



**Salud**

Gobierno de la República



**HONDURAS**

GOBIERNO DE LA REPÚBLICA

**PT48:2023**

---

**PROTOCOLO PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

---



**Tegucigalpa M.D.C., Honduras C.A., junio 2024**



## **AUTORIDADES**

**DRA. CARLA PAREDES**

Secretaria de Estado en el Despacho de Salud

**DR. BRIAN MARTÍN ERAZO MUÑOZ**

Sub Secretaría de Regulación

**DRA. NERZA PAZ**

Sub Secretaría de Redes Integradas de Servicios de Salud

**DRA. SUANY MONTALVAN**

Sub Secretaría de Proyectos e Inversiones

**DRA. XOCHILT CHAVEZ**

Directora General de Normalización

**DR. SAÚL CRUZ**

Director General de Redes de Servicios de Salud

**DR. GRODVIN HONORATO CANTILLANO LEIVA**

Director General de la Vigilancia del Marco Normativo

**DR. OCTAVIO IZAGUIRRE**

Director General de Desarrollo de Recursos Humanos

## APROBACIÓN

Xóchilt Chávez, Directora General de Normalización, mediante **RESOLUCIÓN N°05-DGN-2024**, de fecha 27 de junio del 2024, con Código **PT48:2023**, aprueba el “**PROTOCOLO PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON ESCLEROSIS MULTIPLE**”.

## INDICE

1.	Introducción .....	1
2.	Justificación .....	1
3.	Objetivos Generales .....	2
4.	Objetivos Específicos .....	2
5.	Alcance .....	2
6.	Acrónimos.....	3
7.	Términos Y Definiciones .....	4
8.	Metodología .....	5
9.	Aspectos Generales .....	6
10.	Manejo De La Esclerosis Multiple.....	10
10.1	Recaídas Y Brotes.....	11
10.1.1	Corticoides .....	11
10.1.2	Plasmaféresis .....	11
10.2	Farmacos Modificadores De La Enfermedad .....	12
10.2.1	Cladribina.....	13
10.2.2	Cladribina.....	14
10.2.3	Teriflunomida.....	16
10.2.4	Ocrelizumab.....	16
10.2.5	Acetato De Glatiramer .....	17
10.2.6	Dimetilfumarato .....	17
10.2.7	Alemtuzumab.....	18
10.2.8	Ofatumumab.....	18
10.2.9	Siponimod.....	19
10.2.10	Rituximab (Uso Off Label En Em).....	20
11.	Falla Terapeutica .....	20
12.	Esclerosis múltiple y Embarazo.....	21
13.	Herramientas de Aplicabilidad .....	22
14.	Conclusiones.....	26
15.	Bibliografía .....	27

## 1. INTRODUCCIÓN

El manejo y el pronóstico de la Esclerosis Múltiple (EM) ha cambiado sustancialmente en los últimos años, a ser una enfermedad muy reconocida por los neurólogos; el conocimiento de los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos han conllevado a un mejor diagnóstico y pronóstico para los pacientes permitiendo al clínico establecer una terapia individualizada para los pacientes según el fenotipo de la enfermedad que presenten.

Con la expansión del arsenal terapéuticos, estos fármacos ejercen su eficacia modulando o suprimiendo la respuesta inmunológica.

Este documento proporciona la clasificación de la enfermedad, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento individualizado (Terapias Modificadoras de la enfermedad-TMD) para la toma de decisiones en el manejo de pacientes.

El presente protocolo está elaborado con evidencia clínica luego de una exhaustiva búsqueda de literatura actualizada; con el fin de brindar opciones de manejo terapéutico para profesionales de la neurología, que deberán tomar decisiones individualizadas en el manejo integral de los pacientes con EM.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La Esclerosis Múltiple es el trastorno inflamatorio más común del sistema nervioso central y la principal causa de discapacidad no traumática en el adulto joven; es multifactorial y de manifestaciones variadas de acuerdo con la localización de las lesiones desmielinizantes. <sup>(1)</sup>

El manejo de los pacientes debe de ser individualizado; proveer terapias modificadoras de la enfermedad a través de protocolos de medicina basada en evidencia con el fin de brindar un tratamiento eficaz seguro y de calidad a los pacientes, es fundamental para prevenir la aparición de nuevos brotes y retrasar la discapacidad física y cognitiva.

En estudios de América Central y el Caribe; la prevalencia en Honduras es de 19.8 por cada 100,000 habitantes. <sup>(2)</sup> No contamos con protocolos ni guías que garanticen que los pacientes que padecen dicha enfermedad tengan acceso a las terapias adecuadas, por lo cual es importante protocolizar la atención de dicha enfermedad a nivel nacional.

### 3. OBJETIVOS GENERALES

Establecer el manejo individualizado según fenotipos clínicos en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple

### 4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.1 Definir el tipo de pacientes con diagnóstico de EM para individualizar su tratamiento.
- 4.2 Evaluar la progresión y actividad de la enfermedad para definir su manejo.
- 4.3 Definir los criterios para referir a los pacientes con EM a otras disciplinas para completar su evaluación y manejo posterior.

### 5. ALCANCE

**Usuario:** El presente protocolo va dirigido a especialistas en el área de neurología y/o médicos que tratan enfermedades desmielinizantes que laboran en Sistema de Salud Nacional del segundo nivel de atención.

