conversión a EMCD por Tintoré y col. ⁽⁷³⁾	# de criterios	Riesgo (%)
	0	7.7
	1	25
	2	28
	3	50
	4	58



6.1.4. En pacientes con EMCD, ¿es posible identificar factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva?

Características personales: El origen étnico ha sido considerado un factor de progresión de la EM, siendo el origen no caucásico de peor pronóstico. Una cohorte en Francia comparó pacientes con diagnóstico de EM de ascendencia europea y del norte de África.⁽⁷⁵⁾ En esta última población, se encontró que la proporción de pacientes con recuperación incompleta luego del primer brote fue mayor, el periodo de tiempo entre el primer y segundo brote fue menor, y a los cinco años de seguimiento presentaron mayor número de recaídas y alcanzaron más un EDSS de 4 o 6 en menor tiempo que la población de ascendencia europea.⁽⁷⁵⁾ De este modo, en los pacientes con un origen en el norte de África el curso de la EM es más agresiva comparado con aquellos con origen europeo.⁽⁷⁵⁾ Un estudio hecho en Brasil apoya estos hallazgos, donde luego de analizar varios factores de pronóstico se concluyó que el tener ascendencia africana fue un factor de riesgo para presentar más de una recaída en el primer año y para alcanzar rápidamente un EDSS de 3 si el TME no era iniciado.⁽⁷⁶⁾ El sexo masculino podría tener 4.63 y 4.69 veces más riesgo de alcanzar un EDSS de 6 y 7 respectivamente ($p < 0.001$ y $p = 0.006$, respectivamente) en un seguimiento aproximado de 25 a 36 años.⁽⁷⁷⁾

Síntomas de inicio: Las manifestaciones clínicas de tipo motor o troncal al inicio de la enfermedad estuvieron asociadas a rápido deterioro neurológico. En un estudio observacional, el análisis por regresión Cox de variable única halló *hazard ratios (HR)* para un EDSS=6, de 8.1 (95% CI 1.06 - 61.97 $p = 0.04$) y 13.1 (95% CI 1.71 – 100.99 $p = 0.01$), respectivamente. Otro estudio, encontró hallazgos similares mediante un análisis Cox de variables múltiples.⁽⁷⁶⁾

Recaídas: El número de recaídas en los primeros años de enfermedad se ha asociado a progresión de enfermedad. Existen estudios que encuentran que el número de recaídas en los primeros 5 años es un factor de riesgo discreto para alcanzar un EDSS de 8 y un factor de riesgo independiente para alcanzar un EDSS de 3.⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ Asimismo, aquellos pacientes con recuperación incompleta luego de la recaída inicial mostraron 11.66 veces más probabilidad de alcanzar EDSS de 3 a los 5 años de seguimiento (95% IC 2.02-67.31 $p = 0.001$).^(76,78)

Comorbilidades: Un estudio observacional que incluyó 793 pacientes con EMRR, encontró que la depresión (HR 3.59 $p = 0.028$) y la disfunción cognitiva (HR 4.64 $p = 0.036$) 10 años después del inicio de la enfermedad se asociaron con discapacidad severa.⁽⁷⁹⁾



Resonancia magnética: La localización de las lesiones en la RM es otro parámetro que se tiene en cuenta al evaluar la progresión de la EM. En pacientes con SCA que luego desarrollaron EMCD, aquellos que llegaron a un EDSS de 3.0 tuvieron 2 o más lesiones hiperintensas infratentoriales en T2 (HR 6.3).⁽⁸⁰⁾

A pesar de que la atrofia cerebral no es parte de la evaluación de rutina de los pacientes con EM y que aún no existe un consenso para la volumetría cerebral, la evidencia al momento muestra que la atrofia cerebral es un indicador de progresión en pacientes con EM. En una cohorte seguida por 10 años de pacientes con EMRR se encontró que aquellos pacientes con progresión de discapacidad (aumento de EDSS en 1.0 puntos) tuvieron cambios significativos en el volumen global del cerebro (-7.5% $p < 0.001$) y la corteza cerebral (-7.7% $p = 0.001$).⁽⁸¹⁾

En la siguiente Tabla 3, se puede apreciar un resumen de los factores asociados con EM agresiva⁽⁸²⁾.

Tabla 3: Factores asociados con un peor pronóstico en EM
Demografía: sexo masculino; mayor de 40 años al inicio de síntomas; afroamericano o afro latinoamericano.
Características de las recaídas: <ul style="list-style-type: none"> • Severidad de las recaídas: Moderada/severa (cambio de ≥ 1 puntos en EDSS); necesidad de tratamiento con esteroides; internamiento hospitalario. • Tipo de ataque: Multifocal; recuperación parcial o incompleta; afectando función motora, cerebelar, esfinteriana o cognitiva. • Frecuencia: Recaídas frecuentes en los primeros 2-5 años; intervalos entre recaídas cortos.
Curso de la enfermedad: Acumulación rápida de discapacidad (EDSS de 3.0 dentro de los 5 primeros años con recaídas sobrepuestas); curso progresivo desde el inicio.
Características de RMN: <ul style="list-style-type: none"> • Al inicio: carga elevada de lesiones en T2; ≥ 2 lesiones captadoras de contraste; presencia de lesiones hipointensas en T1 ("agujeros negros"); atrofia temprana distinguible; lesiones infratentoriales. • RMN de seguimiento durante el tratamiento: presencia de nuevas lesiones en T2; más de una lesión captadora de contraste.
EDSS: Expanded Disability Status Scale, por sus siglas en inglés. RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

Resumen de evidencia: Existen factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva. Dentro de las características personales encontramos que el sexo masculino, una edad mayor de 40 años al inicio de síntomas y ser afroamericano o afro latinoamericano conllevan un mayor riesgo. Los síntomas de inicio motores, troncales y cerebelares se asocian con peor pronóstico y progresión de discapacidad. Recaídas frecuentes en los primeros 5 años de enfermedad, así como intervalos entre recaídas cortos se han asociado con progresión de enfermedad. La presencia de una mayor carga lesional en RMN, especialmente de lesiones infratentoriales, se asocia a progresión de enfermedad. Impresiona que deterioro cognitivo y atrofia cerebral son factores de riesgo, pero aún requieren estandarización en sus mediciones.

R2. Recomendación: Buena práctica clínica

En pacientes con EMCD, se recomienda identificar los factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva, con la finalidad de un seguimiento más cercano y un posible inicio de tratamiento con medicamentos de alta eficacia.



6.2. DIAGNÓSTICO

Ante la ausencia de una prueba diagnóstica específica, se han propuesto una serie de criterios para el diagnóstico, que han evolucionado a lo largo del tiempo. Los criterios diagnósticos vigentes son los del grupo de investigación liderado por McDonald y colaboradores, del año 2010⁽⁸³⁾ (Tabla 4). Estos criterios diagnósticos han sido validados en Argentina utilizando como Estándar de Oro los criterios de McDonald y colaboradores del año 2005.⁽⁸⁴⁾ Se encontró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 84%, 80%, 96% y 46%, respectivamente.⁽⁸⁴⁾

Adicionalmente, otro concepto que se utiliza frecuentemente es el de EMCD, descrito por primera vez por Poser y colaboradores en 1983.⁽⁸⁵⁾ Esta definición es aún utilizada en múltiples ensayos clínicos y consiste en la presencia de historia clínica de dos ataques.⁽⁸⁵⁾ Estos ataques deben estar acompañados por evidencia clínica, al examen neurológico, de dos lesiones separadas; o por evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica (exámenes auxiliares o pruebas fisiológicas) de otra lesión separada.⁽⁸⁵⁾

Recientemente, se ha propuesto nuevos criterios radiológicos por el grupo MAGNIMS. Se busca que la nueva propuesta incremente la especificidad del diagnóstico de esclerosis múltiple sin disminuir en forma importante en la sensibilidad⁽⁸⁶⁾. Si bien no forman parte de los criterios de McDonald actuales, se esperaría que una nueva versión del mismo los incorpore si se demuestra que el impacto de su uso mejore el rendimiento diagnóstico. Al respecto, un estudio retrospectivo compara ambos criterios hallándose un aumento de la sensibilidad a favor de MAGNIMS, mas no de la especificidad. Más estudios serán necesarios para determinar con certeza la utilidad de esta propuesta⁽⁸⁷⁾

Resumen de evidencia: Múltiples criterios diagnósticos han sido suscritos por la comunidad internacional, siendo los de McDonald 2010 los más recientemente aceptados. Para realizar el diagnóstico de EM, es necesaria la evidencia clínica de al menos un ataque y de diseminación en el espacio y tiempo para las formas recurrentes; y de progresión de al menos un año en las formas progresivas.

R3. Recomendación: Buena práctica clínica

Para el diagnóstico de EM, se deben emplear los criterios de McDonald 2010.



6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Tabla 4: Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple ⁽⁸³⁾	
Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b	Ninguno ^c
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captadoras en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captadora de gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captadoras en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captadora de gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) y 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 3. 2 lesiones en T2 a nivel espinal 4. 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (BOC o índice de IgG elevado ^e)

^a Ataque reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección. Un ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética. ^b El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques, o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos. ^c No se requieren estudios adicionales. Sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios. Si la imagen o algún otro examen son negativos deben explorarse diagnósticos diferenciales. ^d Las lesiones captadoras de contraste no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración y no se contabilizan en sujetos con síndromes troncales o medulares. EM: esclerosis múltiple; IgG: Inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central, BOC: bandas oligoclonales. ^e índice de IgG elevado: >0.7, BOC: hallazgo de 2 o más bandas oligoclonales en el LCR que no se encuentren presentes en sangre.



6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tabla 5: Diagnóstico diferencial de EM⁽⁸⁸⁾

Etiología	Neuritis óptica/neuropatía	Sd. de medula espinal/mielitis	Sd. tronco encefálico	Sd. cognitivos/cerebrales
Infecciosa	Arañazo de gato, sífilis, viral, neuroretinitis, toxoplasmosis, histoplasmosis, brucelosis	HSV, VZV, HTLV1, EBV, CMV, VIH, sífilis, TB, Toxocara canis, brucelosis	Sífilis, listeria, micoplasma, neurobrucelosis, tuberculosis	Criptococo, toxoplasmosis, Whipple del SNC, neurobrucelosis, HSV, VZV, EBV, CMV, enterovirus, arbovirus,
Inflamatoria/autoinmune	Sarcoidosis, LES, Sjögren, Behçet, neuromielitis óptica, paraneoplásico, Enfermedad de Susac	Sarcoidosis, LES, Sjögren, paraneoplásico, neuromielitis óptica	Behçet, sarcoidosis, cerebelitis postinfecciosa, encefalitis de Bickerstaff, miastenia gravis, enfermedad celiaca, neuromielitis óptica	LES, encefalopatía de Hashimoto, síndrome paraneoplásico, sarcoidosis, vasculitis.
Neoplásica/infiltrativa	Glioma del nervio óptico, meningioma esfenoidal, tumor metastásico	Metástasis epidural, linfoma intravascular	Glioma pontino, enfermedad de Erdheim Chester	Isquemia cerebral, convulsiones, tumores, enfermedad de Erdheim Chester, histiocitosis de Langherhans
Isquémico/hemorrágico	Oclusión de la arteria de la retina	Infarto de médula espinal, fistula arterio-venosa	Angioma cavernoso, ictus cardioembólico, disección, aneurismas	Síndrome antifosfolipídico, CADASIL
Metabólico/tóxico	Deficiencia de VB12, malnutrición	Toxicidad por óxido nítrico, deficiencia de VB12 o cobre, intoxicación por metales pesados	Mielinolisis central pontina	Deficiencia de vitamina B12, intoxicación por metales pesados, Sd. Serotoninérgico, encefalopatía de Wernicke.
Hereditario	Enfermedad de Leber	Paraplejía espástica hereditario, ataxia espinocerebelar	Ataxia espinocerebelar, migraña basilar	Desórdenes mitocondriales
Degenerativo/Estructurales	Desprendimiento de retina, aneurisma cerebral	Hernia del disco vertebral, absceso epidural, hematoma	Malformación de Chiari, invaginación basilar, anillos vasculares anormales	Hematoma subdural/epidural



6.3. EXAMENES AUXILIARES

La utilidad de los exámenes auxiliares radica en el diagnóstico y en el diagnóstico diferencial (Tabla 5) ⁽⁸⁸⁾.

Resonancia magnética: Es una prueba segura y útil para el diagnóstico y la monitorización de la actividad de la enfermedad. Es el método de imágenes de elección para el diagnóstico de esclerosis múltiple. ⁽⁸⁹⁾ Los criterios están basados en la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca del sistema nervioso central que demuestren diseminación en espacio y tiempo. ⁽⁸³⁾

Las placas de desmielinización se observan como imágenes hiperintensas en FLAIR y T2, e hipointensas en T1 (si es que son visibles). ⁽⁹⁰⁾ En la RM cerebral, estas se pueden hallar en la región periventricular, cuerpo calloso, centro semioval, yuxtacorticales y con menor frecuencia en la sustancia blanca profunda y ganglios basales. ⁽⁹⁰⁾ Usualmente, tienen forma ovoide y se ubican de manera perpendicular al cuerpo calloso, de manera que cuando se evidencian en cortes sagitales se denominan “dedos de Dawson”. ⁽⁹⁰⁾

Las lesiones en médula espinal usualmente son focales, tienen poco edema, son hiperintensas en T2 y visibles en dos planos, miden por lo menos 3 milímetros, y comprometen menos de 2 cuerpos vertebrales en longitud. ⁽⁸⁹⁾ Las lesiones agudas son más grandes que las crónicas; y a medida que se resuelven disminuyen de tamaño y se acompañan áreas de gliosis. ⁽⁸⁹⁾

La utilidad del contraste con Gadolinio es para definir inflamación aguda en EM (placa nueva o nuevamente activa) ya que estas captan el contraste debido a una disrupción en la barrera hematoencefálica. ⁽⁸⁹⁾

Si bien la mayoría de lesiones en T1 son iso-intensas en comparación a la sustancia blanca, algunas son hipointensas y asemejan agujeros negros, particularmente en la región supratentorial. ⁽⁸⁹⁾ La evidencia es limitada, pero se piensa que estas lesiones pueden indicar desmielinización severa y pérdida axonal. ⁽⁸⁹⁾

Técnica: Se sugiere solicitar las siguientes secuencias de resonancia magnética cerebral: T1 pre y post (esperar 5 minutos como mínimo para la imagen post administración de gadolinio) administración de contraste con gadolinio a dosis simple (0.1mmol/kg administrado en 30 segundos), T2 y T2 FLAIR en cortes axial y sagital. ^(91,92) El ancho de los cortes en las imágenes deben ser menor de 3mm. ⁽⁹²⁾ Preferiblemente, el resonador magnético debe tener una potencia 3T, o en su defecto no menos de 1.5T. ⁽⁹¹⁾ En caso de las imágenes de médula espinal, se recomienda realizar RM de la sección cervical como mínimo. ⁽⁹¹⁾ En caso hubiesen síntomas sugerentes, se puede evaluar la región torácica. Las secuencias que a solicitar para RMN de médula espinal son: T2 sagital, T2 axial a través de las lesiones, T1 sagital con atenuación de protones, STIR o PSTI-T1. ⁽⁹¹⁾

Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

El estudio del LCR en los pacientes con sospecha de EM se basa en la detección cuantitativa y/o cualitativa de IgG, la cual suele estar elevada hasta en el 95% de pacientes con diagnóstico confirmado de EM. ⁽⁷¹⁾ Se considera que el índice de IgG está elevado si es >0.7, o según el valor definido por laboratorio ⁽⁹³⁾. Esta no es una prueba indispensable para el diagnóstico de EM, pero puede ayudar a discernir en casos en los que hay duda diagnóstica. ⁽⁷¹⁾

La determinación cualitativa consiste en la detección de bandas oligoclonales de IgG usando isoelectroenfoque en agarosa seguido por inmunofijación. Se considera que hay



síntesis intratecal si hay 2 o más bandas oligoclonales en el LCR que no se encuentren presentes en sangre. Sin embargo, esta prueba puede ser positiva hasta en un 8% de pacientes sin EM. Por otro lado, la determinación cuantitativa consiste en determinar los niveles de IgG en LCR, a partir del cual se obtiene un índice de IgG, usualmente elevado durante un brote no tratado. ⁽⁷¹⁾

El recuento celular en LCR en pacientes con EM suele ser normal o presentar una ligera pleocitosis, por tanto, ante recuentos superiores a 50 células/cc se debe contemplar la posibilidad de otro diagnóstico. ⁽⁷¹⁾ Los linfocitos T son el tipo de células que predominan en el LCR.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados se utilizan para valorar la función de las vías nerviosas y proporcionan una medida de la desmielinización, lo que podría ayudar a detectar lesiones que aún no han producido sintomatología. ⁽⁹⁰⁾ En pacientes con EM, la alteración más frecuente es el enlentecimiento de la conducción debido a la naturaleza desmielinizante de las lesiones. ⁽⁹⁰⁾

Prueba	Porcentaje de pacientes con EM que presentan un resultado anormal (%)
Potenciales evocados visuales	50 a 90
Potenciales evocados auditivos	20 a 55
Potenciales evocados somatosensoriales	50
Bandas oligoclonales en LCR	85 a 95
Índice de IgG en LCR	75
Resonancia magnética cerebral	70 a 95

El análisis de los potenciales evocados en pacientes con EM estaba contemplado en los criterios de McDonald 2005. No obstante, no se ha considerado un requisito para la confirmación diagnóstica de EM de acuerdo con los nuevos criterios de McDonald 2010. ⁽⁸³⁾ 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 RM ⁽⁹⁴⁾. La frecuencia de hallazgos positivos utilizando esta prueba, pueden apreciarse en la Tabla 6. ^(71,90)



Resumen de evidencia: Los exámenes auxiliares usados en la actualidad son la RMN, el análisis de LCR y los potenciales evocados. La RMN es el primordial, sirviendo para realizar diagnóstico en ausencia de certeza clínica absoluta, como patrón de seguimiento y de efectividad de tratamiento en pacientes con EM. El estudio de LCR y los potenciales evocados juegan un papel secundario en el diagnóstico siendo dispensables, pero permiten orientar al neurólogo ante la duda diagnóstica.

R4. Recomendación: Buena práctica clínica

Los exámenes auxiliares deben ser solicitados en función a criterios diagnósticos y del diagnóstico diferencial.

6.4. MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Es esencial que el médico considere un plan de tratamiento a largo plazo previo al inicio de la terapia. La elección de la terapia inicial se verá influenciada por factores clínicos y específicos al paciente, y será guiada por las preferencias del paciente, ya que estas influirán en la adherencia. Debido a que hay una ventana terapéutica limitada dentro de la

que se puede actuar, se recomienda un enfoque más agresivo en pacientes con mayor grado de actividad al inicio de la enfermedad. Considerando que lo más probable es que el tratamiento incluya más de un agente, el tratamiento inicial ideal será aquel que no limite las opciones terapéuticas subsiguientes ⁽³¹⁾.

Al iniciar tratamiento, el enfoque óptimo es considerar la eficacia relativa de los tratamientos con respecto a la reducción de la frecuencia de recaídas, progresión de discapacidad, nueva actividad en RM, seguridad y tolerabilidad de los fármacos, deseo gestacional, comorbilidades y que tan conveniente es la administración, ya que esto último aumentará las probabilidades que el paciente se adhiera a la terapia ⁽³¹⁾.

Por otro lado, la evaluación detallada en el consultorio médico requiere del tiempo suficiente para valorar todas las consideraciones propuestas previamente. Un cuestionario virtual dirigido a expertos latinoamericanos en el manejo de esta enfermedad reveló que el 48% de encuestados emplean al menos treinta minutos en la consulta médica que da inicio al tratamiento. Son varios los factores que influirían en esta conducta y probablemente estos difieran de un lugar a otro. Este estudio sugiere que el tiempo que usan los expertos de la región, en su mayoría, para la evaluación previa al inicio de tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple, es de treinta a sesenta minutos.

R5. Recomendación: Buena práctica clínica

En pacientes con EM, se sugiere disponer de al menos treinta minutos en la consulta médica previa al inicio del tratamiento. Considerar la eficacia relativa de los tratamientos con respecto a la reducción de la frecuencia de recaídas, progresión de discapacidad, nueva actividad en RM, seguridad y tolerabilidad, deseo gestacional, comorbilidades y conveniencia de la administración, que refuercen la adherencia al tratamiento.

¿Cuál es el concepto de EM con inicio agresivo y su importancia?

Las formas de EM de inicio agresivo son aquellas en las que hay un deterioro rápido de la función neurológica con evidencia de actividad inflamatoria descontrolada en forma de brotes con acúmulo lesional en RM ⁽⁹⁵⁾.

La importancia de su identificación radica en la elección de un tratamiento oportuno y adecuado, para de esa manera combatir la desmielinización agresiva y la disrupción axonal que tiene lugar precozmente en las formas agresivas de EM, incluso a costa de los posibles efectos deletéreos de tratamientos más agresivos.⁽⁹⁶⁾ Por lo tanto, la definición debe ser primordialmente sensible para detectar la mayor cantidad de pacientes en riesgo de formas agresivas quienes puedan beneficiarse de una intervención oportuna. Sin embargo, no existe consenso en la velocidad de progresión de enfermedad requerida para catalogarla como agresiva, por lo que no hay definición perfecta de EM agresiva aún.

R6. Recomendación: Buena práctica clínica

En pacientes con EM, es necesario identificar aquellos con enfermedad de inicio agresivo para indicar una adecuada opción terapéutica. Esta puede incluir drogas con un mayor nivel de eficacia, aún a expensas de un mayor riesgo.

¿Cuál es la conducta terapéutica ante el deseo gestacional, embarazo y lactancia?