**Población Diana:** Pacientes adultos con diagnóstico de EM.

**Campo de aplicación:** Establecimiento de Salud Nivel II.

## 6. ACRÓNIMOS

**AAN:** Academia Americana de Neurología

**AST:** Aspartato Aminotransferasa

**ALT:** Alanina Aminotransferasa

**ARR:** Tasas Anual de Recaídas

**BOC:** Bandas Oligoclonales

**CIS:** Síndrome Clínico Aislado (SCA)

**CMSC:** Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple.

**COI:** Conflicto de Intereses

**DME:** Diferencia de Medias Estandarizada

**EA:** Efectos Adversos

**EAG:** Efectos Adversos Graves

**EDSS:** Escala Ampliada del Estado de Discapacidad

**EM:** Esclerosis Múltiple

**EMPP:** Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

**EMRR:** Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente

**EMSP:** Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU

**IM:** Intramuscular

**LMP:** Leuco encefalopatía Multifocal Progresiva

**MCG:** Microgramos

**MP:** Metilprednisolona

**NEDA:** No evidencia de enfermedad activa

**NFL:** Filamentos de Cadena Ligera (Neurofilamentos)

**NARCOMS:** Comité Norteamericano de Investigación sobre la Esclerosis Múltiple

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**RR:** Riesgo Relativo

**REMS:** Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos

**RIS:** Síndrome Radiológicamente Aislado (SRA)

**RM:** Resonancia Magnética

**SB:** Sustancia Blanca

**SC:** subcutánea

**OCT:** Tomografía Óptica Computarizada (TOC)

**TMD:** Terapia Modificadoras de la Enfermedad

## 7. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

**Discapacidad Grave:** Paciente con EDSS  $\geq 6$ .

**Esclerosis Múltiple altamente activa:** Pacientes que alcanzan una discapacidad grave (EDSS  $\geq 6$ ) en los 5-10 primeros años de evolución de la enfermedad.

**Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP):** Se caracteriza por un empeoramiento gradual de la función neurológica desde el inicio sin recaídas o remisiones.

**Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR):** Brotes o recaídas caracterizados por un déficit neurológico nuevo o recurrente seguido por una recuperación completa o parcial.

**Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva (EMSP):** Progresión de la enfermedad por lo menos en seis meses y que no es atribuida a ninguna recaída.

**Falla Terapéutica:** Es la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco.

**Medicamentos Biológicos:** Son medicamentos que pueden estar elaborados de azúcares, proteínas, células vivas, tejidos, o una combinación de estos.

**Medicamento Genérico:** Es un medicamento que basa su autorización en la demostración de bioequivalencias con un medicamento previamente autorizado y para el que ha expirado el periodo de protección de datos.

**Medicamentos Intercambiables:** Es una condición en la cual el medicamento biológico de referencia puede ser sustituido por el medicamento biosimilar o viceversa sin la intervención del prescriptor.

**Recaída o brote:** Se define como un episodio de trastorno neurológico que dura al menos 24 horas, debe ir acompañado por cambios en las mediciones funcionales como el puntaje de EDSS. En ausencia de fiebre y/o proceso infeccioso.

**Síndrome clínico aislado (CIS):** Es la primera manifestación de la EM sin historia previa de síntomas o signos que sugieran un brote.

**Síndrome radiológico aislado (RIS):** Describe a sujetos que presentan de forma incidental lesiones en la sustancia blanca (SB) del sistema nervioso central por resonancia magnética (RM) indicativas de esclerosis múltiple sin que se sospeche clínicamente.

## 8. METODOLOGÍA

Para la elaboración del protocolo se realizó la búsqueda y revisión sistemática de la bibliografía relacionada al tema que consistió en: Revisión de guías internacionales basadas en evidencia, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales publicados. En relación con las guías de práctica clínica basadas en evidencia revisadas, se calificaron con el instrumento AGREE II y se seleccionaron las de mejor puntaje, se consideró un puntaje mayor del 70%, estas fueron las que aparecen en las bibliografías, sirviendo de base para la formulación de este protocolo, el resto de la información sirvió para darle cuerpo al contenido.

La búsqueda de bibliografía se realizó en diferentes bases de datos de la literatura médica: MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Elsevier), así como otras bases de datos consideradas relevantes como la NHS Centre for Reviews and Dissemination, Cochrane Library Plus. Se elaboraron estrategias de búsqueda utilizando los descriptores en salud (DECS o MESH) para cada base de datos y agregando términos para obtener los resultados deseados, se hizo búsqueda por tema, autor y también en sitios conocidos elaboradores de guías como la Sociedad Española de Neurología y otros.

Los términos de búsqueda principalmente utilizados fueron guías clínicas de manejo en Esclerosis Múltiple. Como límites de la búsqueda se fijaron estudios publicados en inglés y español.

### **Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia:**

Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, metaanálisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura según se mencionó arriba. Se tamizaron artículos, escogiéndose para revisión, de los cuales finalmente incluimos en este protocolo.

### **Numero de fuentes documentales utilizadas:**

Guías de práctica clínica (GPC) seleccionadas: se consideraron aquellas guías con enfoque integral sobre la patología, publicadas y difundidas nacional e internacionalmente, guías desarrolladas por grupos de profesionales, asociaciones de especialidades médicas, sociedades científicas, agencias gubernamentales nacionales, instituciones que ofrezcan planes de atención en salud u otras organizaciones de reconocida trayectoria internacional relacionadas con el tema a protocolizar de conformidad con un rigor metodológico.

### **Método de validación:**

Para la validación de este protocolo se realizaron 3 talleres teniendo como participantes profesionales médicos en neurología en Hospital de Especialidades San Felipe, Hospital Escuela Universitario, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Hospital Mario Catarino Rivas.

Se realizó prueba de campo en los siguientes Hospitales: Instituto Hondureño de Seguridad Social, Hospital privado (CEMESA), Hospital Mario Catarino Rivas.

Para el apoyo técnico en la metodología de la elaboración de este protocolo se contó con la participación de personal médico de la Dirección General de Normalización.

Este protocolo, ofrece una revisión actual de términos, así como de la TMD en EM con el fin de estandarizar el manejo en los centros hospitalarios nacionales.

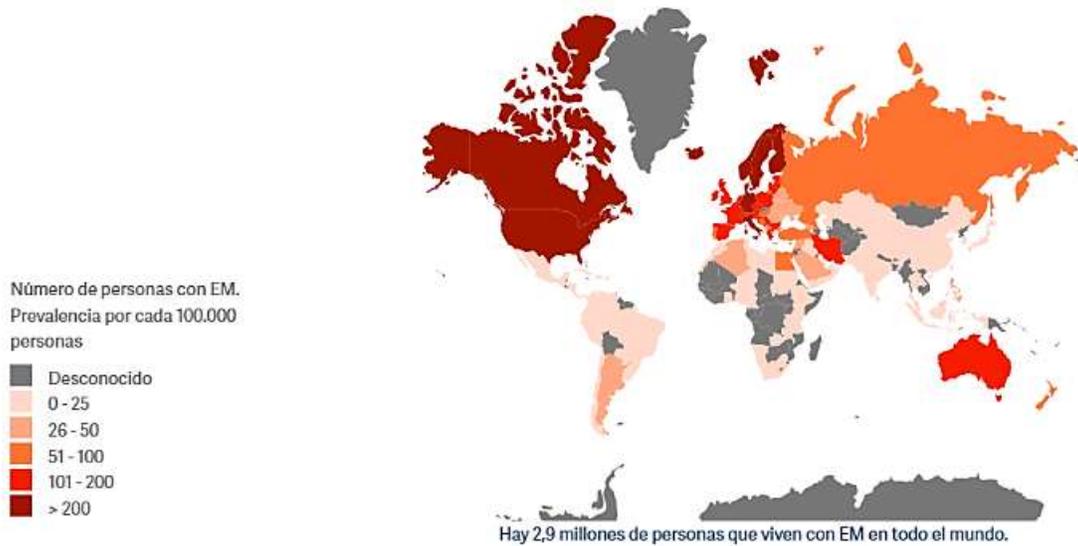
## **9. ASPECTOS GENERALES**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, autoinmune y neurodegenerativa crónica del sistema nervioso central. Es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. (1,2)

Está presente en todo el mundo y es una de las enfermedades neurológicas más comunes entre la población de 20 a 45 años. Los países de mayor prevalencia se encuentran en Norte América, Europa y en nuestra región es cada vez más frecuente.

Actualmente según la OMS se estima que 2.9 millones de personas a nivel mundial padecen Esclerosis Múltiple (figura 1), en comparación a los 2.4 millones reportados en 2013, lo que supone que 1 de cada 3000 personas sufren la enfermedad. (3) En la región centroamericana y el caribe la prevalencia es alrededor de 0.9 a 19.8 por 100,000 habitantes (2) y en algunos países esta cifra se incrementa 1 por cada 300 personas. Globalmente las mujeres tienen el doble de probabilidades de tener EM que los hombres, hallazgo consistente con datos publicados en décadas previas, mientras que la relación mujer hombre llega a 4-1. El sexo y la edad en el momento del diagnóstico siguen siendo similares a los observados en años anteriores. (4-5)

**Figura 1:** Mapa que muestra la variación geográfica en la prevalencia de la EM (EM/OMS 2022).



**Fuente:** Lane J, Ng HS, Poyser C, et al. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 jul; 63:103932.

**Figura 2.** Historia Natural de la Enfermedad



- Recaidas agudas con recuperación completa o parcial; estable entre ellas
- Aproximadamente 85% de los pacientes al inicio de la enfermedad
- Comienza con EMRR, seguida de progresión con o sin recaídas
- Progresión de la enfermedad desde el inicio
- ≈10%–20% de los pacientes al inicio de la enfermedad
- EMPP con enfermedad activa clasificada anteriormente como EM progresiva con recaídas

**Fuente:** Reimpreso de: © The American Academy of Neurology, con permiso de Wolters Kluwer Health. Hartung HP, Meergans M, Tracik F, Ortler S. Interferon-β1b in der Multiple-Sklerose-Therapie. Übersichten. *Nervenarzt* 2013. 84; 679-704. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Uitdehaag BM, de Vos M, and et al. Subcutaneous interferon β-1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(4):285-29

La sintomatología es variada según el territorio anatómico afectado, el pronóstico depende de la severidad de la enfermedad y del inicio temprano del tratamiento. (3)

Estudios realizados han evidenciado relación entre factores ambientales de exposición temprana y el riesgo de desarrollar EM. (3,4) Otros factores son la latitud geográfica, que incluye exposición solar, consumo de sal, obesidad, tabaquismo, la microbiota intestinal y bajos niveles de vitamina D; (2,3) factores ambientales e infecciones por virus (Epstein-Barr-VEB). el Herpes virus humano y los retrovirus endógenos humanos. (4)

Hoy día se sabe que el componente genético de la EM es poligénico, es decir, se encuentran varios genes y cada uno de estos contribuye con un riesgo diferente, habitualmente bajo o moderado, en el desarrollo de la enfermedad. No existe un gen predominante como causa de la enfermedad y el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) es la única región cromosómica que se encuentra presente. En particular los portadores del haplotipo HLA-DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02 tienen un mayor riesgo de desarrollar EM, con un riesgo relativo aproximadamente 3 veces superior al de la población general. (3,4)

### **Cuadro Clínico**

La EM presenta una amplia variedad de síntomas y signos que se clasifican en dos grandes categorías: al comienzo de la enfermedad y durante el transcurso de esta.