Deseo gestacional y lactancia: Durante la gestación se ha observado una disminución de la actividad de enfermedad (número de brotes), que incrementa tras el parto. ⁽²⁶⁾ Aún con evidencia limitada, no impresiona haber un efecto negativo en el feto o recién nacido ⁽²⁶⁾ Está en discusión la posibilidad de un efecto protector de la lactancia. ⁽²⁶⁾



Terapia modificadora de enfermedad: Antes de iniciar TME, se debe descartar embarazo en mujeres en edad reproductiva. Los estudios son todos observacionales y de limitadas drogas. Un estudio de mujeres que quedaron embarazadas en tratamiento con IFN- β y acetato de glatirámico no encontró diferencia en la tasa anual de recaídas ni en la tasa de anomalías congénitas, pero sí mostró diferencias significativas en el peso y talla, en comparación con un grupo sin exposición a estos medicamentos.⁽⁹⁷⁾⁽⁹⁸⁾ Otro estudio en gestantes expuestas a acetato de glatirámico por lo menos 4 semanas antes de la concepción no mostró mayor tasa de abortos espontáneos, diferencia de peso y talla, ni partos pre-término en comparación con el grupo no expuesto.⁽⁹⁹⁾

En cuanto a natalizumab, un estudio observacional de 276 gestantes expuestas a natalizumab en el primer trimestre no encontró diferencia en tasa de malformaciones congénitas, peso al nacer ni parto prematuro, en comparación con gestantes con EMRR sin exposición a esta terapia.⁽¹⁰⁰⁾ En otro estudio de 369 gestantes con EM expuestas a natalizumab tres meses previos a la concepción o en cualquier momento del embarazo encontraron una tasa de aborto espontáneo de 9%, tasa de anomalías congénitas mayores 5.05%, con un peso al nacer promedio de 3158 gramos y edad gestacional promedio de 38.3 semanas.⁽¹⁰¹⁾ Sin embargo, estas malformaciones congénitas mayores no siguen un patrón característico, por lo que un efecto de la droga es posible, pero no necesariamente cierto⁽¹⁰¹⁾. La tasa de aborto espontáneo fue compatible con la de la población general.⁽¹⁰¹⁾ Futuros estudios controlados se requieren para determinar su seguridad.

En el caso de fingolimod, no hay estudios adecuados en gestantes. En estudios animales, se ha demostrado riesgo teratogénico en los fetos.⁽¹⁰²⁾ Por este motivo, se recomienda que las mujeres utilicen métodos de contracepción efectiva durante su uso y hasta por 2 meses luego de su discontinuación.⁽¹⁰²⁾ En el caso de teriflunomida, no hay estudios adecuados en gestantes.⁽¹⁰³⁾ En estudios animales, se ha demostrado riesgo de teratogénico en los fetos.⁽¹⁰³⁾ Por este motivo, se recomienda que las mujeres utilicen métodos de contracepción efectiva durante su uso y hasta que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L.⁽¹⁰³⁾ Asimismo, la teriflunomida ha sido detectada en el semen, por lo que las personas de sexo masculino deben utilizar métodos de contracepción efectiva o, de lo contrario esperar a que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L.⁽¹⁰³⁾ En el caso de alemtuzumab, no hay estudios adecuados en gestantes. En estudios animales, se ha demostrado riesgo de teratogénico en los fetos⁽¹⁰⁴⁾ Por este motivo, se recomienda que las mujeres utilicen métodos de contracepción efectiva durante su uso y hasta por 4 meses luego de su discontinuación⁽¹⁰⁴⁾ No se recomienda el amamantamiento en ninguno de los tres fármacos.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾



En relación a la discontinuación de la terapia y gestación, las estrategias actuales recomiendan la discontinuación de la misma inmediatamente al detectar un embarazo.⁽¹⁰⁵⁾ Tampoco se recomienda iniciar el amamantamiento con terapia modificadora de enfermedad concomitante.⁽¹⁰⁵⁾ La gestación planeada requiere discontinuación de acuerdo al perfil de seguridad y farmacocinética.⁽¹⁰⁵⁾ IFN- β y acetato de glatirámico pueden discontinuarse pocas semanas antes de la concepción o incluso, al momento de la misma.⁽¹⁰⁵⁾ Agentes citotóxicos, como mitoxantrona o azatioprina deben discontinuarse al menos tres meses antes de la concepción.⁽¹⁰⁵⁾ Para teriflunomida, es necesario discontinuarlo dos meses antes de la concepción y acompañarla de un programa de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.⁽¹⁰⁵⁾ Para alemtuzumab, la tarea es más complicada porque cursos de 5 días de infusión continua pueden tener efectos duraderos por hasta 4 años.⁽¹⁰⁵⁾ Sin embargo, basados en data farmacocinética, se sugiere suspenderlo 4 meses antes de la concepción.⁽¹⁰⁵⁾

Resumen de evidencia: Se ha encontrado que la actividad de la enfermedad disminuye transitoriamente durante el embarazo, para luego reaparecer tras el parto. La lactancia no parece influir, necesariamente, en la actividad de enfermedad. En cuanto a TME, el IFN- β y acetato de glatirámero parecen no tener un efecto teratogénico, basados en estudios observacionales de moderada calidad; es posible que natalizumab comparta un perfil similar de seguridad, basado en estudios observacionales. En caso de gestación, se deben discontinuar las TME a la brevedad, siguiendo el protocolo individual de acuerdo al tipo de TME.

R7. Recomendación: Buena práctica clínica

En mujeres en edad reproductiva, se debe valorar el deseo gestacional y descartar embarazo, previo al inicio de TME.

R8. Recomendación: Buena práctica clínica

En mujeres en edad reproductiva, se debe iniciar contracepción eficaz previo o concomitante al inicio de teriflunomida (durante y hasta que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L), alemtuzumab (durante y 4 meses después), fingolimod (durante y 2 meses después) y natalizumab. En varones en edad reproductiva, se debe iniciar contracepción eficaz previo o concomitante al inicio de teriflunomida (durante y hasta que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L).

R9. Recomendación: Buena práctica clínica

Se recomienda utilizar los parámetros determinados por el foro de expertos latinoamericanos de EM para definir respuesta subóptima a TME (ver Tabla 8).

Tabla 7: Criterios de Rio modificado ⁽¹²²⁾

Componentes	<ul style="list-style-type: none"> • RMN <ul style="list-style-type: none"> ○ > 4 nuevas lesiones en T2 = 1 punto. ○ \leq 4 nuevas lesiones en T2 = 0 puntos. • Recaídas o 0 <ul style="list-style-type: none"> recaídas = 0 puntos. o 1 recaídas = 1 punto. ○ 2 o más recaídas = 2 puntos. <p>Total= suma de RMN y Recaídas Riesgo bajo= 0 Riesgo intermedio= 1 Riesgo alto = 2 o más</p>
--------------------	--



Tabla 8: Criterios para optimizar el tratamiento en pacientes con EMRR después de 1 año de tratamiento (Respuesta Subóptima) ⁽³¹⁾

Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • >1 una recaída. • 1 recaída severa: <ul style="list-style-type: none"> • recuperación incompleta a 6 meses. • necesidad de hospitalización/esteroides. • >1 sistema funcional afectado. • compromiso severo motor, cerebelar o de tronco encefálico. • impacto significativo en calidad de vida.
RMN	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 nuevas lesiones captadoras de gadolinio. • ≥ 2 nuevas lesiones T2/año. • ≥ 2 lesiones de médula espinal.
Discapacidad	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio en EDSS ≥ 2 puntos sostenido en 6 meses (aumento de 0.5 puntos si el EDSS es mayor a 6.0). • Aumento de >20% en el tiempo de caminata de 25 pies (T25FW) confirmado a 6 meses.

*Considerar respuesta subóptima si presenta 1 o más de las anteriores

* El promedio del tiempo, en al menos dos ensayos, que demora un paciente en marchar, sin correr, una distancia de 25 pies de longitud con o sin dispositivos de asistencia, lo más rápido posible y de manera segura.

¿Cuáles son las condiciones de escalamiento o cambio lateral de terapia modificadora de enfermedad en pacientes con EM?

Existen dos formas de optimizar terapia, con un cambio lateral a un fármaco de eficacia y seguridad comparable, referido esencialmente a drogas con menor eficacia, pero mayor seguridad (IFN- β , acetato de glatirámico, teriflunomida), o escalar a un fármaco más potente, pero con efectos adversos potencialmente serios. Un cambio lateral puede estar indicado en pacientes con respuesta óptima al fármaco modificador de enfermedad, pero que tengan pobre tolerabilidad al fármaco.⁽¹²⁴⁾ En un análisis retrospectivo⁽¹²⁵⁾, se encontró que en pacientes con recaídas o progresión confirmada de la discapacidad a pesar del tratamiento con interferón beta/acetato de glatirámico (inmunomoduladores inyectables), se redujo la tasa anual de recaídas luego de modificar el tratamiento hacia fingolimod en comparación con el intercambio entre inmunomoduladores inyectables entre sí. En estos casos, siempre se debe intentar manejar primero sintómicamente los efectos adversos antes de cambiar de tratamiento.⁽¹²⁴⁾ En pacientes con buena respuesta a IFN- β que desarrollan anticuerpos neutralizantes persistentemente altos puede considerarse cambiar a acetato de glatirámico.⁽¹²⁴⁾



Para definir el escalamiento, se debe determinar cuándo una TME es ineficaz y cuál es la siguiente TME a utilizar. Existe evidencia respecto a la definición de respuesta subóptima en pacientes tratados con IFN- β , utilizando los puntajes de Río o Río Modificado, y para otras TME, según la EMA.^(126,127) Sin embargo, ante la falta de evidencia resulta adecuado extrapolar la experiencia existente en IFN- β a otros fármacos.⁽¹²⁶⁾

En años recientes, el concepto de estado libre de actividad de enfermedad ha cobrado importancia con el advenimiento de terapias de alta efectividad, como alemtuzumab o natalizumab.⁽¹²⁶⁾ Aunque clásicamente se considera tasa de recaídas, progresión de EDSS y actividad en RMN como los marcadores de actividad por excelencia, es importante considerar atrofia cerebral, cognición, fatiga, depresión y calidad de vida dentro de los parámetros que ayuden a definir un escalamiento de la terapia.⁽¹²⁶⁾

En relación al fármaco a elegir para escalar, no hay aún estudios clínicos aleatorizados que comparen directamente los fármacos comúnmente catalogados como de segunda línea (natalizumab, alemtuzumab y fingolimod), por lo que la decisión debe ser individualizada, tomando en consideración el perfil de seguridad de cada fármaco, las características del paciente (presencia de anticuerpos neutralizantes, estado de infección por el virus JC, entre otros) y las preferencias de vía y frecuencia de administración por el paciente.^(124,126)

El objetivo ideal de la optimización de terapia es llegar a un estado libre de actividad de enfermedad, pero es adecuado definir un máximo de actividad de enfermedad aceptable con los pacientes.

En ambos casos, ya sea escalamiento o cambio lateral, se debe tener en cuenta que ciertos fármacos requieren un período en el que el paciente este libre del fármaco anterior para poder iniciar el nuevo tratamiento (período “de lavado” o “wash out”). Tabla 9⁽¹²⁸⁾.

Tratamiento 1	Tratamiento 2	Período de lavado
IFN o acetato de glatirámero	Cualquier fármaco	No requiere
Cualquier fármaco	IFN Acetato de glatirámero	No requiere
Natalizumab	Fingolimod Teriflunomida Dimetilfumarato	< 2 meses de discontinuar natalizumab
Teriflunomida	Fingolimod Natalizumab Alemtuzumab	Eliminación acelerada o 3.5 meses
Fingolimod	Teriflunomida Natalizumab Alemtuzumab	Cuando los niveles de linfocitos hayan retornado a valores normales (1-2 meses)
Dimetil fumarato	Alemtuzumab Natalizumab Fingolimod	Cuando los niveles de linfocitos hayan retornado a valores normales



Resumen de evidencia: Las condiciones de un cambio de TME son cualquiera de las siguientes: Que haya una respuesta subóptima a una TME, que el paciente tenga otra preferencia de TME, desarrolle poca tolerabilidad a una TME o desarrolle anticuerpos neutralizantes. Cuando se decide cambiar la TME, se debe ponderar si es adecuado hacer un cambio lateral a una droga de similar eficacia y seguridad, o si corresponde hacer un escalamiento. Usualmente, un cambio lateral corresponde a la condición en la cual el paciente, a pesar de tener una buena respuesta terapéutica, desarrolla poca tolerabilidad a una TME, tiene otra preferencia de TME o haya desarrollado anticuerpos neutralizantes. Por otra parte, un escalamiento tiene lugar cuando hay respuesta subóptima a TME.

R10. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EM con respuesta subóptima a TME, se debe realizar escalamiento terapéutico. No se debe realizar cambio lateral.

¿La administración de vacunas en pacientes con EM conlleva un riesgo de exacerbaciones?

A. Vacunas vivas atenuadas: Las vacunas de virus vivo atenuado deben evitarse en pacientes con terapia inmunosupresora.

- 1) BCG: En un estudio de moderada calidad, de grupos cruzados, se administró la BCG a pacientes con EMRR, siendo controlados con RMN. Se encontró una discreta disminución de la carga lesional en RMN post-vacunación. Se sugiere el uso de la vacuna debido a su buen perfil de seguridad. ⁽¹²⁹⁾
- 2) SRP (Sarampión-rubeola-paperas): Tres pacientes vacunados contra Sarampión en 1965 no exhibieron cambios clínicos en la enfermedad hasta un mes luego de la vacunación. ⁽¹²⁹⁾ La evidencia es limitada, pero se considera que es probablemente segura en pacientes con EM. ⁽¹³⁰⁾
- 3) Polio oral (Sabin): 20 pacientes con EM recibieron la vacuna de Sabin, no presentaron deterioro clínico. Contrariamente, cinco casos de exacerbación de una posible o definitiva EM fueron reportados luego de la aplicación de la misma vacuna. Se considera que no hay información suficiente para apoyar o rechazar la existencia de riesgo incrementado de una exacerbación de EM por esta vacuna. ⁽¹²⁹⁾
- 4) Varicela: Un ensayo piloto de 50 pacientes con EM evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna de varicela, en un seguimiento de 12 meses. De los 45 pacientes evaluados, todos presentaron un aumento de los anticuerpos contra varicela luego de la vacunación. Catorce pacientes tuvieron mejoría en su estado clínico, 4 empeoraron y 29 no variaron. Se considera que hay evidencia sugestiva de la adecuada seguridad de esta vacuna. ⁽¹²⁹⁾ La vacunación es necesaria previa el inicio de TME como fingolimod y alemtuzumab. ⁽¹³⁰⁾
- 5) Fiebre amarilla: Una serie de 7 pacientes con EM recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla. Durante el seguimiento a 24 meses, se detectó un aumento de la tasa anual de recaídas entre el primer y el quinto mes luego de la vacunación, en comparación con el resto del período de observación RR de 12,8 (IC 95% 4,28-38,13). ⁽²⁶⁾
- 6) Influenza intranasal: Debido al pequeño riesgo de producir influenza en los pacientes a los que se les vacuna, siendo la influenza un factor que incrementa el riesgo de recaídas, no se considera segura en pacientes con EM. ⁽¹³⁰⁾
- 7) Dengue: Aún no hay información disponible respecto a su seguridad en pacientes con EM.



B. Vacunas inactivadas:

- 1) Hepatitis B: En un ensayo clínico cruzado, se evaluó el efecto de la vacunación en 643 pacientes con EM que habían experimentado una recaída precedida por un periodo sin recaídas de al menos 12 meses. No se encontró diferencia entre ambos grupos en cuanto a riesgo de recaída. Esta evidencia sugiere que la vacunación contra hepatitis B no incrementa el riesgo de recaídas. ⁽¹²⁹⁾
- 2) Influenza inyectable: Tres ensayos clínicos aleatorizados, un ensayo clínico cruzado y siete estudios de cohortes fueron incluidos en un meta-análisis. No se encontró diferencia significativa en el riesgo de recaídas tempranas o tardías. ⁽¹²⁹⁾ Por lo tanto, hay evidencia definitiva contra un incremento sustancial del riesgo de exacerbaciones de EM luego de la vacunación contra Influenza. ^(26,129)
- 3) Tétanos: Un ensayo clínico cruzado no encontró diferencia en el riesgo relativo de recaída asociado a la exposición de la vacuna antitetánica sola. Por lo tanto,

existe evidencia sugestiva que no hay un aumento del riesgo de exacerbación de EM luego de exponerse a la vacuna antitetánica. ⁽¹²⁹⁾

- 4) Rabia: La evidencia es muy limitada, pero los beneficios sobrepasan largamente a cualquier riesgo por la elevada tasa de mortalidad de la Rabia. ⁽¹³⁰⁾
- 5) Tifoidea: Cuatro pacientes con EM experimentaron una exacerbación de síntomas de EM hasta por 14 días luego de la vacunación. Por lo tanto, la evidencia es insuficiente para demostrar que la vacunación contra tifoidea aumenta o no el riesgo de recaídas. ⁽¹²⁹⁾
- 6) Virus de Papiloma Humano (HPV): Estudios iniciales reportaban un riesgo incrementado de enfermedades desmielinizantes del SNC, pero luego fueron desestimados en estudios de casos y controles y poblacionales. ⁽¹³⁰⁾ Se considera probablemente segura en pacientes con EM. ⁽¹³⁰⁾

Resumen de evidencia:

Las vacunas que no han demostrado riesgo de exacerbaciones en pacientes con EM son: BCG, Varicela, Hepatitis B, Influenza inyectable, HPV, Rabia, SRP y Tétanos. La evidencia es insuficiente en el resto de vacunas.

R11. Recomendación: Buena práctica clínica

Las vacunas de BCG, Varicela, Hepatitis B, Influenza inyectable, HPV, Rabia, SRP y Tétanos no han demostrado un incremento en el riesgo de exacerbaciones. La administración de vacunas durante TME debe seguir el plan de manejo de riesgo para cada TME.

¿Cuáles son los tratamientos disponibles para el brote de la enfermedad y cuál es el más adecuado?

1) Tratamiento con corticoesteroides:

a. **Metilprednisolona:** Comparado con placebo, produjo mejoría significativa en la discapacidad medida como la media del cambio en EDSS a la semana de tratamiento, pero esta diferencia no se mantuvo a las 4 semanas de tratamiento. Del mismo modo, disminuyó significativamente el riesgo de progresión de discapacidad, medida como aumento de 1 punto en EDSS en las primeras 5 semanas de tratamiento ⁽¹³¹⁾. Ha sido recomendado administrar 1g/d de metilprednisolona EV por 3 a 5 días.

b. **Dexametasona:** No se recomienda utilizar dexametasona. ⁽¹³²⁾

c. No se ha demostrado beneficio en realizar retiro progresivo de corticoterapia con corticoterapia vía oral, ni del uso crónico de la misma ⁽¹³³⁾.

2) **Plasmaféresis:** Como tratamiento adyuvante ha mostrado eficacia limitada en brotes de mayor gravedad, o como monoterapia en pacientes sin respuesta a corticoesteroides ⁽¹³⁴⁾. No ha sido demostrada en EM progresiva. Por lo anterior, ha sido recomendado débilmente utilizar plasmaféresis en brotes incapacitantes graves que no respondan a corticoterapia. ⁽²⁶⁾

3) **Inmunoglobulina G endovenosa:** Estudios de calidad baja, en monoterapia o combinado con metilprednisolona EV, mostraron similar eficacia para la sintomatología del brote. ⁽²⁶⁾ Por lo tanto, se ha recomendado fuertemente no utilizar Inmunoglobulina G EV para brotes. ⁽²⁶⁾

Resumen de evidencia: El uso de metilprednisolona 1g/d EV por 3 a 5 días ha demostrado cambio en el EDSS a la semana de tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia que demuestre que el retiro progresivo con corticoterapia vía oral tenga algún beneficio



adicional. La plasmaféresis tiene eficacia limitada en brotes graves o en brotes sin respuesta a corticoides. Inmunoglobulina G EV no cuenta con evidencia suficiente que apoye su uso.

Contexto clínico: Teniendo en cuenta la eficacia y el perfil de seguridad de la metilprednisolona, se considera que su uso es razonable. Se debe tener particular consideración en la aparición de síntomas psiquiátricos (trastornos del ánimo y psicosis) y vigilar su aparición

R12. Recomendación: Fuerte

Los tratamientos disponibles para el brote son esencialmente pulsos de metilprednisolona EV por 3 a 5 días (30mg/kg) o 1g al día, y plasmaféresis para casos refractarios a corticoides o con contraindicación para su uso.

R13. Recomendación: Buena práctica clínica

No es necesario el retiro gradual de corticoterapia con corticoides orales luego del tratamiento con pulsos de metilprednisolona.

En los pacientes con SCA, ¿cuál es el perfil de eficacia (conversión a EMCD) y seguridad de las TME?

I. Acetato de glatirámero:

- 1) En pacientes con SCA, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.55 IC 95% 0.40, 0.76 p=0.0002) Calidad GRADE Alta. ⁽¹³⁵⁾
- 2) En pacientes con SCA, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos -0.03 IC 95% -0.08, 0.01 p=0.12). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹³⁵⁾
- 3) En pacientes con SCA, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día aumentó la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 3.43 IC 95% 1.14, 10.26 p=0.03) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹³⁵⁾



Resumen de evidencia: El acetato de glatirámero retrasó significativamente el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo. No aumentó los eventos adversos serios o casi fatales, pero sí la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo

Contexto clínico: El perfil de seguridad del acetato de glatirámero es adecuado, siendo sus principales eventos adversos rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones y ansiedad.⁽¹³⁵⁾ Un estudio retrospectivo analizó el costo de iniciar TME previo al diagnóstico de EMCD en comparación con iniciarlo luego del diagnóstico de EMCD.⁽¹³⁶⁾ En este análisis, se incluyó al acetato de glatirámero y concluyó que iniciar precozmente el tratamiento disminuía el número de hospitalizaciones, pero que no había diferencia significativa en los costos de salud del inicio precoz en comparación al tardío.