#### **Al comienzo de la enfermedad lo más frecuente:**

1. Alteración en la sensibilidad 45% parestesias de los miembros o del tronco, hipoestusias (táctil, térmica, dolorosa) o signo de Romber (dificultad para mantener el equilibrio) (5).
2. Alteración motora (40%), observándose pérdida de fuerza y torpeza en los miembros. Algunos de los signos de esta lesión son parálisis o afectación de los reflejos (5)
3. Disfunciones del tronco cerebral, síntomas menos frecuentes (25%), pueden ser: disartria, diplopía, disfagia, vértigo. Los signos clínicos que se observan son nistagmo (espasmos oculares) y oftalmoplejía (5).
4. Alteraciones visuales por afectación del nervio o quiasma óptico, son también algo característico, aunque algo más infrecuente (20%), producen un escotoma central con pérdida parcial o completa de la agudeza visual, se observa una disminución del reflejo pupilar (5).
5. Afectación del cerebelo (10-20%), que ocasiona disartria cerebelosa e incoordinación motora (ataxia) (5)

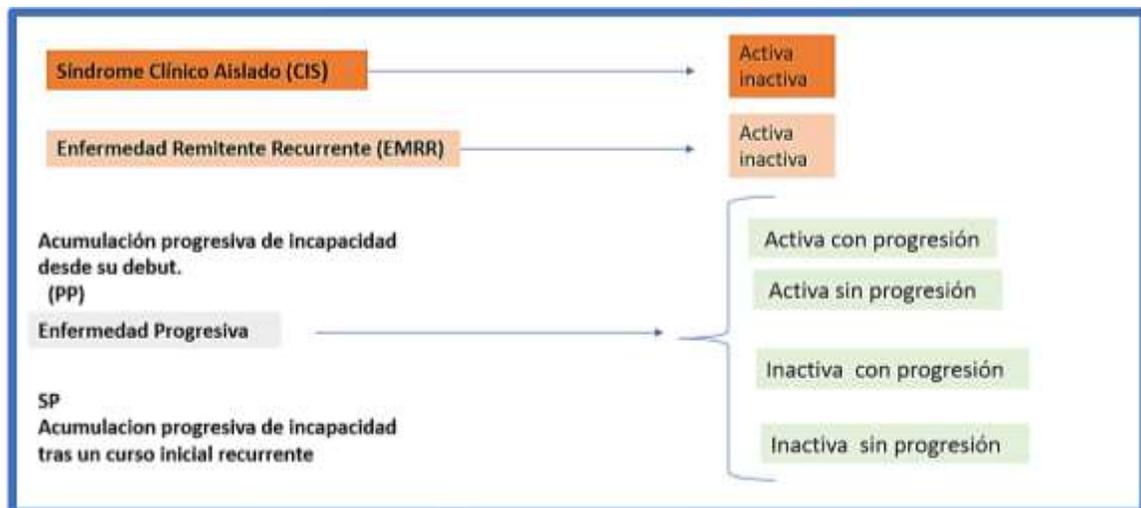
Durante el transcurso de la enfermedad se ven afectados casi todos los sistemas funcionales neurológicos, siendo más comunes las perturbaciones motoras, sensitivas y cerebelosas (90%, 77% y 75% respectivamente), luego les siguen las lesiones en el tronco cerebral, esfinterianas, cognitivas y visuales. (6) Además de estos síntomas y signos hay otras alteraciones clínicas que se presentan con frecuencia en la enfermedad.

1. Fatiga (80%), (5).
2. Espasticidad (60%), (6)
3. Dolor (50%). dolor neuropático central continuo, dolor neuropático central intermitente, dolor musculo esquelético y neuropatía mixta y dolor no neuropático.
4. Depresión (75%), puede tener un efecto negativo en la función cognitiva.
5. Alteraciones esfinterianas (90%), (5).
6. Alteraciones sexuales (70%), disminución de la lubricación vaginal, perdida de la libido, anorgasmia, disfunción eréctil y eyaculatoria (6).
7. Signo de Lhermite (20-40%), Sensación electrizante al flexionar cuello. (5).
8. Fenómeno de Uthoff: (20-30 %), sensibilidad al calor.

### Fenotipos

La EM presenta diferentes fenotipos, por la presencia de actividad inflamatoria, marcada por las recaídas clínicas, el desarrollo de nuevas lesiones en Resonancia Magnética (RM) y por la presencia de progresión de la discapacidad lo que permite la toma de decisión de la terapia individualizada. (7)

**Figura 3.** Clasificación Fenotípica de EM :201



Fuente: R. Dobson, G. Giovannoni. Multiple sclerosis - A review. Eur J

## **Diagnóstico**

Se basa en datos clínicos, estudio de imagen, como ser Resonancia Magnética Cerebral (IRM) más Gadolinio, Bandas Oligoclonales (BOG) en líquido cefalorraquídeo LCR (IgG están presentes en más del 90% de los pacientes con EM), Tomografía de Coherencia óptica (OCT) y Test Cognitivos. (8-9)

## **10. MANEJO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE**

Se debe realizar una evaluación inicial del paciente que incluya la documentación de antecedentes de enfermedades infecciosas, la presencia de infecciones latentes y una revisión de la susceptibilidad a las infecciones prevenibles mediante vacunación. Esta evaluación debería realizarse, idealmente, en el momento del diagnóstico de la EM o tan pronto como sea posible, para minimizar los riesgos asociados con un retraso en el tratamiento o a la necesidad de suspender un tratamiento en curso debido a una complicación infecciosa.