R14. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar acetato de glatirámero SC a 20mg al día para retardar el tiempo de conversión a EMCD.

R15. Recomendación: Buena práctica clínica

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar acetato de glatirámico SC a 40mg 3 veces por semana para retardar el tiempo de conversión a EMCD.

II. Interferón beta (IFN-β):

- 1) En pacientes con SCA, el uso de IFN-β 1a SC a 44ug tres veces por semana retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.48 IC 95% 0.31, 0.74 p=0.001) Calidad GRADE Alta.⁽¹³⁷⁾
- 2) En pacientes con SCA, el uso de IFN-β 1a IM a 30ug por semana retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.56 IC 95% 0.39, 0.81 p=0.002) Calidad GRADE Alta.⁽¹³⁸⁾
- 3) En pacientes con SCA, el uso de IFN-β 1a SC a 22ug por semana no retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.75 IC 95% 0.57, 1.00 p=0.05) Calidad GRADE Alta.⁽¹³⁹⁾

Para este estudio es importante tener en cuenta que los criterios de inclusión requerían que los pacientes tuvieran al menos 4 lesiones en sustancia blanca en la secuencia T2, o 3 si es que al menos 1 de ellas era infratentorial o captaba Gadolinio. Por otro lado, los criterios de inclusión para los estudios referenciados en el punto 1) y 2) tenían como criterio de inclusión el hallazgo de solamente 2 lesiones en sustancia blanca en la secuencia T2.

En pacientes con SCA, el uso de IFN-β 1b SC a 250ug cada 48 horas retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.50 IC 95% 0.36, 0.69 p<0.0001) Calidad GRADE Alta.⁽¹⁴⁰⁾

- 4) En pacientes con SCA, el uso de IFN-β no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos -0.02 IC 95% -0.04, 0.01 p=0.16) Calidad GRADE Moderada.⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾
- 5) En pacientes con SCA, el uso de IFN-β no aumentó la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 0.90 IC 95% 0.24, 3.40 p=0.87) Calidad GRADE Baja.⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾

Resumen de evidencia: El uso de IFN-β, en todas sus preparaciones, retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo. No aumentó los eventos adversos serios o casi fatales ni la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo.

Contexto clínico: El perfil de seguridad del IFN-β es adecuado, teniendo como principal evento adverso reacciones del lugar de inyección y síntomas pseudogripales. Un análisis colombiano no encontró que el tratamiento con IFN-β en pacientes con SCA fuera costo-efectivo para retrasar la conversión a EMCD.⁽¹⁴¹⁾ Sin embargo, este análisis tiene un horizonte temporal de 2 años. Por otro lado, otros estudios en Italia, Suecia y España, que consideraron un horizonte temporal de 25 años, 40 años y toda la vida, respectivamente, demuestran que utilizar IFN-β precozmente sí es costo-efectivo.⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾

R16. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFN-β 1a SC a 44ug tres veces por semana para retardar el tiempo de conversión a EMCD.

R17. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, no se recomienda administrar IFN-β 1a SC a 22ug por semana para retardar el tiempo a progresión a EMCD.



R18. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFN-β 1a IM a 30ug por semana para retardar el tiempo a conversión a EMCD.

R19. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFN-β 1b SC a 250ug cada 48 horas para retardar el tiempo a conversión a EMCD.

III. Teriflunomida:

- 1) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 14mg al día retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.57 IC 95% 0.38, 0.87 p=0.009) Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁵⁾
- 2) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 7mg al día retrasó el tiempo de conversión a EMCD en comparación a placebo (HR 0.63 IC 95% 0.42, 0.95 p=0.03) Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁵⁾
- 3) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 14mg al día no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.02 IC 95% -0.04, 0.08 p=0.51) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁴⁵⁾
- 4) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 7mg al día no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.004 IC 95% -0.06, 0.05 p=0.90) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁴⁵⁾
- 5) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 14mg al día no aumentó la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 0.86 IC 95% 0.47, 1.60 p=0.64) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁴⁵⁾
- 6) En pacientes con SCA, el uso de teriflunomida VO a 7mg al día no aumentó la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.26 IC 95% 0.72, 2.22 p=0.41) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁴⁵⁾

Es importante tener en cuenta que para este estudio ⁽¹⁴⁵⁾, además del resultado primario, se midieron variables de RMN. Estos evidenciaron que teriflunomida a 14mg redujo significativamente el volumen total de lesiones en RMN en comparación a placebo, pero teriflunomida a 7mg no tuvo una reducción estadísticamente significativa. ⁽¹⁴⁵⁾



Resumen de evidencia: El uso de teriflunomida, a dosis de 7mg al día y 14mg al día, retrasó el tiempo a conversión a EMCD en comparación a placebo. No aumentó los eventos adversos serios o casi fatales ni la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo.

Contexto clínico: El perfil de seguridad de teriflunomida es adecuado, teniendo como principales eventos adversos elevación de enzimas hepáticas, adelgazamiento del cabello, diarrea e infecciones respiratorias altas. ⁽¹⁴⁵⁾ En nuestro medio, debe considerarse la posibilidad de infección tuberculosa y el hecho que la presentación de 7mg no se encuentra disponible, según lo registrado en DIGEMID ⁽¹⁴⁶⁾ (<http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>). No hay análisis de costo disponible para teriflunomida en pacientes con SCA.

R20. Recomendación: Fuerte

En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar teriflunomida VO a 14mg al día para retardar el tiempo a conversión a EMCD.

R21. Recomendación: Buena práctica clínica

Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.

R22. Recomendación: Buena práctica clínica

En caso de mujeres en edad reproductiva, se debe tomar una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas de no haber gestación.

¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las TME para el tratamiento de EMRR?

I. Acetato de glatirámero En comparación a placebo

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC 20mg al día o 40mg tres veces por semana redujo la tasa anual de recaídas en comparación a placebo (RR 0.39 IC 95% 0.24, 0.62 $p < 0.00001$ $I^2 = 96\%$) Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC 20mg al día no redujo la progresión de la enfermedad en comparación a placebo (RR 0.92 IC 95% 0.70, 1.20 $p = 0.82$ $I^2 = 0\%$) Calidad GRADE Alta. ^(147,148)
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC 20mg al día redujo el número de lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo (Diferencia de medias - 9.40 IC 95% -13.64, -5.16 $p < 0.0001$) Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾
- 4) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día o 40mg tres veces por semana no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.81 IC 95% 0.69, 4.77 $p = 0.04$ $I^2 = 69\%$). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾
- 5) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día o 40mg tres veces por semana no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (RR -0.00 IC 95% 0.04, 0.03 $p = 0.03$ $I^2 = 72\%$). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾

En comparación a IFN-β

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo el tiempo a primera recaída en comparación a IFN-β 1a SC 44□g tres veces por semana (HR 0.94 IC 95% 0.74, 1.19 $p = 0.61$). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁰⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo el número de lesiones activas en RMN (secuencia T2) en comparación a IFN-β 1a SC a 44□g tres veces por semana (Diferencia de medias -0.15 IC 95% -0.35, 0.05 $p = 0.13$). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁰⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo discontinuación por eventos adversos en comparación a IFNβ 1a SC a 44□g tres veces por semana (RR 0.84 IC 95% 0.46, 1.52 $p = 0.56$). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁰⁾
- 4) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a SC a 44□g tres veces por semana (Diferencia de riesgos 0.00 IC 95% -0.04, 0.03 $p = 0.83$). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁰⁾



- 5) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo el riesgo de recaídas en comparación a IFN-β 1b SC a 250 μg cada 48 horas (HR 1.06 IC 95% 0.89, 1.26 p=0.51). Calidad GRADE Alta.⁽¹⁵¹⁾
- 6) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo el número de lesiones nuevas o activas en RMN (secuencia T2) en comparación a IFN-β 1b SC a 250 μg cada 48 horas (RR 0.96 IC 95% 0.72, 1.28 p=0.78). Calidad GRADE Alta.⁽¹⁵¹⁾
- 7) En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1b SC 250 μg cada 48 horas (Diferencia de riesgos-0.01 IC 95% -0.04, 0.03 p=0.74). Calidad GRADE Alta.⁽¹⁵¹⁾

Un estudio⁽¹⁵²⁾ evaluó la seguridad y tolerabilidad de acetato de glatirámero SC a 20mg al día (AG20) en comparación con acetato de glatirámero SC a 40mg tres veces por semana (AG40). Se encontró que este último tuvo 50% menos efectos adversos relacionados a inyección en comparación con el anterior (AG40: 35.4 eventos/año, n=108, AG20: 70.4 eventos/año n=101; RR=0.50; p=0.0021)

Resumen de evidencia: En pacientes con EMRR, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día o 40mg tres veces por semana redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2), pero no redujo la progresión de enfermedad, en comparación a placebo. Tampoco demostró mayor tasa de eventos adversos serios o casi fatales, ni mayor discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo. Sin embargo, hubo menos efectos adversos relacionados a inyección en pacientes que recibieron acetato de glatirámero SC a 40mg tres veces por semana en comparación con aquellos que recibieron 20mg al día. En comparación a IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana o IFN-β 1b SC a 250 μg cada 48 horas, no redujo el riesgo de recaídas, el tiempo a primera recaída estando en tratamiento, el número de lesiones nuevas o activas en RMN (secuencia T2), la discontinuación por eventos adversos ni los eventos adversos serios o casi fatales. El acetato de glatirámero impresiona ser mejor que el placebo en estos desenlaces clínicos, pero no demuestra superioridad frente al IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana o IFN-β 1b SC a 250 μg cada 48 horas.

Contexto clínico: El perfil de seguridad del acetato de glatirámero es adecuado, siendo sus principales eventos adversos rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones y ansiedad.⁽¹³⁵⁾ Un estudio de análisis de costo en España con un modelo de horizonte a 10 años encontró que el acetato de glatirámero era probablemente más costo-efectivo que IFN-β.⁽¹⁵³⁾ Un estudio de costo observacional en el Reino Unido siguió a más de 4000 pacientes tratados con IFN-β y Acetato de glatirámero, encontrando que se mantiene como una estrategia costo-efectiva a lo largo de los años.⁽¹⁵⁴⁾



R23. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, se recomienda el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día o 40mg tres veces por semana, para reducir la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2).

R24. Recomendación: Buena práctica clínica

En pacientes con EMRR se recomienda el uso de acetato de glatirámero SC 40mg tres veces por semana en lugar de acetato de glatirámero a 20mg al día para disminuir el número de efectos adversos relacionados al sitio de inyección.

R25. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR con respuesta subóptima a IFN-β no se recomienda el uso de acetato de glatirámero.

II. Alemtuzumab

Los estudios usados para la evaluación de este fármaco se realizaron en pacientes con EMRR con "enfermedad clínicamente activa". Se definió como "enfermedad clínicamente activa" a los pacientes que hasta 6 meses después de iniciar tratamiento con IFN- β o acetato de glatirámico, presentaron por lo menos una recaída ⁽¹⁵⁵⁾.

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de alemtuzumab 12mg o 24mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses (esquema de administración) retrasó el tiempo a progresión de enfermedad sostenida por 6 meses en comparación a IFN- β 1a 44ug SC tres veces por semana (HR 0.50 IC 95% 0.31, 0.80 p=0.004) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de alemtuzumab 12mg o 24mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses redujo la tasa anual de recaídas en comparación a IFN- β 1a 44ug SC tres veces por semana (RR 0.41 IC 95% 0.29, 0.58 p<0.00001) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de alemtuzumab 12mg o 24mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses no redujo la mediana del cambio de volumen de lesiones hiperintensas en RMN en secuencia T2 en comparación a IFN- β 1a 44ug SC tres veces por semana (Diferencia de medias -2.90 IC 95% -6.87, 1.08 p=0.15) Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾

Los resultados obtenidos en dos ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de alemtuzumab a dosis de 12mg luego de 24 meses, no demuestran una diferencia estadísticamente significativa en la mediana del cambio del volumen (en porcentaje) de las lesiones hiperintensas en T2⁽¹⁵⁵⁾ ⁽¹⁵⁷⁾

Por otro lado, otro estudio ⁽¹⁵⁶⁾ evidenció que la reducción del volumen cerebral (visto en secuencia T1 luego de 36 meses de tratamiento), fue significativamente menor con alemtuzumab en comparación con IFN- β 1a (-0.5% y -1.8%, respectivamente; p=0.005)

- 4) En pacientes con EMRR, el uso de alemtuzumab 12mg o 24mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN- β 1a SC a 44ug tres veces por semana (RR 0.28 IC 95% 0.17, 0.46 p<0.00001). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾
- 5) En pacientes con EMRR, el uso de alemtuzumab 12mg o 24mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses no redujo los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN- β 1a 44ug SC 3 veces/semana (Diferencia de riesgos -0.08 IC 95% -0.27, 0.11 p=0.41). Calidad GRADE Muy baja ⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾



En un estudio con pacientes con EMRR y respuesta subóptima a TME previa⁽¹⁵⁸⁾, se encontró que alemtuzumab 12mg al día en infusión endovenosa por 5 días y repitiéndolo por 3 días a los 12 meses tiene un mayor beneficio que IFN- β 1a 44ug SC en mejoría de discapacidad (se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en 5 de los 7 sistemas funcionales del EDSS, p<0.05)

Resumen de evidencia: El uso de alemtuzumab redujo las recaídas, progresión de la enfermedad y la discontinuación por eventos adversos en comparación con IFN- β 1a. No redujo la mediana del cambio de volumen de lesiones en RMN (secuencia T2), pero si redujo el número de pacientes con lesiones nuevas o en crecimiento en secuencia T2, el número de pacientes con lesiones captadoras de gadolinio a los 24 meses y el cambio en la mediana de la fracción parenquimal del cerebro. No redujo los eventos adversos serios o casi fatales en comparación con IFN- β 1a.

Contexto clínico: Los eventos adversos de alemtuzumab incluyen, pero no se limitan a: púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad renal, enfermedad tiroidea y muerte. En nuestro medio, es importante considerar el riesgo de infección tuberculosa al administrar este tratamiento. En Reino Unido, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), determinó que un análisis de costo del fabricante de alemtuzumab era adecuado, siendo la conclusión que alemtuzumab era costo-efectivo en su población.⁽¹⁵⁹⁾ Determinaron que el costo por año de vida ajustado a calidad (AVAC) ganado en pacientes con EMRR era de aproximadamente 20,000 USD.⁽¹⁵⁹⁾ Para EMRR con respuesta subóptima a IFN- β , el costo por AVAC ganado era alrededor de 10,000 USD comparado a fingolimod.⁽¹⁵⁹⁾ Para formas agresivas de EMRR, alemtuzumab fue superior a natalizumab, es decir menos costoso y más efectivo.⁽¹⁵⁹⁾

R26. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR clínicamente activa, respuesta subóptima a IFN- β , acetato de glatirámico o teriflunomida, o en pacientes con EMRR con criterios de agresividad, se recomienda el uso de alemtuzumab según su esquema de administración.

R27. Recomendación: Buena práctica clínica

Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.

R28. Recomendación: Buena práctica clínica

En caso de mujeres en edad reproductiva, se sugiere tomar prueba de embarazo previo al inicio medicamento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas.

III. Azatioprina

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos de azatioprina en comparación con placebo u otros fármacos para pacientes con EMRR. Se encontraron 16 ensayos clínicos pertinentes. Se excluyeron 13 estudios: uno ⁽¹⁶⁰⁾ por no ser aleatorizado, tres por no ser controlados ⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾ uno por tener un período de seguimiento menor a 1 año ⁽¹⁶⁴⁾ uno porque los pacientes estaban recibiendo otro inmunosupresor concomitantemente ⁽¹⁶⁵⁾. Además, tres estudios se excluyeron por no contar con toda la información disponible para realizar el análisis estadístico ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁸⁾ y cuatro se excluyeron porque su población incluía formas progresivas de EM y no tenía disponible un análisis de subgrupos de solo pacientes con EMRR ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷²⁾. Se incluyeron dos ensayos clínicos ^(173,174) y un ensayo clínico de no-inferioridad ⁽¹⁷⁵⁾. Además, se usaron como referencia una revisión sistemática ⁽¹⁷⁶⁾ y dos metaanálisis ^(177,178).

En comparación con placebo

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de azatioprina 3mg/kg/día redujo el riesgo de recaídas en 2 años en comparación a placebo (OR 0.36, IC 95% 0.11, 1.21) ⁽¹⁷³⁾ Calidad GRADE Baja
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de azatioprina 3mg/kg/día redujo la probabilidad del deterioro de la de discapacidad luego de 2 años en comparación a placebo (OR 0.52, IC 95% 0.17, 1.54) ⁽¹⁷³⁾ Calidad GRADE Muy baja
- 3) En pacientes con EMRR, azatioprina 3mg/kg/día aumento la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación con placebo (OR 6.26, IC 95 % 0.7, 56.10) ⁽¹⁷³⁾ Calidad GRADE Baja



En comparación con IFN-β

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de azatioprina 3mg/kg/día no redujo la tasa anual de recaídas en comparación a IFN-β (todos los tipos). (RR 0.59 IC 95% 0.33, 1.06 p=0.08). Calidad GRADE Muy baja.^(174,175)
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de azatioprina 3mg/kg/día no redujo los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β (todos los tipos). (Diferencia de riesgos 0.06 IC 95% -0.10, 0.21 p=0.48). Calidad GRADE Muy baja.^(174,175)
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de azatioprina 3mg/kg/día no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β (todos los tipos). (RR 2.05 IC 95% 0.96, 4.39 p=0.06). Calidad GRADE Muy baja. (174,175)

Resumen de evidencia:

Azatioprina redujo las recaídas y progresión de discapacidad en 2 años y aumentó la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación placebo, pero no de manera significativa. En comparación a IFN-β, azatioprina no ha demostrado reducir la proporción de tasa anual de recaídas, la tasa de eventos adversos serios o casi fatales, ni la discontinuación por eventos adversos. En un estudio de costo-efectividad en pacientes con EMRR, se comparó azatioprina con IFN-β 1a e IFN-β 1b mediante un modelo hipotético. Se encontró que azatioprina generaba más AVAC con menor costo en comparación con IFN-β 1a e IFN-β, considerando estados de remisión, brotes o muerte. IFN-β 1a e IFN-β 1b solo fueron superiores en un escenario hipotético (en el que se asume los costos máximos de azatioprina con mínimas posibilidades de remisión, y para IFN-β 1a e IFN-β, los costos mínimos y las máximas posibilidades de remisión)⁽¹⁷⁹⁾.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a azatioprina incluyen, pero no se limitan a: alteraciones hematológicas, riesgo de cáncer, infecciones, alteración de enzimas hepáticas. El perfil de eficacia y seguridad de azatioprina no justifica su uso en pacientes con EMRR⁽¹⁷⁷⁾. Es importante notar que DIGEMID no ha aprobado el uso de azatioprina para EM⁽¹⁸⁰⁾. Aunque estudios de costo efectividad favorecen el uso de este fármaco, los estudios de eficacia muestran resultados contradictorios⁽¹⁸¹⁾.

R29. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de azatioprina como TME.



IV. Ciclofosfamida

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos de ciclofosfamida en monoterapia o en combinación para pacientes con EMRR. Se encontraron 4 ensayos clínicos pertinentes.⁽¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾ Se excluyeron 2 del análisis por ser ensayos clínicos abiertos (sin aleatorización) ni controlados.^(182,185) Los 2 ensayos clínicos restantes son altamente heterogéneos y no es posible su análisis combinado.

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de ciclofosfamida EV a 750mg/m² al mes por 12 meses no redujo la diferencia de medias del número de recaídas en comparación a placebo (Diferencia de medias 2.3 ± 0.6 vs 0.5 ± 0.2, p=0.06). Calidad GRADE baja.⁽¹⁸⁴⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de ciclofosfamida EV 800mg/m² al mes + metilprednisolona EV 1gr al mes + IFN-β 1a IM por semana durante 6 meses redujo el cambio en la media de lesiones captadoras de gadolinio a 6 meses en comparación a placebo. (-0.76 vs +0.18, p=0.04). Calidad GRADE baja.⁽¹⁸³⁾

Resumen de evidencia: El uso de ciclofosfamida 750mg/m² EV 1 vez/mes por 12 meses no redujo la diferencia de medias del número de recaídas en comparación a placebo. El uso de ciclofosfamida 800mg/m² EV 1 vez/mes + metilprednisolona 1g EV 1 vez/mes + IFN-β 1a IM semanalmente todo por 6 meses redujo el cambio en la media de lesiones captadoras de gadolinio a 6 meses en comparación a placebo.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a ciclofosfamida incluyen, pero no se limitan a: alopecia, náuseas y vómitos, amenorrea reversible e irreversible, cistitis, neumonía, leucopenia y sepsis. Su pobre perfil de eficacia, sumado a las múltiples TME existentes con un perfil de seguridad y de eficacia superior, no justifica su uso en pacientes con EMRR. No se cuenta con estudios de costo-efectividad para el uso de este fármaco en pacientes con EMRR.

R30. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de ciclofosfamida como TME.

V. Prednisona:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30µg por semana + azatioprina VO a 50 mg al día + prednisona VO a 10mg cada 48 horas no redujo la tasa anual de recaídas en comparación a IFN-β 1a IM a 30µg por semana + placebo de azatioprina 50 mg al día + placebo de prednisona 10mg cada 48 horas (Diferencia de medias -0.32 IC 95% -0.65, 0.01 p=0.06). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁸⁶⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30µg por semana + azatioprina VO a 50 mg al día + prednisona VO a 10mg cada 48 horas no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β 1a IM a 30µg por semana + placebo de azatioprina VO 50 mg al día + placebo de prednisona VO a 10mg cada 48 horas (RR 0.95 IC 95% 0.14, 6.55 p=0.96). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁸⁶⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30µg por semana + azatioprina VO a 50 mg al día + prednisona VO a 10mg cada 48 horas no redujo la discontinuación por eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a IM a 30µg por semana + placebo de azatioprina VO a 50 mg al día + placebo de prednisona VO a 10mg cada 48 horas (Diferencia de riesgos 0.02 IC 95% -0.04, 0.07 p=0.58). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁸⁶⁾

Resumen de evidencia: El uso de prednisona 10mg VO interdiaria como terapia combinada a IFN-β y azatioprina no ha demostrado reducir el tiempo a progresión de enfermedad, la discontinuación por evento adversos o los eventos adversos serios o casi fatales. No existe evidencia suficiente del uso de prednisona como monoterapia para EMRR.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a prednisona incluyen, pero no se limitan a: infecciones respiratorias altas, infecciones del tracto urinario, virus herpes simplex, alteración de enzimas hepáticas. El perfil de eficacia y seguridad no justifican su uso en pacientes con EMRR.

R31. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de prednisona como TME combinada o en monoterapia.

VI. Metilprednisolona:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC 44ug tres veces por semana + metilprednisolona VO a 200mg por 5 días consecutivos cada 4 semanas redujo la



tasa anual de recaídas en comparación a IFN-β + placebo (Diferencia de medias -0.37 IC 95% -0.51, -0.23 p<0.00001). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁸⁷⁾

- 2) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC 44ug tres veces por semana + metilprednisolona VO a 200mg por 5 días consecutivos cada 4 semanas aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β + placebo (RR 22.31 IC 95% -1.34, 370.92 p=0.03). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁸⁷⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC 44ug tres veces por semana + metilprednisolona VO a 200mg por 5 días consecutivos cada 4 semanas no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β + placebo (Diferencia de riesgos 0.00 IC 95% -0.03, 0.03 p=0.00). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁸⁷⁾

Resumen de evidencia: El uso de metilprednisolona 200mg VO por 5 días consecutivos cada 4 semanas combinado con IFN-β redujo la tasa anual de recaídas, aumentó la discontinuación por eventos adversos y no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β en monoterapia.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a metilprednisolona incluyen, pero no se limitan a: infecciones respiratorias altas, infecciones del tracto urinario, infección por virus herpes simple, psicosis, trastornos del ánimo, elevación de enzimas hepáticas. Su pobre perfil de eficacia, sumado a las múltiples otras TME existentes con un perfil de seguridad y de eficacia superior, no justifican su uso en pacientes con EMRR.

R32. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de metilprednisolona como TME combinada, o en monoterapia

VII. Fingolimod:

En comparación a placebo:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día redujo la tasa anual de recaídas en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.22 IC 95% -0.25, -0.18 p<0.00001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día, redujo el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN secuencia T2 a 24 meses en comparación a placebo (Diferencia de medias -7.16 IC 95% -8.01, -6.32 p<0.00001). Calidad GRADE Alta. ^(188,189)
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día, no redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad en comparación a placebo (Diferencia de medias 6.39 IC 95% 3.28, 9.51 p<0.0001). Calidad GRADE Alta. ^(188,189)
- 4) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día, no aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.41 IC 95% 0.89, 2.24 p=0.15), mientras que fingolimod VO a 1.25mg VO al día aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.87 IC 95% 1.43, 2.45 p<0.00001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾
- 5) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día, no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.01 IC 95% -0.02, 0.04 p=0.57). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾



En comparación a IFN-β

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día redujo la tasa anual de recaídas en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (Diferencia de medias -0.15 IC 95% -0.23, -0.08 p<0.0001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹¹⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día redujo el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN secuencia T2 en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (Diferencia de medias -1.01 IC 95% -1.45, -0.56 p<0.00001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹¹⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 1.25mg o 0.5mg al día no redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (Diferencia de medias 1.61 IC 95% -0.92, 4.13 p=0.21). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹¹⁾
- 4) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día no aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (RR 1.51 IC 95% 0.81, 2.80 p=0.19), mientras que fingolimod VO a 1.25mg al día aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (RR 2.69 IC 95% 1.54, 4.72 p=0.0005). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹¹⁾
- 5) En pacientes con EMRR, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFNβ 1a IM a 30ug por semana (Diferencia de riesgos 0.01 IC 95% -0.02, 0.04 p=0.47), mientras que fingolimod VO a 1.25mg al día aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a IM a 30ug por semana (Diferencia de riesgos 0.05 IC 95% 0.01, 0.09 p=0.009). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹¹⁾

En un estudio post-hoc ⁽¹²⁷⁾ se evaluaron pacientes con EMRR severa y rápidamente evolutiva, definida como ≥ 2 recaídas durante el año previo y ≥ 1 lesiones captadoras de gadolinio, sin ningún tratamiento previo. Se encontró que el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día redujo la tasa anual de recaídas durante 2 años en comparación a placebo. (RR 0.33 IC 95% 0.18, 0.62 p=0.0006) pero no redujo la progresión de discapacidad durante 2 años en comparación a placebo. (RR 0.73 IC 95% 0.25, 2.07 p=0.55).

Resumen de evidencia: El uso de fingolimod 0.5mg VO 1 vez/día redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo. No redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad, la discontinuación por eventos adversos o los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo. El uso de fingolimod 1.25mg VO 1 vez/día redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo. No redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales comparado a placebo. Aumentó la discontinuación por eventos adversos comparado a placebo.

El uso de fingolimod 0.5mg VO, 1 vez/día redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a IFN-β 1a 30ug IM 1 vez/semana. No redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad, la discontinuación por eventos adversos o los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a 30ug IM 1 vez/semana. El uso de fingolimod 1.25mg VO 1 vez/día redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a IFN-β 1a 30ug IM 1 vez/semana. No redujo el porcentaje de pacientes libres de progresión de enfermedad comparado a IFN-β 1a 30ug IM 1 vez/semana. Aumentó la discontinuación por eventos adversos y la tasa de eventos adversos serios o casi fatales comparado a IFN-β 1a 30ug IM 1 vez/semana.



En pacientes con enfermedad severa y rápidamente evolutiva, sin tratamiento previo, se evidenció una reducción estadísticamente significativa de la tasa anual de recaídas con el uso fingolimod a dosis de 0.5mg. Sin embargo, el beneficio en la reducción de la progresión de la discapacidad para la misma dosis de fingolimod no fue estadísticamente significativo.

Contexto clínico: Los efectos adversos del fingolimod incluyen, pero no se limitan a: bradiarritmia y bloqueos auriculoventriculares, infecciones, edema macular, leucoencefalopatía multifocal progresiva, elevación de enzimas hepáticas.⁽¹⁰²⁾ En nuestro medio, debe considerarse la posibilidad de infección tuberculosa. Es importante tener en cuenta que en noviembre del 2009 se suspendió el uso de fingolimod 1.25mg por estar asociado a una tasa más alta de discontinuación por efectos adversos, sin aportar mayor beneficio que dosis más pequeñas⁽¹⁹²⁾.

Un estudio de costo en Estados Unidos comparó fingolimod contra IFN- β (todos los tipos) y acetato de glatirámico para determinar el costo por recaída evitada en 2 años de tratamiento.⁽¹⁹³⁾ Se encontró que fingolimod fue el más costo-efectivo, con un costo a 2 años por recaída evitada de aproximadamente 74,000USD.⁽¹⁹³⁾ Otro estudio de costo en Estados Unidos desarrolló un modelo con un horizonte a 10 años comparando fingolimod a IFN- β 1a IM.⁽¹⁹⁴⁾ En este modelo, considerando sujetos con EMRR, con EDSS de 0 a 2.5 y una recaída reciente, se encontró que el fingolimod estaba asociado a menos recaídas y más AVAC ganados, pero a un mayor costo, siendo aproximadamente 74,000USD por AVAC ganado.⁽¹⁹⁴⁾ Sin embargo, estos modelos asumían un 100% de adherencia para todas las drogas. Al analizar uno de ellos con una adherencia similar a la experiencia en la práctica real, el fingolimod siguió siendo el más costo efectivo por recaída evitada, con un valor aproximado de 90.000 USD.⁽¹⁹⁵⁾ En todos los modelos, el fingolimod era el más costoso de las TME, pero debido a su efectividad en reducir el número de recaídas es que era el más costo-efectivo. Un estudio de costo-efectividad en Latinoamérica encontró resultados similares⁽¹⁹⁶⁾.

R33. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR clínicamente activa, respuesta subóptima a IFN- β , acetato de glatirámico o teriflunomida, o en pacientes con EMRR con criterios de agresividad se recomienda el uso de fingolimod a dosis de 0.5mg VO 1 vez/día.

R34. Recomendación: Buena práctica clínica

Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.

R35. Recomendación: Buena práctica clínica

En caso de mujeres en edad reproductiva, se sugiere tomar prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas.

R36. Recomendación: Buena práctica clínica

Se recomienda la vacunación contra el virus varicela zoster un mes previo al inicio de tratamiento en pacientes que no tengan antecedentes de varicela (documentado por un profesional de la salud) o en aquellos no hayan sido vacunados previamente. En aquellos que, si hayan tenido la enfermedad, se recomienda dosar IgG. En caso de contar con títulos bajos, se debe administrar la vacuna.

R37. Recomendación: Buena práctica clínica

Se recomienda administrar la primera dosis de fingolimod en un centro de salud equipado para manejar una bradicardia sintomática. Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y presión arterial una vez por hora por 6 horas después de la administración. Además, se debe obtener un EKG previo a la primera dosis y al final del período de observación.



R38. Recomendación: Buena práctica clínica

Se debe prolongar el período de monitoreo por encima de 6 horas si es que la frecuencia cardíaca llega <45 latidos por minuto, o durante la sexta hora se observa el valor más bajo de frecuencia cardíaca, pudiendo indicar que el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca aún no ha ocurrido.

VIII. Interferón-β:

1) IFN-β 1b SC:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1b SC a 250ug cada 48 horas redujo la tasa anual de recaídas a 2 años en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.43 IC 95% -0.62, -0.24 p<0.00001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹⁷⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1b SC a 250ug cada 48 horas no redujo la progresión de discapacidad a 2 años en comparación a placebo (OR 0.64 IC 95% 0.35, 1.16 p=0.14). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹⁷⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1b SC a 250ug cada 48 horas aumentó la discontinuación por eventos adversos a 2 años en comparación a placebo (RR 9.74 IC 95% 1.27, 74.83 p=0.03). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹⁷⁾

2) IFN-β 1a IM:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30ug por semana no redujo el número de pacientes con recaídas en comparación a placebo (OR 3.27 IC 95% 0.67, 16.00 p=0.14). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹⁸⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30ug por semana redujo la progresión de discapacidad a 2 años en comparación a placebo (OR 0.51 IC 95% 0.31, 0.85 p=0.01). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹⁸⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a IM a 30ug por semana aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 9.74 IC 95% 1.27, 74.83 p=0.03). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹⁸⁾

3) IFN-β 1a SC:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC a 44ug tres veces por semana redujo la razón de tasa de recaídas en comparación a placebo (RR 0.67 IC 95% 0.56, 0.80 p<0.0001). Calidad GRADE Alta. ⁽¹⁹⁹⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC a 44ug SC tres veces por semana no redujo el cambio en la media de EDSS en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.24 IC 95% -0.48, 0.00 p=0.05). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹⁹⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de IFN-β 1a SC a 44ug tres veces por semana no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 4.57 IC 95% 1.00, 20.88 p=0.05). Calidad GRADE Moderada. ⁽¹⁹⁹⁾



Resumen de evidencia: El uso de IFN-β 1b redujo la tasa anual de recaídas, pero no redujo la progresión de discapacidad a 2 años confirmada en comparación a placebo. Aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo. El uso de IFN-β 1a IM no redujo el número de pacientes con recaídas en comparación a placebo, pero sí redujo la progresión de enfermedad confirmada comparado a placebo. Aumentó la discontinuación por eventos adversos comparado a placebo. El uso de IFN-β 1a SC redujo

la razón de la tasa de recaídas comparado a placebo, pero no redujo el cambio de la media de EDSS ni la discontinuación por eventos adversos comparado a placebo.

Contexto clínico: El perfil de seguridad de seguridad del IFN-β es adecuado, teniendo como principal evento adverso reacciones del lugar de inyección y síntomas pseudogripales.

Un análisis costo-efectividad a 2 años comparó IFN-β y el acetato de glatirámero. Se encontró que el costo del IFN-β 1a SC, IFN-β 1b SC e IFN-β 1a IM fue de 80,589USD; 87,061USD y 141,721USD por recaída evitada, respectivamente.⁽²⁰⁰⁾ Un análisis de costo-utilidad con una cohorte longitudinal en Estados Unidos modeló a 10 años el uso de IFN-β para determinar el costo por AVAC ganado.⁽²⁰¹⁾ Se encontró un costo de casi 1 millón de USD por AVAC ganado en promedio para los IFN-β.⁽²⁰¹⁾ Un análisis de costo-utilidad en España simuló la vida de mujeres de 30 años con EMRR tratadas con INF-b (todos) y acetato de glatirámero), encontrándose que el uso de acetato de glatirámero dominaba a IFN-β en casi todos los escenarios⁽²⁰²⁾.

R39. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR sin criterios de agresividad, se recomienda el uso de IFN-β, debiéndose evaluar sus efectos terapéuticos al año de iniciado el tratamiento.

IX. Metotrexato:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de metotrexato VO a 7.5mg por semana no redujo el número de pacientes con recaídas en comparación a placebo (OR 0.16 IC 95% 0.02, 1.20 p=0.07). Calidad GRADE Muy baja.⁽²⁰³⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de metotrexato VO a 7.5mg por semana no redujo el número de recaídas significativamente en comparación a IFNβ 1a IM a 30µg por semana (Disminución de recaídas a 12 meses: 0.78 vs 0.95, respectivamente, IC 95% 0.04, 0.75 p=0.06). Calidad GRADE Baja⁽²⁰⁴⁾

Resumen de evidencia: El uso de metotrexato es ineficaz para reducir el número de pacientes con recaídas en pacientes con EMRR comparado a placebo, así como comparado a IFN-β 1a IM.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados al metotrexato incluyen, pero no se limitan a: infecciones, náuseas, cefaleas, elevación de enzimas hepáticas, enfermedad renal. Su perfil de eficacia y seguridad no justifica el uso de metotrexato.

R40. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de metotrexato como TME.

X. Micofenolato Mofetilo:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de micofenolato mofetilo VO a 1gr cada 12 horas + Interferón-β 1a IM a 30 ug por semana no redujo el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN secuencia T2 en comparación a placebo + IFN-β 1a IM a 30 ug por semana (Diferencia de medias estándar -0.51 IC 95% -1.07, 0.06 p=0.08). Calidad GRADE Muy baja.^(205,206)
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de micofenolato mofetilo VO a 1gr cada 12 horas + Interferón-β 1a IM a 30 ug por semana no redujo el EDSS a un año en comparación a



- placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (Diferencia de medias 0.02 IC 95% -0.59, 0.63 p=0.94). Calidad GRADE Muy baja. (205,206)
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de micofenolato mofetilo VO a 1 gr cada 12 horas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (No hubo discontinuación por eventos adversos en ambos brazos del estudio). Calidad GRADE Muy baja. (205,206)
 - 4) En pacientes con EMRR, el uso de micofenolato mofetilo VO a 1gr cada 12 horas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (Diferencia de riesgos 0.00 IC 95%-0.13, 0.13 p=1.00). Calidad GRADE Muy baja. (205,206)

Resumen de evidencia: El uso de micofenolato mofetilo VO a 1gr cada 12 horas combinado con IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana no redujo el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2), progresión de enfermedad, discontinuación por eventos adversos ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociado al micofenolato mofetilo incluyen, pero no se limitan a: diarrea, leucopenia, vómitos, sepsis, neoplasias malignas. Su perfil de eficacia y seguridad no justifica el uso de micofenolato mofetilo.

R41. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de micofenolato mofetilo como TME.

XI. Mitoxantrona:

- 1) En pacientes con EMRR, mitoxantrona (96 mg/m² en 24 y 12 meses) redujo significativamente la discapacidad (medida con la EDSS) a los dos años (Diferencia de medias -0,36 IC 95% -0.7, -0.02 p=0.04) (207). Calidad GRADE baja.
- 2) En pacientes con EMRR, mitoxantrona (72 mg/m² en 6 meses y 96 mg/m² en 12 meses) redujo significativamente la tasa anual de recaídas al año y a los 2 años (OR 2.82 IC 95% 1.54, 5.19 p=0.0008) (207). Calidad GRADE baja.
- 3) En pacientes con EMRR, mitoxantrona (72 mg/m² en 6 meses y de 96 mg/m² a los 12 y 24 meses), disminuyó el número de pacientes con lesiones activas en RMN al año de tratamiento en comparación con placebo (OR 0.22 IC 95% 0.06, 0.91 p=0.04) (207). Calidad GRADE baja.

Resumen de evidencia: El uso de mitoxantrona (96 mg/m² en 24 y 12 meses) redujo la discapacidad a los dos años, la tasa anual de recaídas al año y a los 2 años y el número de pacientes con lesiones activas en RMN al año de tratamiento.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a mitoxantrona incluyen, pero no se limitan a: edemas, cefalea, problemas cardíacos, amenorrea, mielosupresión, náusea, vómitos, sepsis, neoplasia maligna (208) (en particular leucemia (209) y cáncer de colon). Es de especial consideración la toxicidad miocárdica y la posible insuficiencia cardiaca fatal, aumentando el riesgo por dosis acumulativa. Sin embargo, la alta incidencia de leucemia mieloide aguda asociada al tratamiento y el cáncer de colon secundario hacen de esta alternativa poco segura.

R42. Recomendación: Débil

En pacientes con EMRR no se recomienda el uso de mitoxantrona.



XII. Natalizumab:

En comparación a placebo

- 1) En pacientes con EMRR, natalizumab 300 mg en infusión endovenosa cada 4 semanas redujo la tasa anual de recaídas a 2 años en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.50 IC 95% -0.62, -0.38 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta ⁽²¹⁰⁾
- 2) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas redujo la progresión de discapacidad sostenida a 2 años en comparación a placebo (HR 0.58 IC 95% 0.43, 0.78 $p = 0.0004$). Calidad GRADE Alta ⁽²¹⁰⁾
- 3) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas redujo las lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo (Diferencia de medias -1.10 IC 95% -1.54, -0.66 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta ⁽²¹⁰⁾
- 4) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas no aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.55 IC 95% 0.82, 2.93 $p = 0.18$). Calidad GRADE Moderada. ⁽²¹⁰⁾
- 5) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgo 0.02 IC 95% -0.02, 0.06 $p = 0.33$). Calidad GRADE Moderada. ⁽²¹⁰⁾

En comparación a IFN- β

- 1) En pacientes con EMRR, natalizumab 300 mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana redujo la tasa anual de recaídas a 2 años en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (Diferencia de medias -0.41 IC 95% -0.50, -0.32 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta. ⁽²¹¹⁾
- 2) En pacientes con EMRR, natalizumab 300 mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana redujo la progresión de discapacidad sostenida a 2 años en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (HR 0.76 IC 95% 0.61, 0.95 $p = 0.01$). Calidad GRADE Alta. ⁽²¹¹⁾
- 3) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana redujo las lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (Diferencia de medias -4.50 IC 95% -5.23, -3.77 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta. ⁽²¹¹⁾
- 4) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana no aumentó la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (RR 1.20 IC 95% 0.60, 2.41 $p = 0.61$). Calidad GRADE Moderada. ⁽²¹¹⁾
- 5) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana no aumentó los eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo + IFN- β 1a IM a 30 μ g por semana (Diferencia de riesgos 0.01 IC 95% -0.03, 0.05 $p = 0.59$). Calidad GRADE Moderada. ⁽²¹¹⁾
- 6) En pacientes con EMRR, natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas + acetato de glatirámico SC a 20mg al día redujo las lesiones únicas activas en RMN en comparación a placebo + acetato de glatirámico SC a 20mg al día (Diferencia de medias -1.70 IC 95% -3.23, -0.17 $p = 0.03$). Calidad GRADE Alta. ⁽²¹²⁾

Resumen de evidencia: En pacientes con EMRR, monoterapia de natalizumab redujo la progresión de discapacidad sostenida, la tasa anual de recaídas y la media de lesiones



nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo. No aumentó la discontinuación por eventos adversos o la tasa de eventos adversos serios o casi fatales. Terapia combinada de natalizumab e IFN-β 1a redujo la progresión de discapacidad sostenida, la tasa anual de recaídas y la media de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo e IFN-β 1a. No aumentó la discontinuación por eventos adversos o la tasa de eventos adversos serios o casi fatales. Terapia combinada de natalizumab y acetato de glatirámico redujo las lesiones únicas o activas en RMN en comparación a placebo y acetato de glatirámico.

Contexto clínico:

En el primer estudio de fase III que comparó el tratamiento de EMRR con natalizumab durante 24 meses ⁽²¹⁰⁾ contra placebo durante 24 meses, se evidenció reducción con significancia estadística la tasa anual de recaídas y la progresión hacia discapacidad. Adicionalmente hubo beneficio en los parámetros radiológicos a favor del uso de natalizumab. Otro estudio ⁽²¹¹⁾, demostró que el beneficio es independiente de los efectos con IFN β -1a.

Entre los eventos adversos que podrían surgir con el empleo de natalizumab se encuentran: infección del tracto urinario, cefalea, náusea, vómitos, urticaria, artralgias, fiebre, fatiga, hepatotoxicidad. Aún más relevante es la limitación en el perfil de seguridad y tolerabilidad luego de reportarse un importante número de casos de leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP)⁽²¹³⁾ en los años que siguieron a su ingreso al mercado.

Actualmente, entidades reguladoras internacionales como la Administración de Alimentos y Medicamentos y la Agencia Europea de Medicamentos (FDA y EMA, respectivamente, por sus siglas en inglés) confirman y advierten que el uso de natalizumab ha sido asociado con aumento del riesgo de LMP, infección oportunista causada por el virus John Cunningham (VJC).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de LMP son: ⁽¹²⁸⁾

- Presencia de anticuerpos contra VJC (anti-VJC)
- Duración prolongada del tratamiento con natalizumab, especialmente por 2 o más años
- Uso de inmunosupresores previo al uso de natalizumab. Elementos para la ponderación de este riesgo se describen en la Tabla 10

Además, es importante tener en cuenta que en el 75% de los pacientes, la seroconversión puede darse durante el tratamiento con natalizumab.