### **Tratamientos aprobados para el manejo de la Esclerosis múltiple:**

#### **1. EMRR ACTIVA:**

- Interferon Beta-1b
- Interferon Beta-1<sup>a</sup>
- Acetato de Glatiramer
- Teriflunomida
- Dimetil Fumarato

#### **2. EMRR MUY ACTIVA:**

- Ocrelizumab
- Cladribina
- Alemtuzumab
- Natalizumab
- Fingolimod
- Ofatumumab

#### **3. EM Secundariamente progresiva:**

- Ocrelizumab
- Siponimod

#### **4. EM Primariamente progresiva:**

- Ocrelizumab

El tratamiento farmacológico de la EM es individualizado y se fundamenta en el abordaje de criterios clínicos como: recaídas o brotes, deterioro cognitivo, progresión de la discapacidad, complementado por estudios de imagen, test neuropsicológicos y bandas en LCR, por ende, la elección de las terapias modificadoras de la enfermedad deberá considerar las condiciones individuales de los pacientes, actividad de la enfermedad y en base a criterios del médico neurólogo. (NO utilizando terapia escalonada)

## 10.1 RECAÍDAS Y BROTES

No está claramente establecido qué tipo de brotes y en qué momento se deben tratar, pero de modo global se recomienda tratar, lo más precozmente posible tras el inicio de los síntomas, aquellos brotes que produzcan alguna discapacidad o que repercutan en la calidad de vida de los pacientes. La sintomatología del brote es expresión de una o varias lesiones inflamatorias de nueva aparición en el parénquima del SNC. El tratamiento farmacológico del brote se fundamenta principalmente en intentar neutralizar el proceso inflamatorio activo mediante la administración precoz de corticoides. En caso de ausencia de respuesta a esteroides se puede recurrir al tratamiento con plasmaféresis (PF). (10)

### 10.1.1 CORTICOIDES

**Lugar:** Consulta ambulatoria o sala de emergencia.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM, bomba de infusión o microgotero.

**Personal que interviene:** Especialista en neurología, personal de enfermería.

**Indicaciones: Recaídas**

Metilprednisolona (MP) de 1 g/día durante 3-5 días por vía intravenosa (IV), diluida en 250cc de suero fisiológico, durante 1-3 horas, en pacientes sin/con FME, seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente. (11)

### 10.1.2 PLASMAFÉRESIS

**Lugar:** Consulta ambulatoria o sala de emergencia de EM.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con esclerosis múltiple, máquina de plasmaféresis (según capacidad instalada de la institución).

**Personal que interviene:** Especialista en neurología, Hematólogo, personal entrenado en plasmaféresis, personal de enfermería.

**Indicaciones:** En brotes graves que no responden a MP vía IV, la opción más efectiva como tratamiento de rescate, se recomienda realizar sesiones de PF, 1 sesión cada 48 h hasta alcanzar un número de 7 a 10; estará condicionado por la propia respuesta clínico-radiológica y factores relacionados con la seguridad, tolerabilidad. (12)

## 10.2 FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

### 10.2.1 INTERFERONES

**Lugar:** Consulta ambulatoria de EM.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM,

Personal que interviene: Especialista en neurología, personal de enfermería.

**Indicaciones:** Se utilizan en EMRR, EMSP, EMPP, CIS. (13-14-15-16)

**Interferón beta 1a:** 30 mcg, im cada semana ó 44 mcg sc tres veces por semana. (13-14)

**Interferón beta 1 b:** 250 mcg sc cada 48 hrs. (15-16)

### 10.2.2 NATALIZUMAB

**Lugar:** Salas de infusión o lugares destinados a esto.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM, bomba de infusión.

**Personal que interviene:** Especialista en neurología, personal de enfermería.

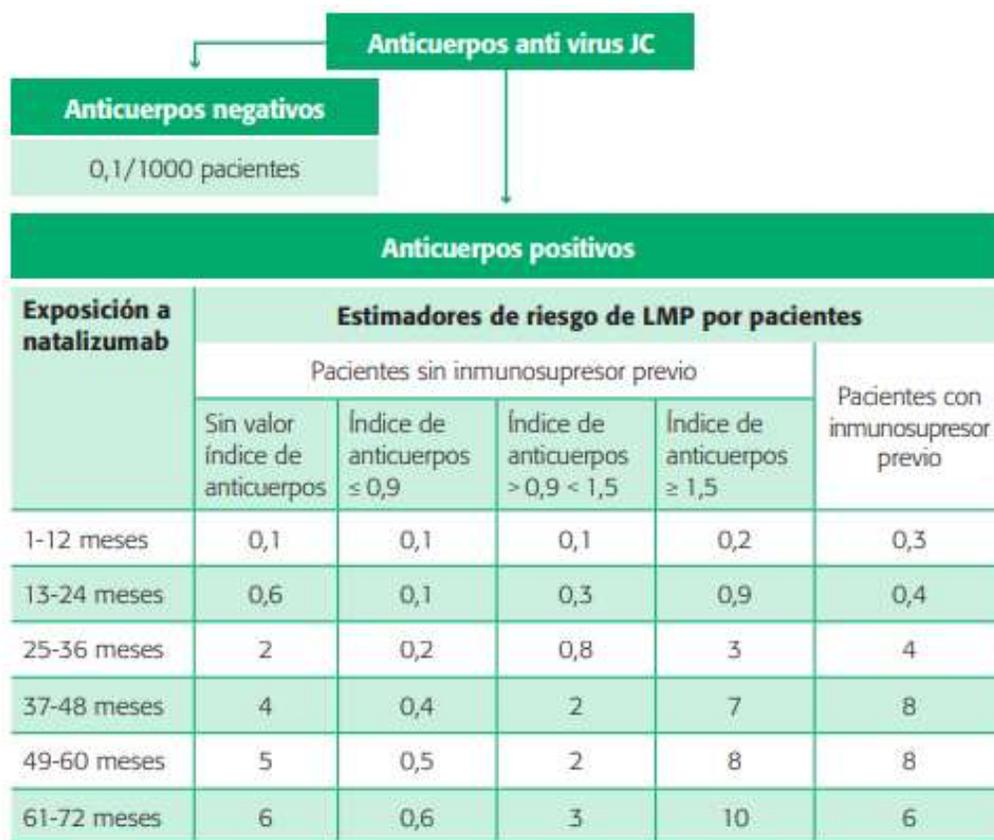
**Indicaciones:** Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente. (17)