Tabla 10⁽²¹³⁾: incidencia de leuco encefalopatía multifocal progresiva según factores de riesgo

Exposición a Natalizumab, meses	Pacientes con anticuerpos anti-VJC, sin uso previo de inmunosupresor, por 1000 pacientes (IC 95%)			Pacientes con uso previo de inmunosupresor, por 1000 pacientes (IC 95%)
	Índice < 0.9	Índice > 0.9- <1.5	Índice > 1.5	
1-12	0.01 (0-0.03)	0.1 (0-0.2)	0.2 (0-0.5)	0.3 (0-1.9)
13-24	0.05 (0-0.1)	0.3 (0-0.6)	0.9 (0.3-1.6)	0.4 (0-2.3)
25-36	0.2 (0-0.4)	0.8 (0.1-1.5)	2.6 (1.4-3.9)	3.6 (1.4-7.4)
37-48	0.4 (0-1.0)	2.0 (0.2-3.8)	6.8 (4.4-9.1)	8.3 (4.3-14.5)
49-60	0.5 (0-1.2)	2.4 (0.2-4.5)	7.9 (4.9-10.9)	8.4 (3.7-16.6)
61-72	0.6 (0-1.5)	3.0 (0.2-5.8)	10 (5.4-14.4)	5.5 (1.1-16.0)

IC: intervalo de confianza

VJC: Virus John Cunningham

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva

Inmunosupresores: corticoides, mitoxantrona, azatioprina, metrotexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo

Otra de las complicaciones descritas en casi todos los pacientes con LMP luego del cese de la administración de natalizumab es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), este puede originar complicaciones neurológicas graves y llegar a ser mortal. Es más frecuente en pacientes con EM con actividad basal considerable, que suspenden tratamiento con natalizumab por un período prolongado⁽²¹⁴⁾. En nuestro medio, además debe considerarse la posibilidad de infección tuberculosa latente.

En cuanto a su uso en gestación, actualmente está clasificado como categoría C. Se han reportado anomalías hematológicas en los recién nacidos⁽¹²⁸⁾.

En relación a costos, al comparar natalizumab con terapias como IFN- β y acetato de glatirámico, resultaba ser el más costo-efectivo en relación a costo por recaídas evitadas.^(215,216) Al compararlo con fingolimod, un estudio español y otro holandés encuentran que fingolimod representa un ahorro de aproximadamente 10% anual en comparación a natalizumab, principalmente por ser un tratamiento oral y tener un perfil de eficacia similar.^(217,218) Por otro lado, un estudio de costo en Estados Unidos y otro en Suecia muestran que natalizumab es más costo-efectivo en costo por reducción de recaídas^(219,220).

R43. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR y respuesta subóptima a IFN- β , o EM agresiva, se recomienda el uso de natalizumab 300 mg EV cada 4 semanas.

R44. Recomendación: Fuerte

Se recomienda medir anticuerpos anti-VJC cada 6 meses y reevaluar la continuidad del tratamiento en función del riesgo/beneficio (ver Algoritmo 3 en el Anexo 5).

R45. Recomendación: Buena práctica clínica

Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del medicamento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.

XIII. Rituximab:

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr los días 1 y 15 (esquema de administración) redujo la media del número de lesiones captadoras de gadolinio en T1 en comparación a placebo (Diferencia de media estándar -0.56 IC 95% -0.98, -0.15 p=0.008). Calidad GRADE Alta.⁽²²¹⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr los días 1 y 15 no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.54 IC 95% 0.06, 36.93 p=0.79). Calidad GRADE Moderada.⁽²²¹⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr los días 1 y 15 no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.00 IC 95% -0.04, 0.04 p=1.00). Calidad GRADE Moderada.⁽²²¹⁾



Resumen de evidencia: Rituximab en infusión endovenosa a 1gr los días 1 y 15 redujo la media de lesiones captadoras de gadolinio (secuencia T1) en comparación a placebo. No redujo la discontinuación por eventos adversos ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo.

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a rituximab incluyen, pero no se limitan a: cefalea, fiebre, náusea, debilidad, mareos, leucopenia. El perfil de eficacia y seguridad no justifican su uso en pacientes con EMRR.

R46. Recomendación: Débil

En pacientes con EMRR agresiva con respuesta subóptima a alemtuzumab, natalizumab o fingolimod, se puede considerar el uso de rituximab según esquema de administración.

XIV. Teriflunomida

En comparación a placebo

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14mg redujo la tasa anual de recaídas en comparación a placebo (RR 0.36 IC 95% 0.33, 0.39 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta. ^(113,222)
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg al día no redujo la progresión de la discapacidad sostenida en 12 semanas en comparación a placebo (HR 0.84 IC 95% 0.67, 1.05 $p = 0.13$). Calidad GRADE Moderada. ^(113,222)
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 14mg al día redujo la progresión de la discapacidad sostenida en 12 semanas en comparación a placebo (HR 0.69 IC 95% 0.54, 0.88 $p = 0.003$). Calidad GRADE Moderada. ^(113,222)
- 4) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14mg al día redujo el número de lesiones en RMN en comparación a placebo (Diferencia de medias -1.48 IC 95% -1.79, -1.16 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Moderada. ^(113,222)
- 5) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14mg al día aumento la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 1.72 IC 95% 1.38, 2.14 $p < 0.00001$). Calidad GRADE Alta. ^(113,222,223)
- 6) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO 7mg o 14mg al día no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a Placebo (Diferencia de riesgos 0.01, $p = 0.71$, IC 95% -0.01, 0.03 $p = 0.42$). Calidad GRADE Moderada. ^(113,222,223)



En comparación a IFN- β

- 1) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14mg al día no redujo el tiempo a falla de tratamiento en comparación a IFN- β 1a SC 44ug tres veces por semana (HR 0.99 IC 95% 0.74, 1.33 $p = 0.95$). Calidad GRADE Baja. ⁽²²⁴⁾
- 2) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14mg al día redujo la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN- β 1a SC 44ug tres veces por semana (RR 0.44 IC 95% 0.27, 0.71 $p = 0.0008$). Calidad GRADE Moderada. ⁽²²⁴⁾
- 3) En pacientes con EMRR, el uso de teriflunomida VO a 7mg o 14 mg no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN- β 1a SC a 44ug tres veces por semana (Diferencia de riesgos 0.01 IC 95% -0.01, 0.03 $p = 0.47$). Calidad GRADE Baja. ⁽²²⁴⁾

Resumen de evidencia: El uso de teriflunomida VO a 7mg al día redujo la tasa anual de recaídas y el número de lesiones únicas en RMN en comparación a placebo. No redujo la acumulación de discapacidad sostenida en 12 semanas, la discontinuación por eventos adversos o la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo. El uso de teriflunomida VO a 14mg al día redujo la tasa anual de recaídas, el número de lesiones en RMN y la acumulación de discapacidad sostenida en 12 semanas en comparación a placebo. No redujo la discontinuación por eventos adversos ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo.

El uso de teriflunomida VO a 7mg al día no redujo el tiempo a falla de tratamiento ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana. Redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana. El uso de teriflunomida VO a 14mg al día no redujo el tiempo a falla de tratamiento ni la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana. Redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a IFN-β 1a SC a 44 μg tres veces por semana.

En cuanto a los desenlaces evaluados en cada fármaco, es importante aclarar que diversos estudios han evaluado parámetros de atrofia cerebral como parte de medidas de eficacia, tanto aislada como asociada a otras medidas, que incluyen el concepto de NEDA 4 (ausencia de recaídas confirmadas, ausencia de progresión de la enfermedad medida por EDSS, ausencia de aumento de la carga de lesiones en T2, pérdida de volumen cerebral <0.4/año). Las medidas han sido heterogéneas y no permiten una comparación adecuada entre ellas. Algunos estudios han considerado este desenlace como objetivo secundario y otros como parte de estudios post hoc, ello implica un alto nivel de heterogeneidad. Esto a su vez, impide establecer recomendaciones firmes al respecto. Además, la evaluación de atrofia no es aún un parámetro estandarizado a considerar para elegir un TME ni para definir respuesta subóptima

Contexto clínico: Los eventos adversos asociados a teriflunomida incluyen, pero no se limitan a: elevación de enzimas hepáticas, cefalea, alopecia, diarrea, náuseas, artralgias, falla renal, hipofosfatemia. En nuestro medio, debe considerarse la posibilidad de infección tuberculosa.

En cuanto a costo, un estudio en Estados Unidos comparó las terapias orales disponibles contra IFN-β 1a IM. ⁽²²⁵⁾ Se encontró que el costo de teriflunomida por AVAC ganado fue aproximadamente 7,000USD en comparación a IFN-β 1a IM. ⁽²²⁵⁾



R47. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR, se recomienda el uso de teriflunomida VO a 14mg al día.

R48. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMRR y respuesta subóptima a IFN-β o con EM agresiva, no se recomienda el uso de teriflunomida.

¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las TME para el tratamiento de EMPP y EMSP?

Los beneficios ampliamente reconocidos del tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad en pacientes con EMRR no han podido ser reproducidos satisfactoriamente en pacientes con EM progresiva. Los resultados reportados en los ensayos clínicos con el uso de terapias de primera línea como inmunomoduladores antiinflamatorios e inmunosupresores no demostraron un beneficio contundente en la progresión de la enfermedad, como se detallará a continuación.

I. Acetato de glatirámero

En pacientes con EMPP, el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día no redujo la progresión de la discapacidad en comparación a placebo. (HR 0.87 IC 95% 0.71, 1.07 $p=0.175$)⁽²²⁶⁾.

Resumen de la evidencia

Solo existe un ensayo clínico que evaluó la eficacia del tratamiento con acetato de glatirámero para pacientes con EMPP. Si bien se detuvo el estudio antes de lo previsto, la información que se recogió por un periodo de tres años no demostró tener impacto significativo en la progresión de la discapacidad⁽²²⁶⁾. El análisis post hoc de sensibilidad también fracasa en buscar algún beneficio significativo en los subgrupos derivados de este ensayo clínico.

Contexto clínico

En el Perú, el acetato de glatirámero está aprobado para el tratamiento de pacientes con EMRR. No es empleado en el tratamiento de las formas progresivas de la enfermedad al carecer de evidencia a favor de su uso en la reducción de la progresión de la discapacidad.

R49. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EM progresiva, no se recomienda el uso de acetato de glatirámero.

II. Ciclofosfamida

Una revisión sistemática incluyó 4 ensayos clínicos de monoterapia o terapia combinada con ciclofosfamida en pacientes con EMPP y EMSP, buscando determinar su efecto sobre la progresión de enfermedad medida como aumento del EDSS.⁽²²⁷⁾ Al compararla con placebo, la ciclofosfamida tuvo un efecto pequeño en el cambio de la media del EDSS a 12 meses (Diferencia de medias -0.21 IC 95% -0.25, -0.17) y 18 meses (Diferencia de medias -0.19 IC 95% -0.24, -0.14), pero este efecto no se mantuvo a los 24 meses.⁽²²⁷⁾ Del mismo modo, la ciclofosfamida no disminuyó la proporción de pacientes con empeoramiento de EDSS a los 12, 18 y 24 meses.⁽²²⁷⁾ Del mismo modo, se encontró mayor proporción de pacientes con amenorrea y sepsis en los grupos tratados con ciclofosfamida.⁽²²⁷⁾

Contexto clínico:

Un estudio de costo-efectividad comparó ciclofosfamida contra mitoxantrona en pacientes con EMSP, encontró que el costo por paciente fue menor para ciclofosfamida, teniendo en cuenta tasas de recaídas y disminución de EDSS⁽²²⁸⁾.

R50. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMPP y EMSP, no se recomienda el uso de ciclofosfamida.

III. Fingolimod:

- 1) En pacientes con EMPP, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día no redujo el tiempo a progresión de enfermedad confirmada en comparación a placebo (HR 0.95 IC 95% 0.80, 1.13 $p=0.56$). Calidad GRADE Moderada.⁽²²⁹⁾
- 2) En pacientes con EMPP, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día redujo el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) a 36 meses en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.37 IC 95% -0.48, -0.26 $p<0.00001$). Calidad GRADE Alta.⁽²²⁹⁾
- 3) En pacientes con EMPP, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día no redujo la tasa de discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 2.09 IC 95% 1.40, 3.13 $p=0.0003$). Calidad GRADE Alta.⁽²²⁹⁾



- 4) En pacientes con EMPP, el uso de fingolimod VO a 0.5mg al día no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.01 IC 95% -0.05, 0.07 p=0.75). Calidad GRADE Moderada. ⁽²²⁹⁾

Resumen de evidencia: En pacientes con EMPP, el uso de fingolimod no redujo el tiempo de progresión a enfermedad confirmada ni el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2).

Contexto clínico: La falta de eficacia del fingolimod en pacientes con EMPP no justifica su uso.

R51. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMPP, no se recomienda el uso de fingolimod.

IV. Interferón-β:

- 1) En pacientes con EMPP, el uso de IFN-β 1a IM a 30 ug por semana no disminuyó la proporción de pacientes con aumento de la discapacidad (aumento mínimo de 1 punto en la escala EDSS entre 3 y 6 meses) en comparación a placebo (2 ECA, 123 pacientes, RR 0,89 IC 95% 0.55, 1.43 I² =0%) ⁽²³⁰⁾. Calidad GRADE Moderada.
- 2) En pacientes con EMPP, el uso de IFN-β 1a IM a 60 ug por semana no disminuyó la proporción de pacientes con aumento de la discapacidad (aumento mínimo de 1 punto en la escala EDSS entre 3 y 6 meses) en comparación a placebo (2 ECA, 123 pacientes, RR 0,89 IC 95% 0.55, 1.43 I² =0%). Calidad GRADE Moderada. ⁽²³⁰⁾
- 3) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a SC a 22 ug tres veces por semana no disminuyó la progresión de discapacidad (aumento de 1 punto en la escala de EDSS o 0.5 si el EDSS inicial >5.5) en comparación a placebo. ^(231, 232) Calidad GRADE Moderada.
- 4) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a SC a 44 ug tres veces por semana no disminuyó la progresión de discapacidad (aumento de 1 punto en la escala de EDSS o 0.5 si el EDSS inicial >5.5) en comparación a placebo. ^(231, 232) Calidad GRADE Moderada.
- 5) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a SC a 22ug o 44ug tres veces por semana disminuyó la tasa anual de recaídas (RR 0.69 IC 0.56, 0.85 p<0.001) en comparación a placebo ^(231, 232). Calidad GRADE Moderada.
- 6) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a SC a 22ug o 44ug tres veces por semana disminuyó el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2) en comparación a placebo (RRR 0.7 y 0.75, respectivamente, p<0.0001) ^(231, 232). Calidad GRADE Moderada.
- 7) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a IM a 60ug por semana disminuyó el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN a los 12 y 24 meses (secuencia T2) en comparación a placebo (Diferencia de medias -0.529 y -0.456, respectivamente, p<0.001) ^(232,233). Calidad GRADE Moderada.
- 8) En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1b SC a 250ug o 160ug/m² cada 48 horas, no disminuyó la progresión a discapacidad en comparación a placebo (RR 1.05 IC 95% 0.87, 1.26) Calidad GRADE Moderada ^(232,234)



Resumen de evidencia: En pacientes con EMPP, el uso de IFN-β 1a no disminuyó la proporción de pacientes con aumento de discapacidad en comparación a placebo. En pacientes con EMSP, el uso de IFN-β 1a no disminuyó la progresión de discapacidad en comparación a placebo, pero sí la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2).

Contexto clínico: El perfil de seguridad de seguridad del IFN-β es adecuado, teniendo como principal evento adverso reacciones del lugar de inyección y síntomas

pseudogripales. Se identificó un estudio de análisis de costo que incluía a pacientes con EMSP en terapia con IFN- β .⁽²⁰¹⁾ Se concluyó que debido a los altos costos del medicamento y el escaso beneficio en discapacidad, no es costo-utilitario.⁽²⁰¹⁾

R52. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMPP no se recomienda el uso de IFN- β 1a 30 μ g IM semanalmente o IFN- β 1a 60 μ g IM.

R53. Recomendación: Débil

En pacientes con EMSP, se recomienda el uso de IFN- β 1a SC a 44 μ g tres veces por semana o IFN- β 1b para disminuir la actividad de enfermedad en forma de brotes o actividad en RMN. El tratamiento podrá mantenerse siempre y cuando haya presencia de actividad.

V. Mitoxantrona

La evidencia a favor del uso de mitoxantrona ha sido resumida en una revisión Cochrane⁽²⁰⁷⁾, en ella se incluyen los estudios más relevantes, entre ellos, el ensayo clínico que le valió la aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como el primer fármaco para el tratamiento de pacientes con EMSP. Este estudio fue el más grande realizado y demostró que en pacientes con EMSP, el uso de mitoxantrona a dosis de 12mg/m² en infusión endovenosa cada 3 meses durante 24 meses redujo la progresión de la discapacidad (cambio del EDSS respecto al basal) y la frecuencia de las recaídas (tasa anual de recaídas) en comparación a placebo⁽²³⁵⁾. El resto de estudios considerados en la revisión sistemática también encuentran beneficios con el uso de mitoxantrona, sin embargo, la potencia y calidad de los estudios fue inferior^(236,237). En contraste, un análisis post hoc evaluó la eficacia del tratamiento con mitoxantrona mediante imágenes por resonancia magnética nuclear en una muestra no aleatorizada no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en el número de lesiones captadoras de Gadolinio en 24 meses en comparación a placebo⁽²³⁸⁾.

Mitoxantrona suele estar reservada para pacientes con EMSP rápidamente progresiva que no responden al tratamiento con otros fármacos. No está indicada para el tratamiento con la presentación primariamente progresiva. Los eventos adversos más comunes en el tratamiento con mitoxantrona son: náusea/vómitos (55%), infección del tracto respiratorio superior (51%), alopecia (38%), infección del tracto urinario (29%), oligomenorrea (28%), diarrea (25%), estomatitis-mucositis (15%) y constipación (14%).



La información disponible acerca del perfil de seguridad a largo plazo proviene de estudios en pacientes oncológicos en quienes el fármaco ha sido empleado por largo tiempo, en ellos es evidente el deterioro de la función cardíaca incluso mucho tiempo después del cese del fármaco. Además, se reportan la aparición de neoplasias malignas como leucemia mieloide aguda secundaria y cáncer de colon⁽²³⁹⁾. En los ensayos clínicos de mitoxantrona en pacientes con EMSP no se evidenciaron dichos eventos adversos, lo más probable es que el tiempo de seguimiento para su aparición no era el suficiente. No obstante, se debe tener precaución con la administración de mitoxantrona por periodos prolongados debido a que la acumulación por encima de 140mg/m² está asociada a un riesgo elevado de toxicidad cardíaca.

Contexto clínico

Los eventos adversos asociados a mitoxantrona incluyen, pero no se limitan a: edemas, cefalea, problemas cardíacos, amenorrea, mielosupresión, náusea, vómitos, sepsis, neoplasia maligna (en particular cáncer de colon). Es de especial consideración la toxicidad miocárdica y la posible insuficiencia cardíaca fatal, aumentando el riesgo por dosis

acumulativa. Sin embargo, la alta incidencia de leucemia mieloide aguda asociada al tratamiento y el cáncer de colon secundario hacen de esta alternativa poco segura.

R54. Recomendación: Débil

Dado el contexto de seguridad, en pacientes con EMSP no se recomienda el uso de mitoxantrona.

VI. Natalizumab

En pacientes con EMSP, el uso de natalizumab 300mg en infusión endovenosa cada 4 semanas no redujo la progresión de la discapacidad global en comparación a placebo. (OR 0.86 IC 95% 0.66, 1.13 p=0.287) ⁽²⁴⁰⁾

En pacientes con EMSP, el uso de natalizumab 300 mg en infusión endovenosa cada 4 semanas redujo la progresión de la discapacidad en miembros superiores (OR 0.56 IC 95% 0.40, 0.80 p=0.001) ⁽²⁴⁰⁾

Resumen de la evidencia

La eficacia del tratamiento con natalizumab en pacientes con EMSP ha sido evaluada en un ensayo clínico ⁽²⁴⁰⁾. Los participantes del estudio fueron en su mayoría pacientes con discapacidad avanzada (EDSS 6.0-6.5), y sin historia de recaídas durante 2 o más años. Luego de 24 meses de tratamiento con natalizumab los resultados fueron negativos para la reducción en la progresión de la enfermedad, no obstante, se logra ralentizar el deterioro de la función motora en miembros superiores en un subgrupo de pacientes.

Los eventos adversos en ambos grupos fueron similares, y no se reportaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Contexto clínico

Natalizumab no ha demostrado tener un impacto importante en la progresión de la discapacidad sostenida en pacientes con EMSP, más aún si estos no muestran evidencia de actividad inflamatoria.

R55. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EM progresiva, no se recomienda el uso de natalizumab.

VII. Rituximab:

- 1) En pacientes con EMPP, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr la semana 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 y 74 (esquema de tratamiento) no redujo el tiempo a progresión de enfermedad confirmada en comparación a Placebo (HR 0.77 IC 95% 0.55, 1.08 p=0.13). Calidad GRADE Moderada. ⁽²⁴¹⁾
- 2) En pacientes con EMPP, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr la semana 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 y 74 no redujo la discontinuación por eventos adversos en comparación a placebo (RR 4.53 IC 95% 0.58, 35.42 p=0.15). Calidad GRADE Moderada. ⁽²⁴¹⁾
- 3) En pacientes con EMPP, el uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr en la semana 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 y 74 no redujo la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo (Diferencia de riesgos 0.03 IC 95% -0.04, 0.10 p=0.43). Calidad GRADE Moderada. ⁽²⁴¹⁾

Resumen de evidencia: El uso de rituximab en infusión endovenosa a 1gr en la semana 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 y 74 no redujo el tiempo a progresión de enfermedad,



discontinuación por eventos adversos o la tasa de eventos adversos serios o casi fatales en comparación a placebo.

Contexto clínico: La pobre efectividad y el perfil de seguridad de rituximab no justifican su uso en pacientes con EMPP.

R56. Recomendación: Fuerte

En pacientes con EMPP, no se recomienda el uso de rituximab. Recientemente, se han presentado estudios sobre **ocrelizumab** como tratamiento para EMPP, los cuales han mostrado menor tasa de progresión clínica y en imágenes en comparación con placebo⁽²⁴²⁾. Al momento la convierte en la única TME para EMPP. Sin embargo, al tiempo de elaboración de la presente guía, esta droga no ha sido aprobada por DIGEMID.

VIII. Biotina

La biotina es un cofactor enzimático necesario para la producción de mielina^(243, 244). En un estudio⁽²⁴³⁾ se utilizaron altas dosis de biotina (100mg VO c/8 horas) en pacientes con EMPP o EMSP, sin evidencia de actividad inflamatoria. Aproximadamente 40% de los pacientes incluidos en este estudio recibían TME concomitante.

- Se encontró que 12.6% de los pacientes que recibieron 300mg diarios de biotina disminuyeron el grado de discapacidad relacionada con EM a los 9 meses, confirmada a los 12 meses (medido por EDSS)⁽²⁴³⁾ GRADE Calidad Moderada.
- A los 12 meses, el EDSS promedio disminuyó en comparación al EDSS promedio basal en los pacientes que recibieron biotina (-0.03 ± 0.50 $p = 0.01$) y aumentó según lo esperado en los pacientes que recibieron placebo ($+0.13 \pm 0.33$, $p = 0.01$)⁽²⁴³⁾. GRADE Calidad Moderada.
- No hubo diferencia en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos⁽²⁴³⁾. GRADE Calidad Moderada.

Resumen de la evidencia

El uso de biotina tuvo un efecto discreto en disminuir la discapacidad en pacientes con formas de EM progresiva con o sin TME concomitante, sin aumentar la incidencia de efectos adversos.

Contexto clínico

En nuestro país, las formas de biotina disponibles son de dosis bajas (<1mg por tableta),⁽²⁴⁵⁾ por lo que, si bien este es un suplemento que, por su bajo riesgo, se podría administrar de manera concomitante a una TME, su empleo en nuestro país no resulta práctico.

IX. Simvastatina

En pacientes con EMSP, el uso de simvastatina a 80 mg al día redujo la tasa anual de atrofia cerebral ($0.2888\% \pm 0.521$) en forma significativa en comparación a placebo ($0.584\% \pm 0.498$). (Diferencia de medias ajustada -0.254% IC 95% $-0.422, 0.087$ $p=0.003$)⁽²⁴⁶⁾ Calidad GRADE Moderada.

Resumen de la evidencia

Un ensayo clínico de 140 participantes evaluó los efectos del uso de simvastatina en la atrofia cerebral medida por imágenes en resonancia magnética nuclear. Los resultados reportaron una reducción del 43% de la tasa anual de atrofia cerebral a favor del uso de simvastatina. La medicación fue bien tolerada y los eventos adversos en ambos grupos fueron similares⁽²⁴⁶⁾.



Contexto clínico

La atrofia cerebral es un proceso lento que en personas con edad muy avanzada suele ser notable, aunque fisiológica. En el individuo con EM, ésta se encuentra acelerada, y la reducción de la rapidez de este deterioro viene siendo un nuevo objetivo terapéutico en varios ensayos clínicos.

Simvastatina es una droga que ha demostrado ralentizar la rapidez de atrofia cerebral en pacientes con EMSP. El beneficio que ofrece supone que el paciente no tenga una marcada reducción del volumen cerebral, por lo que su uso tendría mayor impacto en pacientes jóvenes y con evolución reciente hacia la fase progresiva de la enfermedad.

Los adultos mayores estarían excluidos de este beneficio aun incluso con inicio reciente de la fase progresiva de la enfermedad. A esto se agrega que el evento adverso más importante asociado al uso de simvastatina es la miopatía que predispone a rabiomíolisis; siendo los adultos mayores, en especial aquellos con disfunción hepática y renal, la población más vulnerable para el desarrollo de ésta.

R57. Recomendación: Débil

En pacientes con EMSP, se recomienda el uso de simvastatina.

6.5. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES AL TRATAMIENTO

En los pacientes con EM en terapia modificadora de enfermedad, ¿cuál es el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa primaria o reactivada?

La infección tuberculosa comprende múltiples factores que se interrelacionan, como lo son la virulencia de la cepa del *Mycobacterium tuberculosis* y la propia inmunidad del huésped. En relación a la inmunidad del huésped, múltiples interacciones celulares y poblaciones de células T CD4+ y CD8+ tienen un rol específico en reconocer partes específicas del bacilo y secretar citoquinas que activan a los macrófagos para la formación de granulomas.⁽¹⁰⁶⁾ Si el *M. tuberculosis* es secuestrado en estos granulomas, detectan el ambiente árido pobre en nutrientes e hipoxémico, y entran en un estado latente con la posibilidad de reactivación, a la espera de circunstancias favorables para su proliferación.⁽¹⁰⁶⁾ En relación a estas circunstancias favorables para la reactivación del bacilo, se encuentra el tratamiento con fármacos con efecto anti-TNF alfa.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ Afortunadamente, los pacientes con EM no muestran respuesta a agentes biológicos anti-TNF alfa e incluso, el uso de estos puede agravar la EM.⁽¹⁰⁶⁾



Dentro de los fármacos usados como TME, aquellos que no han mostrado riesgo de reactivación de tuberculosis son IFN- β , acetato de glatirámero y mitoxantrona.⁽¹⁰⁶⁾ El IFN- β tiene un análogo natural en el cuerpo humano, el IFN-gama. Este IFN-gama juega un rol fundamental en la reacción granulomatosa al *M. tuberculosis*.⁽¹⁰⁹⁾ Por otro lado, el IFN- β no ha sido asociado con infección tuberculosa activa o reactivada. El acetato de glatirámero tiene un mecanismo de acción no totalmente conocido, pero se cree que principalmente consiste en cambiar la población linfocitaria a un entorno más anti-inflamatorio, favoreciendo la desviación a vías linfocitarias T de ayuda tipo 2 (Th2).⁽¹⁰⁶⁾ Mitoxantrona es un inhibidor de la topoisomerasa 2 y puede utilizarse para el tratamiento de tuberculosis y de EM.⁽¹⁰⁶⁾

Dentro de los fármacos usados como TME, aquellos con un potencial riesgo son el fingolimod y la teriflunomida.⁽¹⁰⁶⁾ El fingolimod actúa en el receptor de esfingosina-1-fosfato de los linfocitos, secuestrando estas células dentro de tejidos linfoides secundarios.⁽¹¹⁰⁾ A la fecha, hay 10 casos de tuberculosis pulmonar en pacientes tratados con fingolimod y aún falta recopilar más información de la experiencia de países con alta prevalencia de

tuberculosis.⁽¹¹¹⁾ La teriflunomida actúa inhibiendo el receptor CD3 de las células T, alterando la movilización de calcio y la función de las células T, especialmente en su relación con las células presentadoras de antígeno.⁽¹¹²⁾ Se reportó un caso de tuberculosis intestinal en el estudio pivotal de teriflunomida y 9 de tuberculosis (latente y pulmonar) a la fecha.^(111,113) Antes de empezar el tratamiento con estas drogas, ha sido recomendado realizar el tamizaje de enfermedad tuberculosa latente y la vacunación de BCG.⁽¹⁰⁶⁾ Es importante mencionar que concentraciones terapéuticas de teriflunomida parecen aumentar el riesgo de falsos negativos en la detección de enfermedad tuberculosa latente mediante el método de quantiferón.⁽¹¹⁴⁾

Natalizumab actúa adhiriéndose a la integrina alfa-4 en los leucocitos activados, impidiendo la adhesión al endotelio vascular.⁽¹¹⁵⁾ La observación a largo plazo en pacientes utilizando natalizumab, ha mostrado 24 casos de tuberculosis.⁽¹¹¹⁾ Sin embargo, no ha podido demostrarse la causalidad de natalizumab en estos casos.^(106,116) Se ha propuesto re-vacunar a los pacientes con vacuna BCG.⁽¹⁰⁶⁾

Los corticoides están asociados con un riesgo alto de reactivación de enfermedad, especialmente si se realizarán pulsos y continuación por vía oral a dosis equivalente o superior de 15 mg/d de prednisona.^(106,117) Se recomienda un tamizaje riguroso y frecuente para enfermedad tuberculosa.⁽¹⁰⁶⁾

Dentro de los fármacos usados como TME, aquellos con muy alto riesgo de reactivación de enfermedad tuberculosa son alemtuzumab, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 en las células B y T, produciendo su depleción rápida y duradera.⁽¹¹⁸⁾ Siete casos de tuberculosis en una serie de 27 pacientes tratados en China fueron reportados, así como un caso de tuberculosis por *M. bovis* luego de la administración de alemtuzumab.^(119,120) Se debe valorar el riesgo beneficio debido a su alta eficacia. La azatioprina actúa en los linfocitos T CD4+ sobre la activación de la GTPasa Rac1, desencadenando su apoptosis.⁽¹⁰⁶⁾ Tuberculosis activa o latente son contraindicaciones del fabricante.⁽¹⁰⁶⁾ Cuando se asocia ciclofosfamida con rifampicina y otras drogas antituberculosas, aumentan los metabolitos tóxicos de ciclofosfamida por la activación intensa del citocromo CYP2B6.⁽¹⁰⁶⁾ Metotrexato está asociado con reactivación de tuberculosis latente, y es altamente hepatotóxico y teratogénico.⁽¹⁰⁶⁾ El trasplante de células madres hematopoyéticas representa un problema serio debido a la inmunosupresión obligatoria previa al procedimiento.⁽¹⁰⁶⁾



Resumen de evidencia: El riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa primaria o reactivada va a depender de múltiples factores, siendo relevantes a nuestra discusión la TME. Aquellas TME que no han demostrado riesgo de reactivación de enfermedad tuberculosa son el acetato de glatirámico, IFN- β y la mitoxantrona. Aquellos con un riesgo potencial por el posible mecanismo de acción del fármaco son fingolimod y teriflunomida. Escasos reportes de casos de tuberculosis activa han sido encontrados en pacientes tratados con natalizumab,⁽³¹⁾ pero sin poder demostrar causalidad. Los corticoides están asociados con un riesgo alto de reactivación tuberculosa. Aquellos con muy alto riesgo de reactivación de enfermedad tuberculosa son alemtuzumab, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

R58. Recomendación: buena práctica clínica

En nuestro contexto epidemiológico, resulta razonable realizar un tamizaje de enfermedad tuberculosa activa o latente antes de iniciar TME, en particular: natalizumab, fingolimod, teriflunomida, prednisona, alemtuzumab, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato. En caso se encontrase enfermedad tuberculosa, se recomienda notificar a la autoridad de salud pertinente para manejo conjunto.

¿Cuáles son los criterios de respuesta subóptima y la importancia de la adherencia a TME?

La adherencia es una condición esencial para evaluar la respuesta subóptima ya que la falla de respuesta a una TME se puede deber, en parte a una falta de adherencia del paciente, la cual se ha reportado que puede ser hasta 27% dentro de los primeros 6 meses de iniciada la terapia. De manera similar, hasta un tercio de pacientes interrumpen o descontinúan su TME dentro de los 6-29 meses de haberlo empezado. La falta de adherencia resulta en una "pseudo respuesta-subóptima". Algunos factores que mejoran la adherencia incluyen educar al paciente acerca del medicamento, enfatizando efectos adversos anticipados, riesgos y potenciales beneficios, acceso a personal médico para apoyo y seguimiento frecuente⁽³¹⁾.

La respuesta a terapia modificadora de enfermedad en pacientes con EMRR es heterogénea, por lo que a lo largo de los años se ha intentado formular un sistema para predecirla. En este contexto, puntajes utilizando variables clínicas y de imágenes han sido desarrollados. Rio y colaboradores desarrollaron un puntaje basado en número de recaídas, progresión de EDSS e imágenes en secuencia T2 de RMN, en una cohorte de pacientes tratados con IFN- β .⁽¹²¹⁾ Encontraron que combinar nuevas lesiones en RMN con recaídas (OR 4.4; 95% IC 1.6–12.5) o nuevas lesiones en RMN con progresión de enfermedad (OR 7.1; 95% IC 1.6–33.9) podía identificar pacientes con pobre respuesta a tratamiento.⁽¹²¹⁾

Posteriormente, Sormani y colegas propusieron y validaron el puntaje de Rio Modificado, que toma en consideración únicamente recaídas y lesiones en RMN, otorgándole un valor numérico a cada una de estas (ver **Tabla 7**).⁽¹²²⁾ Con este puntaje, se dividió una cohorte en pacientes con bajo riesgo (puntaje=0), riesgo intermedio (puntaje=1) y riesgo alto (puntaje=2 y 3) de pobre respuesta a IFN- β , luego de un año de terapia. Se evidenció en un seguimiento de 4 años, que pacientes con puntaje de 0 tuvieron una progresión de enfermedad de 24% a tres años, mientras que en aquellos con puntaje ≥ 2 , fue de 65%.⁽¹²²⁾ En los sujetos con puntaje de Rio Modificado de 2 o más, se definió el desenlace compuesto de progresión de EDSS en 1 punto (o en 0.5 si el puntaje previo es mayor a 6) o más de una recaída en un seguimiento a 4 años y se les siguió por 4 años.⁽¹²²⁾ Con este punto de corte (Puntaje de Rio modificado ≥ 2), el valor predictivo positivo fue 83%, valor predictivo negativo de 68%, sensibilidad de 24%, especificidad de 97% y una exactitud global de 67%.⁽¹²²⁾ Se recomienda que, para IFN- β , se evalúe la terapia con este puntaje al año de haberla iniciado. En aquellos que obtengan un puntaje de 1, se deberá volver a evaluar al año y medio de haber iniciado la terapia, y en caso de tener un puntaje igual o superior a 2, realizar un cambio a una terapia más efectiva.⁽¹²³⁾

Adicionalmente, Freedman y colaboradores desarrollaron recomendaciones en un equipo de trabajo canadiense.⁽¹²⁴⁾ Sus criterios para determinar respuesta subóptima se basan en recaídas, progresión de EDSS y RMN. Dentro de cada parámetro, se cataloga el nivel de preocupación como bajo, mediano y alto.⁽¹²⁴⁾ El criterio para definir respuesta subóptima a TME es que al menos uno de los tres parámetros tenga preocupación alta, o que dos parámetros tengan preocupación mediana, o que los tres tengan preocupación baja.⁽¹²⁴⁾ Estos criterios aún no han sido validados.

Finalmente, el foro de expertos latinoamericanos de EM formuló recomendaciones para definir terapia subóptima después de un año de tratamiento, enfocándola en los pilares de recaídas, hallazgos en RMN y progresión de enfermedad por EDSS.⁽³¹⁾ Se considera terapia subóptima si se presenta al menos 1 de los criterios indicadas en la **Tabla 8** en cualquier pilar.⁽³¹⁾



Resumen de evidencia: Existen múltiples criterios para determinar respuesta subóptima. Los criterios del foro de expertos latinoamericanos de EM permiten distinguir precozmente a los pacientes con respuesta subóptima a TME.

6.5. PRONÓSTICO

Los pacientes con EM inician su enfermedad con un brote del cual se pueden o no recuperar completamente y posteriormente presentarán las recaídas que irán dejando secuelas hasta que el paciente quede confinado a una silla de ruedas o postrado en cama; esto depende de las características de cada paciente, de la agresividad de la enfermedad, del inicio temprano del tratamiento inmunomodulador.

El objetivo del tratamiento inmunomodulador es disminuir el número de recaídas, el número de lesiones en la resonancia magnética y la discapacidad severa a la que puede llegar el paciente, no solo desde el punto de vista motor si no también emocional y cognitivo; haciendo que el paciente sea dependiente, requiriendo de un cuidador y comprometiendo no sólo su salud personal sino también el entorno conyugal, familiar, laboral y social.

Tabla 11: Factores asociados con un peor pronóstico en EM⁽⁸²⁾

Demografía: Sexo masculino; mayor de 40 años al inicio de síntomas; Afroamericano o Afro latinoamericano.
Características de las recaídas: <ul style="list-style-type: none"> • Severidad de las recaídas: moderada/severa (cambio de ≥ 1 puntos en EDSS); necesidad de tratamiento con esteroides; internamiento hospitalario. • Tipo de ataque: multifocal; recuperación parcial o incompleta; afectando función motora, cerebelar, esfinteriana o cognitiva. • Frecuencia: recaídas frecuentes en los primeros 2-5 años; intervalos entre recaídas cortos.
Curso de la enfermedad: Acumulación rápida de discapacidad (EDSS de 3.0 dentro de los 5 primeros años con recaídas sobrepuestas); curso progresivo desde el inicio.
Características de RMN: <ul style="list-style-type: none"> • Al inicio: carga elevada de lesiones en T2; ≥ 2 lesiones captadoras de contraste; presencia de lesiones hipointensas en T1 ("agujeros negros"); atrofia temprana distinguible; lesiones infratentoriales. • RMN de seguimiento durante el tratamiento: presencia de nuevas lesiones en T2; más de una lesión captadora de contraste.
EDSS: Expanded Disability Status Scale, por sus siglas en inglés. RMN: Resonancia Magnética Nuclear.



Resumen de evidencia: Existen factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva. Dentro de las características personales encontramos que el sexo masculino, una edad mayor de 40 años al inicio de síntomas y ser afroamericano o afro latinoamericano conllevan un mayor riesgo. Los síntomas de inicio motores, troncales y cerebelares se asocian con peor pronóstico y progresión de discapacidad. Recaídas frecuentes en los primeros 5 años de enfermedad, así como intervalos entre recaídas cortos se han asociado con progresión de enfermedad. La presencia de una mayor carga lesional en RMN, especialmente de lesiones infratentoriales, se asocia a progresión de enfermedad. Impresiona que deterioro cognitivo y atrofia cerebral son factores de riesgo, pero aún requieren estandarización en sus mediciones.

R59. Recomendación: buena práctica clínica

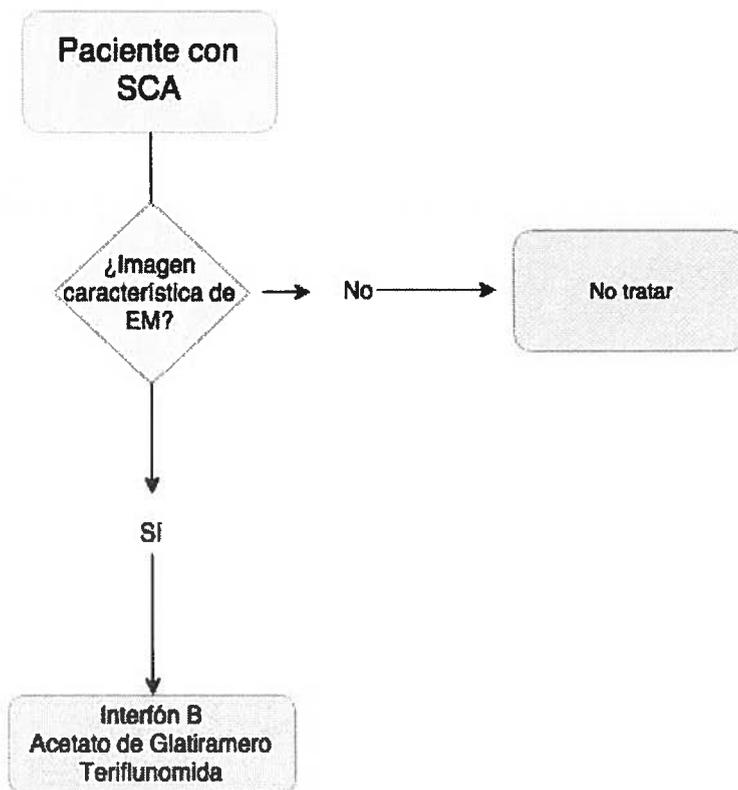
En pacientes con EMCD, se recomienda identificar los factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva, con la finalidad de un seguimiento más cercano y un posible inicio de tratamiento con medicamentos de alta eficacia.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

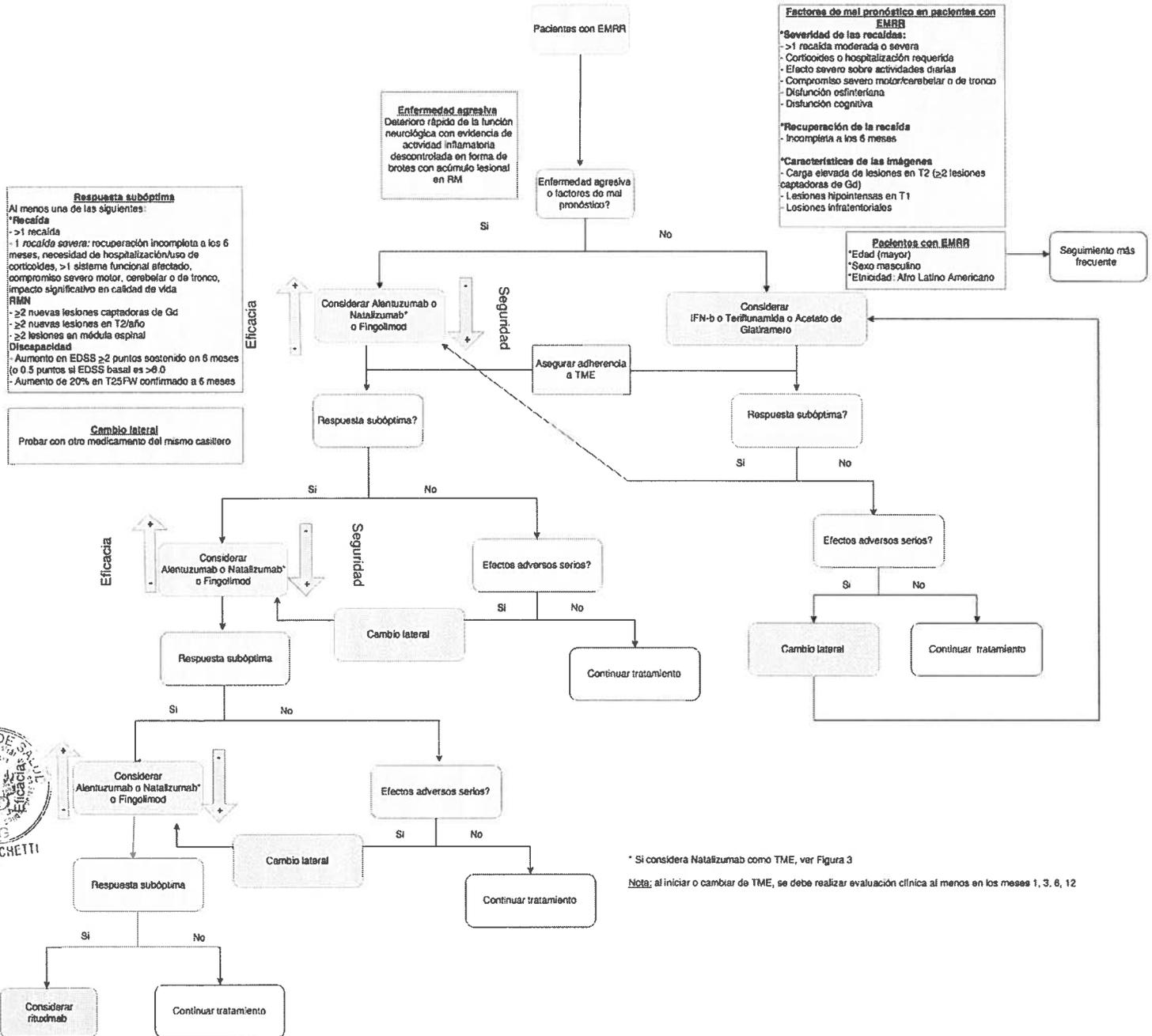
Todo paciente con diagnóstico de EM o con sospecha, necesita un manejo especializado, por lo que debe ser referido a una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS), de nivel especializado para la realización de pruebas diagnósticas y luego, en caso de confirmación, inicio de terapia modificadora de enfermedad.