**Administración:** mediante perfusión intravenosa o vía subcutánea, a dosis de 300 mg cada 4 semanas.

**Reacciones adversas:** aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis por VHS y VVZ y LMP. (18)

En la actualidad, el riesgo de LMP se puede estratificar de forma individualizada (Figura 4) analizando la presencia de anticuerpos frente al virus JC y teniendo en cuenta que el riesgo se incrementa a partir de los 2 años de tratamiento y en pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor previo. (19).

**FIGURA 4.** Estratificación de riesgo de LMP en pacientes tratados con Natalizumab



Fuente: Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD © 2023, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-19069-82-5

### 10.2.1 CLADRIBINA

**Lugar:** La primera dosis se toma en el consultorio (monitoreo 6 horas) y luego ambulatorio.

**Insumos:** expediente clínico del paciente con EM, electrocardiograma y equipo de primeros auxilios para manejo de paro cardíaco.

Personal que interviene: Especialista en neurología, personal de enfermería.

**Dosis:** En adultos, la dosis recomendada de Fingolimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día. (20)

**Indicaciones:** EMRR muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos. (21-22)

**Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:**

- 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.

- más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

**Monitorizar:** electrocardiograma basal, valoración oftalmológica que se repetirá a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento para evitar, enzimas hepáticas y vacunación frente al VVZ en pacientes cero-negativos. (20-21-22-23).

**Efectos adversos:** Bradicardia, alargamiento del QT, bloqueos auriculoventriculares (AV) y otros factores de riesgo de arritmias, edema de mácula, daño hepático con elevación de transaminasas, cáncer cutáneo (sobre todo basalioma, pero también otros como melanoma) y linfopenias (casi siempre asintomáticas). Si los linfocitos caen por debajo de 200/ $\mu$ l o si se produce un aumento de enzimas hepáticas por encima de 5 veces el valor superior de la normalidad, se suspenderá el fármaco; (20-21) infecciones diseminadas por el VVZ, criptológicas, VPH, LMP.

El Fingolimod está contraindicado en el embarazo y la lactancia. (23)

## 10.2.2 CLADRIBINA

**Lugar:** Consulta externa, monitorización de 6 horas tras la primera dosis

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

Personal que interviene: Médico especialista en Neurología

**Indicaciones:** Ha demostrado su eficacia en EMR y en el tratamiento del primer CIS, RIS. (24).

Antes de la primera toma Se realizará una valoración oftalmológica por edema de mácula (sobre todo en diabéticos y con antecedentes de uveítis, que se repetirá a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento) y vacunación frente al VVZ en pacientes seronegativos, enzimas hepáticas, presión arterial, niveles de linfocitos por el riesgo de linfopenia grave ( $< 0,5 \times 10^9$  células/l), Herpes Zoster, cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y náuseas, electrocardiograma (bradicardia, alargamiento del QT, bloqueos auriculoventriculares (AV) (24).

**Administración:** en dos cursos de tratamiento anuales durante dos años consecutivos. Cada curso se divide en dos ciclos de tratamiento de 4 o 5 días, en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal (3.5mg/kg).

**Tabla No.1:** Dosis de Cladribina por semana de tratamiento y por peso del paciente en cada año de tratamiento.

Intervalo de peso	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Kg	Semana de tratamiento 1
40 a < 50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a < 90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a < 110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

**Tabla No.2:** Comprimidos de Cladribina de 10 mg por día de la semana

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Se evaluó la eficacia y la seguridad de la Cladribina por vía oral en un estudio clínica el cual enlentece la progresión de la discapacidad, reducción de las lesiones activas en la RM magnética (reducción en progresión EDSS confirmada a los 6 meses, reducción de lesiones T1-Gd+ y reducción T2 activo) <sup>(29-30)</sup>

En las mujeres en edad fértil, debe descartarse un embarazo antes del inicio de Cladribina en el año 1 y en el año 2 y evitarlo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. <sup>(31)</sup>

### 10.2.3 TERIFLUNOMIDA

**Lugar:** Ambulatorio.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

**Personal que interviene:** Especialista en neurología y personal de enfermería.

Composición Comprimida por vía oral, cada 24 horas

**Indicaciones:** En adultos con EMRR. La dosis recomendada es de 14 mg una vez al día. (32)

Monitorear antes de inicio: Presión arterial, Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT), Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.

**Reacciones:** El afinamiento del cabello, discreta elevación de las cifras de tensión arterial, náuseas al inicio del tratamiento, neutropenia, reducción de la cifra de linfocitos que sin embargo se suelen mantener en rangos normales.

**Contraindicado:** Embarazo y lactancia.

### 10.2.4 OCRELIZUMAB

**Lugar:** Salas de infusión, farmacia para la preparación de terapias biológicas.

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM, bombas de infusión

Personal que interviene: Especialistas en neurología, personal de enfermería.

**Indicaciones:** CIS, EMRR, RIS, EMSP activa y EMPP temprana (35-39)

**Administración:** Perfusión intravenosa cada 6 meses (la primera dosis se divide en dos perfusiones separadas por 15 días). (35)

**Reacciones adversas:** infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe, disminución de inmunoglobulina M en sangre y reacciones relacionadas con la perfusión. (administrar (esteroides y antihistamínicos) (38-39)

**Eficacia:** en cognición (mejoría significativa en la puntuación de dígitos y símbolos), NEDA y escala EDSS.

### 10.2.5 ACETATO DE GIATIRAMER

**Lugar:** Ambulatorio

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

**Persona que interviene:** Neurólogo

**Indicaciones:** CIS y EMRR (40)

**Administración:** Adultos mayores, embarazo y lactancia dosis de 20 mg/día vía subcutánea o 40 mg subcutáneo 3 días/semana. (41)

**Reacciones adversas:** Reacciones cutáneas locales (eritema, induración, lipodistrofia); reacción sistémica posinyección (enrojecimiento, tirantez torácica, disnea, palpitaciones), no peligrosa y que remite espontáneamente. (42)

### 10.2.6 DIMETILFUMARATO

**Lugar:** Ambulatorio

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

**Persona que interviene:** Neurólogo

**Indicaciones:** adultos con EMRR. (43)

**Administración:** VO 120 mg 1 o 2 veces al día de inicio hasta llegar a 240 mg 2 veces al día.

**Eficacia:** Reducción mantenida en el tiempo del riesgo de brotes y de los marcadores inflamatorios de RM (nuevas lesiones en T2 y lesiones en T1 con captación de Gd). Los efectos del DMF sobre la progresión de la discapacidad son menos claros. (45-47)

**Antes del tratamiento:** Hacer hemograma, bioquímica hepática y función renal (no es recomendable iniciar el tratamiento en pacientes con linfopenia)

**Reacciones adversas:** Rubefacción y de reacciones gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal), linfopenia y hepatotoxicidad. (48) La LMP es una complicación potencialmente mortal del tratamiento con DMF. La incidencia es baja y se estima en 1 por 100 000 pacientes-año. Los principales factores de riesgo de LMP en pacientes tratados con DMF son la edad y la linfopenia grave persistente.

**Contraindicado:** precaución embarazo y no dar en la lactancia

**Importante:** Suspender el tratamiento en aquellos pacientes con linfopenia grave (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$ ) y persistente durante más de 6 meses. En pacientes con linfopenia moderada (recuento de linfocitos mayor o igual a  $0,5 \times 10^9/l$  e inferior a  $0,8 \times 10^9/l$ ), reconsiderar los beneficios que aporta el tratamiento frente al potencial riesgo de aparición de LMP. En pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del LIN, se recomienda intensificar el control y considerar la existencia de factores adicionales (Duración del tratamiento 1-5 años, Descensos importantes en los linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+.)

### 10.2.7 ALEMTUZUMAB

**Lugar:** Área de infusión

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

Persona que interviene: Neurólogo o personal de enfermería

**Indicaciones:** pacientes con formas muy activas de EMRR (2 o más brotes incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con Gd en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2) (49-50)

Reacciones adversas alteraciones cutáneas (erupción cutánea, urticaria, prurito), del SNC (cefalea, recaída de EM, parestesia) e infecciones (nasofaringitis, infecciones urinarias y respiratorias), alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías autoinmunes e infecciones, (51) cardiovascular (hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica) y otras mediadas inmunológicamente (hepatitis autoinmune, linfocitosis hemofagocítica), alguna de ellas con posible fatal desenlace. (50)

**Contraindicado:** Precaución embarazo y no dar en la lactancia

### 10.2.8 OFATUMUMAB

**Lugar:** Ambulatorio

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

**Persona que interviene:** Neurólogo

**Administración:** Subcutánea, cada 4 semanas (la administración se repite a las semanas 0, 1 y 2, para continuar luego en la semana 4 y así posteriormente) (52)

**Indicaciones:** Adultos con EMR activa

**Eficacia:** Disminución de los brotes, de la progresión de la discapacidad, así como de aparición de lesiones nuevas, aunque no de desarrollo de atrofia cerebral. (53)

**Antes de administrar:** Revisar el estado serológico (vacunación y antecedentes de hepatitis)

Reacciones adversas Infecciones, reacciones sistémicas y cutáneas relacionadas con la infección, así como las anomalías analíticas explicables por su modo de acción (disminución de inmunoglobulinas y alteraciones hematológicas). (54)

**Contraindicado:** Precaución embarazo se puede dar en la lactancia.

### 10.2.9 SIPONIMOD

**Lugar:** Ambulatorio

**Insumos:** Expediente clínico del paciente con EM

Persona que interviene: Neurólogo

**Administración:** 2 mg/día por vía oral, una vez al día, por la mañana y con o sin comida. Si se omite una dosis durante los primeros 6 días o  $\geq 4$  dosis consecutivas. (55)

**Indicaciones:** EMSP (54)

**Antes de administrar:** Es necesario realizar un genotipado del citocromo CYP2C9 para determinar el estado metabolizador de los pacientes así Se recomienda realizar un examen dermatológico al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses. Durante el tratamiento con siponimod y hasta 4 semanas después de haberlo interrumpido se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados, ya que pueden conllevar un riesgo de infección. (54)