6.7. FLUXOGRAMA

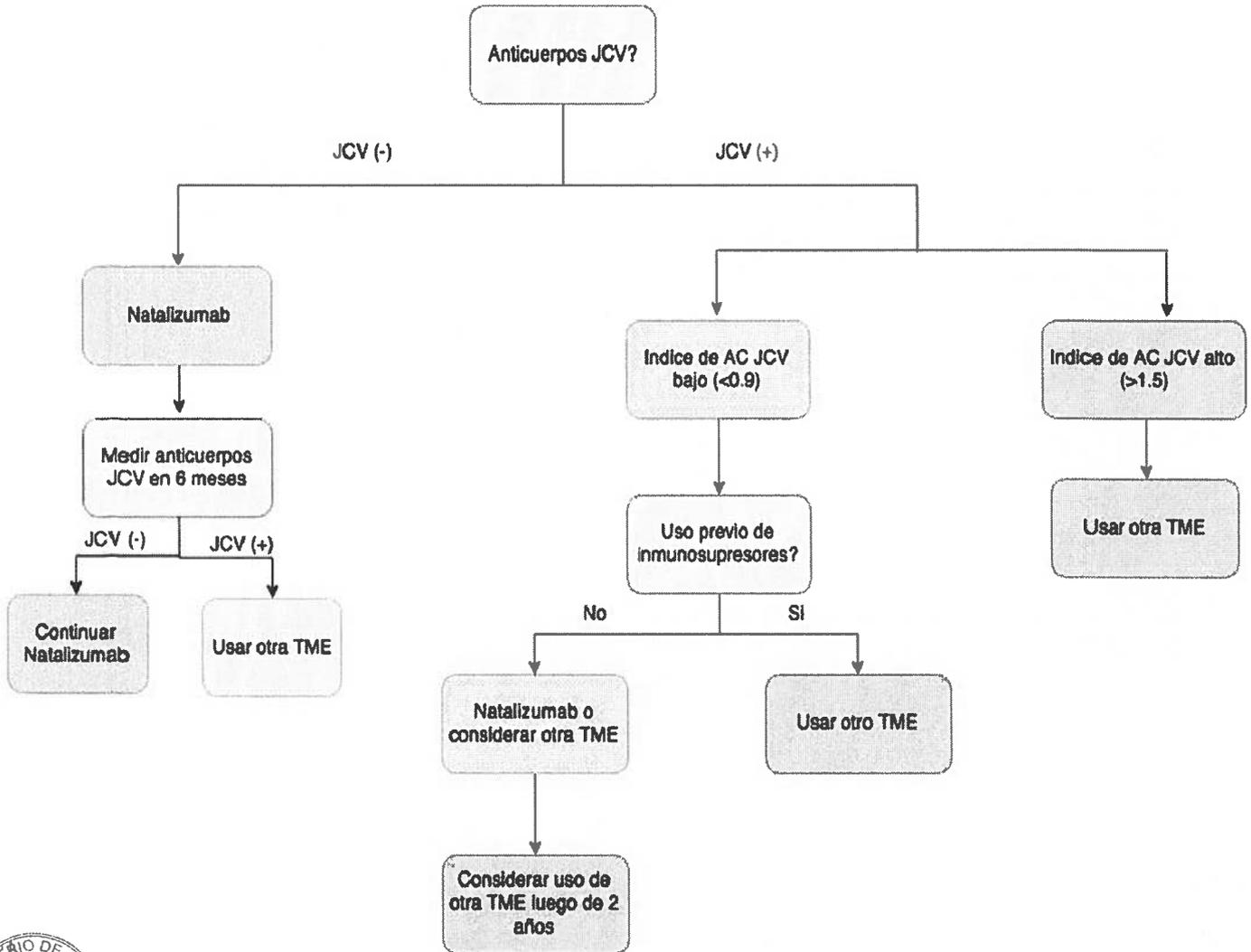
**FLUXOGRAMA N° 1
FLUXOGRAMA DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (SCA)**



FLUXOGRAMA N° 2
FLUXOGRAMA DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN



**FLUXOGRAMA N° 3
CONSIDERACIONES PARA USAR NATALIZUMAB COMO TERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD**



VII. ANEXO

Preguntas a responder	Recomendaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
En pacientes con SCA, ¿es posible identificar factores de riesgo para progresión a EMCD?	R1. En pacientes con SCA se recomienda identificar los factores de riesgo para conversión a EMCD con la finalidad de un posible inicio temprano de tratamiento.	Buena práctica clínica	-
En pacientes con EMCD, ¿es posible identificar factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva?	R2. En pacientes con EMCD, se recomienda identificar los factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva, con la finalidad de un seguimiento más cercano y un posible inicio de tratamiento con medicamentos de alta eficacia.	Buena práctica clínica	-
¿Cómo se realiza el diagnóstico de la EM?	R3. Para el diagnóstico de EM, se deben emplear los criterios de McDonald 2010.	Buena práctica clínica	-
¿Cuál es el rol de los exámenes auxiliares en el diagnóstico de la EM?	R4. Los exámenes auxiliares deben ser solicitados en función a criterios diagnósticos y del diagnóstico diferencial.	Buena práctica clínica	-
¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta previo al inicio de TME?	R5. En pacientes con EM, se sugiere disponer de al menos treinta minutos en la consulta médica previa al inicio del tratamiento. Considerar la eficacia relativa de los tratamientos con respecto a la reducción de la frecuencia de recaídas, progresión de discapacidad, nueva actividad en RM, seguridad y tolerabilidad, deseo gestacional, comorbilidades y conveniencia de la administración, que refuercen la adherencia al tratamiento.	Buena práctica clínica	-
¿Cuál es el concepto de EM con inicio agresivo y su importancia?	R6. En pacientes con EM, es necesario identificar aquellos con enfermedad de inicio agresivo para indicar una adecuada opción terapéutica. Esta puede incluir drogas con un mayor nivel de eficacia, aún a expensas de un mayor riesgo.	Buena práctica clínica	-
¿Cuál es la conducta terapéutica en la EM ante el deseo gestacional, embarazo y lactancia?	R7. En mujeres en edad reproductiva se debe valorar el deseo gestacional y descartar embarazo, previo al inicio de TME.	Buena práctica clínica	-
	R8. En mujeres en edad reproductiva se debe iniciar contracepción eficaz previo o concomitante al inicio de teriflunomida (durante y hasta que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L), alemtuzumab (durante y 4 meses después), Fingolimod (durante y 2 meses después) y natalizumab. En varones en edad	Buena práctica clínica	-



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN01248230>

245. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmaceuticos: biotina [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>
246. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet [Internet]. 2014;383(9936):2213–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(13\)62242-4](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(13)62242-4)
247. Guia de Practica Clinica de Esclerosis Multiple. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Resolución Directoral N° 119-2018.



234. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*. 2004;63(10):1788–95.
235. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002;360(9350):2018–25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12 504397>
236. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Br Med J*. 1997;62(2):112.
237. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C. et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997;3(244):153–9.
238. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. *Neurology*. 2005;65(5):690–5.
239. Martinelli V. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. 2011;1887–95.
240. Steiner D, DI A, Ms F, Md G, Hp H, Havrdova E, et al. Natalizumab Versus Placebo in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Results from ASCEND, a Multicenter, Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase 3 Clinical Trial. 68th Annu Meet Am Acad Neurol. 2016;375.
241. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized doubleblind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460–71.
242. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(3):209–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002688%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606468>
243. Mock DM. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr* [Internet]. 2017;(17):jn238956. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701385%0Ahttp://jn.nutrition.org/lookup/doi/10.3945/jn.116.238956>
244. Tourbah A, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, De Seze J, Debouverie M, Gout O, Clavelou P, Defer G, Laplaud D-A, Moreau T, Labauge P, Brochet B, Sedel F, Pelletier J L-FC. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* [Internet]. 2016;22(13):1719. Available from:



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

221. Hauser S, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676–88.
222. O'Connor P, Wollinsky J, Confavreaux C, Comi G, Ludwig K, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293–303.
223. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A RG, Confavreaux C, Paty DW, Stewart JA SR. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66:894–900.
224. Vermersch P, Czlönkowska A, Grimaldi LME, Confavreaux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705–16.
225. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-b 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;29(1):71–81.
226. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2007;61(1):14–24.
227. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. In: La Mantia L, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
228. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
229. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1075–84.
230. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006643.pub3>
231. Group SS. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56:1496–504.
232. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev* [Internet]. 2012;1(1):CD005181. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005181.pub3/abstract%5Cn> [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258960](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258960)
233. Cohen J a, Cutter GR, Fischer JS, Goodman a D, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002;59(5):679–87.



207. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;5(1):CD002127. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728638>
208. Buttman M, Seuffert L, Mader U, Toyka K V. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis : A retrospective cohort study. *Neurology*. 2016;86(23):2203–7.
209. Chan A. Mitoxantrone-related acute leukemia in. 2013;1529–34.
210. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar;354(9):899–910.
211. Rudick RA, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, SENTINEL Investigators SWH. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911.
212. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009;72(9):806–12.
213. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* [Internet]. 2012;18(2):143–52. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312009>
214. Singer BA. The role of natalizumab in the reamen of multiple sclerosis: benefits and risks. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(9):327–36.
215. Bakhshai J, Bleu-Lainé R, Jung M, Lim J, Reyes C, Sun L, et al. The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. *J Med Econ*. 2010;13(1):63–9.
216. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1445–54.
217. Heisen M, Treur MJ, van der Hel WS, Frequin STFM, Groot MT, Verheggen BG. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis in The Netherlands. *J Med Econ*. 2012;15(6):1149– 58.
218. Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Análisis de minimización de costes entre fingolimod y natalizumab en segunda línea de tratamiento de esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurologia*. 2014;29(4):210–7.
219. O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14(5):617–27.
220. O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295–302.



GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

194. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(6):1088–96.
195. Brandes DW, Raimundo K, Agashivala N, Kim E. Implications of Real-world Adherence on Cost-effectiveness Analysis in Multiple Sclerosis. *J Med Econ.* 2013 Apr;16(4):547– 51.
196. Rosselli D, Ariza Lozano J, Acosta T, Rueda J. PND5 Budget impact analysis of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in Colombia. 2012.
197. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsingremitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993;43(4):655–61.
198. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R, Herndon R, Richert J, Salazar A, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;39:285–94.
199. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Suncutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352(9139):1498 – 504.
200. Goldberg L, Edwards NC, Fincher C, Doan Q V., AL-Sabbagh A, Meletiche DM. Comparing the Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Drugs for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(7):543–55.
201. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A populationbased study. *Neurology.* 2011;77(4):355–63.
202. Rubio-Terrés C, Aristegui Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G. Análisis costeutilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *Farm Hosp.* 2003;27(3):159–65.
203. Currier RD, Haerer AF, Meydrech EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(11):1217–8.
204. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1 α : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2011 Apr;16(4):457–62.
205. Etemadifar M, Kazemi M, Chitsaz A, Hekmatnia A, Tayari N, Ghazavi A, et al. Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A preliminary study. *J Res Med Sci.* 2011 Jan;16(1):1–5.
206. Remington GM, Treadaway K, Frohman T, Salter A, Stüve O, Racke MK, et al. A oneyear prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing-remitting multiple sclerosis (TIME MS). *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(1):3– 13.



181. Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):77–88.
182. Krishnan C, Kaplin AI, Brodsky RA, Drachman DB, Jones RJ, Pham DL, et al. Reduction of Disease Activity and Disability With High-Dose Cyclophosphamide in Patients With Aggressive Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 Aug;65(8):733–42.
183. Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Gutmann C, Bakshi R, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler J*. 2005;11(5):573–82.
184. Killian JM, Bressler RB, Armstrong RM, Huston DP. Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(1):27–30.
185. Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T, Politi G, Reggio A, Patti F. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients: Twenty-four months follow-up. *J Neurol*. 2005;252(10):1255–61.
186. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(November 2008):965–76.
187. Sorensen PS, Mellgren SI, Svenningsson A, Elovaara I, Frederiksen JL, Beiske AG, et al. NORdic trial of oral Methylprednisolone as add-on therapy to Interferon beta-1a for treatment of relapsing-remitting Multiple Sclerosis (NORMIMS study): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(6):519–29.
188. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A PlaceboControlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb;362(5):387–401.
189. Calabresi P a, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. 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*. 2014;13(6):545–56.
190. Saida T, Saida T, Kikuchi S, Kikuchi S, Itoyama Y, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(9):1269–77.
191. Cohen J a, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402–15.
192. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* [Internet]. 2015;84(15):1582–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4408283&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
193. Agashivala N V, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-Effectiveness of Fingolimod in Treating Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6):320–8.



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

166. Patzold U, Hecker H PP. Azathioprine in treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1982;(223):97–117.
167. Rosen JA. Prolonged azathioprine treatment of non-relmitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(October 1978):338–44.
168. Zeeberg I. Azathioprine Assessment in Progressive Multiple sclerosis. *Clinical Aspects*.
In: Hommes OR editor(s). *Mult Scler Res Eur*. 1986;62–70.
169. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Office, Department of Neurology, United Medical and Dental Schools, Guy's Hospital LS 9RT. Double-masked Trial of Azathioprine in Multiple Sclerosis. *Lancet*. 1988;(July).
170. Ellison G, Myers L, Mickey M, Graves M, Tourtellotte WW, Syndulko K. A placebocontrolled, randomized, double-masked , variable dosage , clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39:1018–26.
171. Ghezzi A, Di Falco M, Locatelli C. et al. Clinical controlled randomized trial of azathioprine in multiple sclerosis. In: *Recent advances in multiple sclerosis therapy*. Elsevier; 1989.
172. Milanese C, Mantia L La, Salmaggi A, Eoli M, Nazionale I, Besta NC, et al. final report. 1993;295–8.
173. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW, D P. The efficacy of azathioprine in relapsing = remitting multiple sclerosis. 1991;(January).
174. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254(12):1723–8.
175. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, Battaglia MA, Benedetti MD, Filippini G, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: A multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*. 2014;9(11).
176. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4).
177. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network metaanalysis. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2013;6(6):CD008933. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744561>
178. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, Amico DR, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis : a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9).
179. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil Hurlé A. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con azatioprina o interferón beta en España. *Rev Neurol*. 2005;40(12):705–10.
180. DIGEMID. Centro de Atención Farmaceutica (CAF DIGEMID) Azatioprina. CENTRO DE ATENCIÓN FARMACEUTICA (CAF DIGEMID).



- tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(4):370–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.005>
153. Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215–22.
 154. Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):497–505.
 155. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–39.
 156. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786–801.
 157. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, 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– 28.
 158. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Margolin DH, Lake SL, Kaup SM. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. 2016;0.
 159. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination Alemtuzumab for treating relapsing – remitting multiple sclerosis. 2013;(March):1–62.
 160. Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(1):124–6.
 161. Silberberg D, Lisak R ZB. MS unaffected by azathioprine in pilot study. *Arch Neurol*. 1973;28:210–2.
 162. Aimard G, Confavreux C, Ventre JJ, Guillot M DM. Etude de 213 cas de sclerose en plaques traites par l' azathioprine de 1967- a 1982. *Rev Neurol (Paris)*. 1983;139:509–13.
 163. Behrens JR, Rasche L, Gie?? RM, Pfuhl C, Wakonig K, Freitag E, et al. Low 25hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(1):62–7.
 164. Cendrowski W. Therapeutic trial of azathioprine in MS. *Acta Neurol Scand*. 1971;47:254– 60.
 165. Mertin J, Rudge P, Kreemer R, Healey MJ, Knight SC, Compston A et al. Double-blind Controlled Trial of Immunosuppression in the Treatment of Multiple Sclerosis: Final Report. *Lancet*. 1982;351–4.



- effectiveness of interferon beta treatment in patients with a clinically isolated syndrome in Colombia [Costo-efectividad del tratamiento con interferón beta en pacientes con síndrome clínico aislado de alto riesgo en Colombia]. *Biomedica*. 2014;34(1):110–7.
142. Piñol C. Análisis de coste-efectividad del interferón beta-1b en el tratamiento de pacientes con síndrome desmielinizante aislado indicativo de esclerosis múltiple en España. *Neurología*. 2016 May;31(4):247–54.
143. Lazzaro C, Bianchi C, Peracino L, Zacchetti P, Uccelli A. Economic evaluation of treating clinically isolated syndrome and subsequent multiple sclerosis with interferon β -1b. *Neurol Sci*. 2009;30(1):21–31.
144. Fredrikson S, McLeod E, Henry N, Pitcher A, Lowin J, Cucho M, et al. A costeffectiveness analysis of subcutaneous interferon beta-1a 44mcg 3-times a week vs no treatment for patients with clinically isolated syndrome in Sweden. *J Med Econ [Internet]*. 2013;16(6):756–62. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013372844>
145. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. 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*. 2014;13(10):977–86.
146. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmaceuticos [Internet]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>
147. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebocontrolled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087–97.
148. Johnson KP, Brooks BR, Cohen J a, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268–76.
149. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705–13.
150. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):903–14.
151. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889– 97.
152. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, et al. GLACIER : An open-label , randomized , multicenter study to assess the safety and



128. Michel L, Laroche C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med.* 2015;44(4):e137–51.
129. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB, Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 2002 Dec;59(12):1837–43.
130. Williamson EML, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(4):36.
131. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Éois F, Thoux BÂ, Lee J-C, Beck G, et al. A metaanalysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000;6:267–73.
132. De Keyser J, Zwanikken C, Zorgdrager A, Oenema D, Boon M. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis at home with oral dexamethasone: a pilot study. *J Clin Neurosci.* 1999;6(5):382–4.
133. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):677–80.
134. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol [Internet].* 1999;46(6):878–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589540>
135. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503–11.
136. Curkendall SM, Wang C, Johnson BH, Cao Z, Preblich R, Torres AM, et al. Potential Health Care Cost Savings Associated With Early Treatment of Multiple Sclerosis Using Disease-Modifying Therapy. *Clin Ther.* 2011;33(7):914–25.
137. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33–41.
138. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 Sep;343(13):898–904.
139. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576–82.
140. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006;67(7):1242–9.
141. Zarco LA, Millán SP, Londoño D, Parada L, Taborda A, Borda MG. The cost-



115. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):259–68.
116. Mulero P, Caminero AB, Neri Crespo MJ, Fernández-Herranz R, Téllez Lara N. Latent tuberculosis seems not to reactivate in multiple sclerosis patients on natalizumab. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2012;243(1–2):103–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.009>
117. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2006;55(1):19–26.
118. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci.* 2015;16(7):16414–39.
119. Au WY, Leung AY, Tse EW, Cheung WW, Shek TW, Kwong YL. High incidence of tuberculosis after alemtuzumab treatment in Hong Kong Chinese patients. *Leuk Res.* 2008;32(4):547–51.
120. Abad S, Gyan E, Moachon L, Bouscary D, Sicard D, Dreyfus F, et al. Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* after alemtuzumab administration. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):e27–8.
121. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon in MS. *Mult Scler.* 2009;15(7):848–53.
122. Sormani M, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2013 Apr 25;19(5):605–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458512460605>
123. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2013;9(9):504–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897407>
124. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):307–23.
125. He A, Spelman T, Jokubaitis V, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015;72(4):405–13. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2099525>
126. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2016;13(1):47–57.
127. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):420–8.



2377/12/124%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed 10b&NEWS=N&AN=2012643283

100. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*. 2015;21(2):198–205.
101. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M, Alcalde-Cabero E, et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):150.
102. Corporation NP. Gilenya (fingolimod) capsules product information. 2016;
103. Sanofi. Aubagio (Teriflunomide) product information. 2012;
104. Corporation G. Alemtuzumab (Lemtrada) product information. 2014;
105. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin cases*. 2015;3(7):545–55.
106. Fragoso YD, Adoni T, Anacleto A, Brooks JB, Carvalho MD, Claudino R, et al. How do we manage and treat a patient with multiple sclerosis at risk of tuberculosis? *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2014;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242167>
107. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*. 2008 Jan;126(1):13–30.
108. Rocha AJ Da, Littig IA, Nunes RH, Tilbery CP. Central nervous system infectious diseases mimicking multiple sclerosis: recognizing distinguishable features using MRI. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2013;71(9B):738–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141516>
109. Beamer GL, Cyktor J, Carruthers B, Turner J. H-2 alleles contribute to antigen 85-specific interferon-gamma responses during Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Immunol*. 2011;271(1):53–61.
110. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Mar;33(2):91–101.
111. WHO Collaborating centre for International Drug Monitoring. Uppsala Monitoring Centre- VigiBase [Internet]. 10 October 2016. 2016. Available from: <http://www.whoumc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn3=7322&mn4=7326>
112. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*. 2014;74(6):659–74.
113. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247–56.
114. Bua A, Ruggeri M, Zanetti S, Mollicotti P. Effect of teriflunomide on QuantiFERON-TB Gold results. *Med Microbiol Immunol*. 2016;1–3.



86. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;4422(15):1–12.
87. Hyun J, Huh S, Kim W, Park M, Ahn S, Cho J. Evaluation of 2016 MAGNIMS MRI criteria for dissemination in space in patients with a clinically isolated syndrome Jae-Won. *Mult Scler J.* 2017;1–9.
88. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, Inshasi J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: the Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). *Curr Med Res Opin.* 2015 Jul;31(7):1349–61.
89. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology.* 2011;259(3):659–81.
90. Giesser BS. Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29(2):381–8.
91. Igra MS, Paling D, Wattjes MP, Connolly DJA, Hoggard N. Multiple sclerosis update: use of MRI for early diagnosis, disease monitoring and assessment of treatment related complications. *Br J Radiol.* 2017 Apr;20160721.
92. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, et al. Summary of MRI Protocol and Guidelines Prepared By: Revised Recommendations of the CMSC Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-up of Multiple Sclerosis. 2015;(October 2015):1–8.
93. Rammohan KW. Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):246–53.
94. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler J* [Internet]. 2010;16(1):55–61. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509352666>
95. García Merino A, Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres Rodríguez-Antigüedad Zarrantz EA. NEUROLOGÍA Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología PALABRAS CLAVE. *Neurología* [Internet]. 2017;32(2):113–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.026>
96. Freedman MS. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β therapy. *Eur J Neurol.* 2014;21(3):377–87.
97. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 Sep;5(5):247–53.
98. Fragoso YD, Boggild M, Maclas-Islas MA, Carra A, Schaerer KD, Aguayo A, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):154–9.
99. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* [Internet]. 2012;12(1):124. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471->



72. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(11):2059–69.
73. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):702–6.
74. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Nos C, Río J, Thompson AJ, et al. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol*. 2004;61(2):222–4.
75. M, Debouverie; C. Lebrun; S. Jeannin; S. Pittion-Vouyovitch; T. Roederer; Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology*. 2007;68:29–32.
76. Vasconcelos CCF, Aurenção JCK, Thuler LCS, Camargo S, Alvarenga MP, Alvarenga RMP. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:27–34.
77. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2013;324(1–2):29–33.
78. Yamout B, Itani S, Arabi A, Hamzeh D, Yaghi S. Prognostic Factors of Multiple Sclerosis in Lebanon. *Int J Neurosci*. 2010;120(3):206–10.
79. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Pauli F Di, Auer M, et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-Year observational study. *PLoS One*. 2016;11(7):1–14.
80. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial Lesions Predict Long-term Disability in Patients With Initial Findings Suggestive of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2004;61:217–21.
81. Zivadinov R, Uher T, Hagemeyer J, Vaneckova M, Ramasamy DP, Tyblova M, et al. A serial 10-year follow-up study of brain atrophy and disability progression in RRMS patients. *Mult Scler J*. 2016 Nov;22(1m):1–10.
82. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(3):761–84.
83. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
84. Patrucco L, Rojas J, Miguez J, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J*. 2013 Sep;19(10):1297–301.
85. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227–31.



- Epidemiological characteristics of Multiple Sclerosis in Peru. 2008.
59. Lublin FD, Reingold SC, Tiqwa P. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907–11.
 60. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
 61. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: A 4-year prospective study. *J Neurol*. 2013;260(6):1583–93.
 62. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):157–69.
 63. Wing AC, Vasconcelos CCF, Calvet J, Papais-Alvarenga RM, Thuler LCS. Risk factors for conversion to clinically defined multiple sclerosis after clinically isolated syndrome in a racially mixed Brazilian cohort. *Clin Neurol Neurosurg [Internet]*. 2016;146(775):40–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.022>
 64. Tintore M, Rovira A, Río J, Nos C, Grive E, Tellez N, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol*. 2005;57(2):210–5.
 65. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec;296(23):2832.
 66. Ramagopalan S V., Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymant DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009;5(2):1–7.
 67. Lünemann J, Tintoré M, Messmer B, Strowig T, Rovira A, Perkal H, et al. Elevated EBNA1 Immune Responses Predict Conversion to Multiple Sclerosis. 2011;67(2):159–69.
 68. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler [Internet]*. 2008;14(8):1026–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632775>
 69. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(7):1863–74.
 70. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70(13 PART 2):1079–83.
 71. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2013;84(8):909–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

44. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2017 Jan 11];80(6):548–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23365063>
45. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sorensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1323–9.
46. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012;18(9):1334–6.
47. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73(19):1543–50.
48. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013 Mar;496(7446):518–22.
49. Farez M, Quintana F, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:26–31.
50. McDonald J, Graves J, Waldman A, Lotze T, Schreiner T, Belman A, et al. A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:87–92.
51. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):774–8.
52. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, Khankhanian P, Khrebtukova I, Miller NA, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*. 2010;464(7293):1351–6.
53. Gödde R, Rohde K, Becker C, Toliat MR, Entz P, Suk A, et al. Association of the HLA region with multiple sclerosis as confirmed by a genome screen using >10,000 SNPs on DNA chips. *J Mol Med*. 2005 Jun;83(6):486–94.
54. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, Shah TS, Spencer C, Booth D, Goris A, Oturai A, Saarela J, Fontaine B, Hemmer B, Martin C, Zipp F, D'Alfonso S, Martine MJ. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353–60.
55. Miller A. Clinical Features. In: *Handbook of Multiple Sclerosis*. 4th ed. Newark, New Jersey; 2006. p. 153–78.
56. Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam*. 2001;11(9):516–29.
57. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbarán M. [Multiple sclerosis in Peru. A clinical-epidemiological description of a series of patients]. *Rev Neurol*. 41(10):591–5.
58. Rojas E, Rentería J, Gonzales O, Martínez A, Córdova M, Cabrejos S, et al.



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

30. Vizcarra-Escobar D, Mendiola-Yamasato A, Anculle-Arauco V, Vizcarra-Pasapera J, Guillen-Mendoza D. Treatment issues in multiple sclerosis in latin America. *Neuroepidemiology*. 2015;44(1):66–8.
31. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci*. 2014;339(1–2):196–206.
32. MSIF (Multiple Sclerosis International Federation). Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. *Mult Scler Int Fed*. 2013;1–28.
33. Vizcarra Escobar DR, kawano castillo J, castañeda barba C, Chereque Gutierrez A, Tipismana Barbaran M, Bernabe Ortiz A, et al. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. *Rev Medica Hered*. 2009;20(3):146–50.
34. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2011;82(10):1132–41. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2011.240432>
35. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129–35.
36. Risco J, Maldonado H, Luna L, Osada J, Ruiz P, Juarez A, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler J* [Internet]. 2011;17(9):1055–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458511405562>
37. López Méndez P, Sosa Henríquez M. Vitamina D y esclerosis múltiple: prevalencia de hipovitaminosis D TT - Vitamin D and multiple sclerosis: prevalence of hypovitaminosis D. *Rev Osteoporos y Metab Miner* [Internet]. 2015;7(2):71–8. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2015000200006&lang=pt%5Cnhttp://scielo.isciii.es/pdf/romm/v7n2/revision.pdf
38. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;570:108–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.021>
39. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(3):263–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70267-4)
40. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Smoking and multiple sclerosis: An updated meta- analysis. *PLoS One*. 2011;6(1):2–7.
41. O’Gorman C, Broadley SA. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. *J Neurol*. 2014;261(9):1677–83.
42. Hedström AK, Bäärnhelm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(9):696–701.
43. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS
MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303–10.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311–6.
16. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140–50.
17. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151–7.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables - Binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158–72.
19. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles - Continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173–83.
20. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719–25.
21. Review Manager (RevMan) [Computer Program]. RevMan 5.3. 2014. 1-105 p.
22. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(12):1308–11.
23. Direccion general de la salud de las personas. Norma Técnica Sanitaria Para La Seguridad Del Paciente. 2008;18.
24. FDA. Code of Federal Regulations Title 21. 2016.
25. Mendeley Ltd. Mendeley Desktop. 2016.
26. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con EM. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació A i Q, en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, editors. Barcelona; 2012.
27. GRADE working group. GRADEPro GDT. 2017.
28. Hsu C, Sanford BA. The Delphi Technique: Making Sense Of Consensus. *Pract Assesment, Res Eval.* 2007;12(10).
29. Eubank BH, Mohtadi NG, Lafave MR, Wiley JP, Bois AJ, Boorman RS, et al. Using the modified Delphi method to establish clinical consensus for the diagnosis and treatment of patients with rotator cuff pathology. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16(1):56.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud. Minist Salud del Perú. 2015;1:1–18.
2. Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: Actualización del Manual Metodológico. 2011;123–54.
3. National Institute for Health and Care Excellence. How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders, the public and the NHS: 5th edition [Internet]. 2012. Available from: <http://publications.nice.org.uk/how-nice-clinical-guidelines-are-developed-an-overview-for-stakeholders-the-public-and-the-nhs-pmg6f/about-niceguidance>
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. [Internet]. Edinburgh; 2015. Available from: http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf
5. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Higgins J, Green S, editors. 2011.
6. GRADE working group. GRADE Handbook. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. 2013.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383–94.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395–400.
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Vol. 64, Journal of Clinical Epidemiology. 2011. p. 401–6.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - Study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64(4):407–15.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - Publication bias. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1277–82.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283–93.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1294–302.



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

5. Mitoxantrona	R54. Dado el contexto de seguridad, en pacientes con EMSP no se recomienda el uso de mitoxantrona.	Débil	Baja ⁽²⁰⁷⁾
6. Natalizumab	R55. En pacientes con EM progresiva, no se recomienda el uso de natalizumab.	Fuerte	Alta ⁽²⁴⁰⁾
7. Rituximab	R56. En pacientes con EMPP, no se recomienda el uso de rituximab.	Fuerte	Moderada ⁽²⁴¹⁾
8. Simvastatina	R57. En pacientes con EMSP, se recomienda el uso de simvastatina.	Débil	Moderada ⁽²⁴⁶⁾
En los pacientes con EM en terapia modificadora de enfermedad, ¿Cuál es el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa primaria o reactivada?	R58. En nuestro contexto epidemiológico, resulta razonable realizar un tamizaje de enfermedad tuberculosa activa o latente antes de iniciar TME, en particular: natalizumab, fingolimod, teriflunomida, prednisona, alemtuzumab, azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato. En caso se encontrase enfermedad tuberculosa, se recomienda notificar a la autoridad de salud pertinente para manejo conjunto.	Buena práctica clínica	-
Pronóstico	R59. En pacientes con EMCD, se recomienda identificar los factores de riesgo para progresión de enfermedad o enfermedad agresiva, con la finalidad de un seguimiento más cercano y un posible inicio de tratamiento con medicamentos de alta eficacia.		

*La elaboración de las recomendaciones y su grado de evidencia se han formulado en base al método GRADE.



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Preguntas a responder	Recomendaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
8. Interferón-β	R39. En pacientes con EMRR sin criterios de agresividad, se recomienda el uso de IFN-β, debiéndose evaluar sus efectos terapéuticos al año de iniciado el tratamiento.	Fuerte	Alta (197, 199)
9. Metotrexato	R40. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de metotrexato como TME.	Fuerte	Muy Baja ⁽²⁰³⁾
10. Micofenolato mofetilo	R41. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de micofenolato mofetilo como TME.	Fuerte	Muy Baja (205, 206)
11. Mitoxantrona	R42. En pacientes con EMRR no se recomienda el uso de mitoxantrona.	Débil	Baja ⁽²⁰⁷⁾
12. Natalizumab	R43. En pacientes con EMRR y respuesta subóptima a IFN-β, o EM agresiva, se recomienda el uso de natalizumab 300 mg EV cada 4 semanas.	Fuerte	Alta (210, 211)
	R44. Se recomienda medir anticuerpos anti-VJC cada 6 meses y reevaluar la continuidad del tratamiento en función del riesgo/beneficio	Fuerte	-
	R45. Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del medicamento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.	Buena práctica clínica	-
13. Rituximab	R46. En pacientes con EMRR agresiva con respuesta subóptima a alemtuzumab, natalizumab o fingolimod, se puede considerar el uso de rituximab según esquema de administración.	Débil	Alta ⁽²²¹⁾
14. Teriflunomida	R47. En pacientes con EMRR, se recomienda el uso de teriflunomida VO a 14mg al día.	Fuerte	Alta (113,222)
	R48. En pacientes con EMRR y respuesta subóptima a IFN-β o con EM agresiva, no se recomienda el uso de teriflunomida.	Fuerte	Baja ⁽²²⁴⁾
¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las TME para el tratamiento de EMPP y EMSP?	R49 En pacientes con EM progresiva, no se recomienda el uso de acetato de glatirámero.	Fuerte	Moderada ⁽²²⁶⁾
1. Acetato de glatirámero			
2. Ciclofosfamida	R50. En pacientes con EMPP y EMSP, no se recomienda el uso de ciclofosfamida.	Fuerte	Baja ⁽²⁶⁾
3. Fingolimod	R51. En pacientes con EMPP, no se recomienda el uso de fingolimod.	Fuerte	Moderada (229)
4. Interferón-β	R52. En pacientes con EMPP no se recomienda el uso de IFN-β 1a 30 □g IM semanalmente o IFN-β 1a 60 □g IM.	Fuerte	Moderada (230)
	R53. En pacientes con EMSP, se recomienda el uso de IFN-β 1a SC a 44 µg tres veces por semana o IFN- β1b para disminuir la actividad de enfermedad en forma de brotes o actividad en RMN. El tratamiento podrá mantenerse siempre y cuando haya presencia de actividad.	Débil	Moderada (231, 232)



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

		R36. Se recomienda la vacunación contra el virus varicela zoster un mes previo al inicio de tratamiento en pacientes que no tengan antecedentes de varicela (documentado por un profesional de la salud) o en aquellos no hayan sido vacunados previamente. En aquellos que, si hayan tenido la enfermedad, se recomienda dosar IgG. En caso de contar con títulos bajos, se debe administrar la vacuna.		
		R37. Se recomienda administrar la primera dosis de fingolimod en un centro de salud equipado para manejar una bradicardia sintomática. Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y presión arterial una vez por hora por 6 horas después de la administración. Además, se debe obtener un EKG previo a la primera dosis y al final del período de observación.	Buena práctica clínica	
		R38. Se debe prolongar el período de monitoreo por encima de 6 horas si es que la frecuencia cardíaca llega <45 latidos por minuto, o durante la sexta hora se observa el valor más bajo de frecuencia cardíaca, pudiendo indicar que el efecto máximo sobre la frecuencia cardíaca aún no ha ocurrido.	Buena práctica clínica	



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Preguntas a responder	Recomendaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
¿Cuál es el perfil de eficacia y seguridad de las TME para el tratamiento de EMRR?	R23. En pacientes con EMRR, se recomienda el uso de acetato de glatirámero SC a 20mg al día o 40mg tres veces por semana, para reducir la tasa anual de recaídas y el número de lesiones nuevas o en crecimiento en RMN (secuencia T2).	Fuerte	Alta (147-149)
1. Acetato de glatirámero	R24. En pacientes con EMRR se recomienda el uso de acetato de glatirámero SC 40mg tres veces por semana en lugar de acetato de glatirámero a 20mg al día para disminuir el número de efectos adversos relacionados al sitio de inyección.	Buena práctica clínica	-
	R25. En pacientes con EMRR con respuesta subóptima a IFN-β no se recomienda el uso de acetato de glatirámero.	Fuerte	Alta ⁽¹⁵¹⁾
2. Alemtuzumab	R26. En pacientes con EMRR clínicamente activa, respuesta subóptima a IFN-β, acetato de glatirámero o teriflunomida, o en pacientes con EMRR con criterios de agresividad, se recomienda el uso de alemtuzumab según su esquema de administración.	Fuerte	Moderada (155 – 157)
	R27. Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.	Buena práctica clínica	-
	R28. En caso de mujeres en edad reproductiva, se sugiere tomar prueba de embarazo previo al inicio medicamento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas.	Buena práctica clínica	-
3. Azatioprina	R29. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de azatioprina como TME.	Fuerte	Muy Baja (174, 175)
4. Ciclofosfamida	R30. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de ciclofosfamida como TME.	Fuerte	Baja (184, 185)
5. Prednisona	R31. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de prednisona como TME combinada o en monoterapia.	Fuerte	Alta ⁽¹⁸⁶⁾
6. Metilprednisolona	R32. En pacientes con EMRR, no se recomienda el uso de metilprednisolona como TME combinada, o en monoterapia	Fuerte	Moderada (187)
7. Fingolimod	R33. En pacientes con EMRR clínicamente activa, respuesta subóptima a IFN-β, acetato de glatirámero o teriflunomida, o en pacientes con EMRR con criterios de agresividad se recomienda el uso de fingolimod a dosis de 0.5mg VO 1 vez/día.	Fuerte	Alta ⁽¹⁹¹⁾
	R34. Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.	Buena práctica clínica	-
	R35. En caso de mujeres en edad reproductiva, se sugiere tomar prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas.	Buena práctica clínica	-



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

	R21. Se sugiere realizar tamizaje (radiografía de tórax, PPD o quantiferón) para tuberculosis previo al inicio del tratamiento y seguir el plan de manejo de riesgos ad hoc.	Buena práctica clínica	
	R22. En caso de mujeres en edad reproductiva, se debe tomar una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento e iniciar medidas de anticoncepción efectivas de no haber gestación.	Buena práctica clínica	



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Preguntas a responder	Recomendaciones	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
¿Cuáles son las condiciones de escalamiento o cambio lateral de terapia modificadora de enfermedad en pacientes con EM?	R10. En pacientes con EM con respuesta subóptima a TME se debe realizar escalamiento terapéutico. No se debe realizar cambio lateral.	Fuerte	Moderada-Alta ⁽²⁶⁾
¿La administración de vacunas en pacientes con EM conlleva un riesgo de exacerbaciones?	R11. Las vacunas de BCG, Varicela, Hepatitis B, Influenza inyectable, HPV, Rabia, SRP y Tétanos no han demostrado un incremento en el riesgo de exacerbaciones. La administración de vacunas durante TME debe seguir el plan de manejo de riesgo para cada TME.	Buena práctica clínica	-
¿Cuáles son los tratamientos disponibles para el brote de la enfermedad y cuál es el más adecuado?	R12. Los tratamientos disponibles para el brote son esencialmente pulsos de metilprednisolona EV por 3 a 5 días (30mg/kg) o 1g al día, y plasmaféresis para casos refractarios a corticoides o con contraindicación para su uso.	Fuerte	Moderada ⁽²⁶⁾
	R13. No es necesario el retiro gradual de corticoterapia con corticoides orales luego del tratamiento con pulsos de metilprednisolona.	Buena práctica clínica	-
En los pacientes con SCA, ¿cuál es el perfil de eficacia (conversión a EMCD) y seguridad de las TME?	R14. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar acetato de glatirámero SC a 20mg al día para retardar el tiempo de conversión a EMCD.	Fuerte	Alta ⁽¹³⁵⁾
1. Acetato de glatirámero	R15. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar acetato de glatirámero SC a 40mg 3 veces por semana para retardar el tiempo de conversión a EMCD.	Buena práctica clínica	-
2. Interferón beta (IFN-β)	R16. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFNβ 1a SC a 44ug tres veces por semana para retardar el tiempo de conversión a EMCD.	Fuerte	Alta ⁽¹³⁷⁾
	R17. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, no se recomienda administrar IFN-β 1a SC a 22ug por semana para retardar el tiempo a progresión a EMCD.	Fuerte	Alta ⁽¹³⁹⁾
	R18. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFNβ 1a IM a 30ug por semana para retardar el tiempo a conversión a EMCD.	Fuerte	Alta(138)
	R19. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar IFNβ 1b SC a 250ug cada 48 horas para retardar el tiempo a conversión a EMCD.	Fuerte	Alta ⁽¹⁴⁰⁾
3. Teriflunomida	R20. En pacientes con SCA con imágenes en RMN compatibles con EM, se recomienda administrar teriflunomida VO a 14mg al día para retardar el tiempo a conversión a EMCD.	Fuerte	Alta ⁽¹⁴⁵⁾



GUIA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

	reproductiva se debe iniciar contracepción eficaz previo o concomitante al inicio de teriflunomida (durante y hasta que los niveles plasmáticos de teriflunomida se encuentren por debajo de 0.2 mg/L).		
¿Cuáles son los criterios de respuesta subóptima y la importancia de la adherencia a TME?	R09. Se recomienda utilizar los parámetros determinados por el foro de expertos latinoamericanos de EM para definir respuesta subóptima a TME.	Buena práctica clínica	-