**Reacciones adversas:** virus herpes zóster, cefalea, hipertensión, náuseas, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, bradicardia, elevación de enzimas hepáticas, edema macular, bloqueo AV de segundo grado, bradicardia, mareo, melanoma maligno y edema periférico. (54)

**Contraindicado:** embarazo, lactancia, edad fértil, síndrome de inmunodeficiencia, antecedentes de LMP o de meningitis criptocócica, procesos cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), algunos procesos cardiológicos graves, antecedentes de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo (55)

### 10.2.10 RITUXIMAB (USO EN ESCLEROSIS LEVE)

**Lugar:** Sala de infusión, farmacia para la preparación de las terapias.

**Insumos:** Expedienté clínico del paciente con EM, bomba de infusión.

**Personal que interviene:** Médico especialista en neurología y personal de enfermería capacitado en la aplicación de terapias.

**Indicaciones:** en esclerosis leve

**Administración:** administración intravenosa, de acuerdo con los criterios médicos del neurólogo prescriptor. 2 infusiones de 1,000mg separado por 15 días para cada curso de tratamiento y los retratamientos cada 6 meses.

**Mecanismo:** Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante que actúa de forma selectiva sobre los linfocitos B que expresan CD20 para el manejo de la reducción de la tasa anual de recaídas.

**Reacciones adversas:** Infecciones de las vías respiratorias, nasofaringitis, gripe, disminución de la inmunoglobulina M en Sangre. Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas, bajo número de glóbulos rojos.

## 11. FALLA TERAPEUTICA

**Se debe de considerar falla terapéutica:**

Evaluar la actividad de la enfermedad:

1. **Recaídas:** mayor o igual a una en el primer año.
2. **Progresión:** T25FWT (marcha de 7.5 mts) si a los 6 o 12 meses aumenta en tiempo mayor o igual al 20%. Por medio del SDTMT (digito símbolo) con empeoramiento de 4 puntos.

**De utilizarse el EDSS se considera progresión:**

- Si es mayor o igual a 1 pt (si el EDSS basal es menor a 5.5 pts).
  - Si es mayor o igual a 0.5 (si el EDSS basal es mayor a 5.5 pts).
3. **Resonancia:** mayor de 2 lesiones activas en el primer año
    - Tratamiento de base: de primera línea/plataforma o tratamiento de segunda línea.
    - Tiempo de inicio de tratamiento: el intervalo usual promedio recomendado es de una espera entre 6 y 12 meses.
    - Brote vs Pseudobrote

**Se debe de considerar, además:**

- Se debe considerar un cambio TME en caso de recaídas relevantes para la discapacidad, progresión rápida de la discapacidad o efectos secundarios graves (seguridad, tolerabilidad).<sup>4</sup>
- El cambio de un TME para un curso de enfermedad leve/moderado a una TME de alta eficacia en un curso activo de la enfermedad debe hacerse si hay  $\geq 1$  recaída relevante, o  $\geq 2-3$  nuevos o agrandados MRI-lesiones confirmadas, o un aumento de la discapacidad  $\geq 0.5-1$  punto EDSS (confirmado después de 3 a 6 meses) dentro de 1 año.<sup>4</sup>
- Un cambio de TME dentro de la misma eficacia rango puede ser apropiado en caso de lado efectos (tolerabilidad, seguridad) o enfermedad menor actividad.<sup>4</sup>
- Pacientes con EM en TME para formas leve/moderado y con clínica y signos radiológicos que indican mala respuesta al presente tratamiento debe cambiar a una TME de alta eficiencia sin demora.<sup>4</sup>
- Se debe de cambiar de segunda o tercera línea si hay progresión o recaída con secuela.
- En pacientes con discapacidad invisible y con alta carga, considerar una falla terapéutica.

## **12. ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y EMBARAZO**

La EM se diagnostica mayoritariamente en edad fértil y en tres mujeres por cada hombre. Un porcentaje importante de personas con EM expresan su deseo genésico tras el inicio de la enfermedad.

### **PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y FERTILIDAD EN EM**

Los neurólogos hemos de planificar, junto a las personas con EM, el mejor momento para cumplir su deseo genésico. Para ello, es preciso informar, tanto a hombres como a mujeres, acerca de todos los aspectos relacionados con la planificación familiar (1-4). No existen datos concluyentes que indiquen que la EM afecta a la fertilidad. Se ha descrito un menor número de hijos en series de pacientes con EM, pero se cree sobre todo debido a una menor decisión reproductiva. Se ha observado un menor uso de técnicas de reproducción asistida en pacientes con EM respecto a la población general. (5) El uso de estas técnicas se ha asociado a un aumento de la tasa de brotes tras el procedimiento.

**EMBARAZO Y PARTO EN EM:** El riesgo de padecer EM en la descendencia de las personas con EM está ligeramente aumentado respecto a la población general. Sin embargo, la EM no provoca efectos negativos sobre el embarazo, no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas ni de abortos y tampoco hay mayor riesgo en el momento del parto. No existe contraindicación para el uso de anestesia epidural o general en el parto. (6)

**EMBARAZO Y POSPARTO EN EM:** Es bien conocido el efecto protector del embarazo en la ocurrencia de brotes, debido a los cambios hormonales producidos, con un aumento posterior en los primeros meses tras el parto. Los brotes en el año previo al embarazo o durante el embarazo aumentan el riesgo de brotes en el posparto. Por ello, es aconsejable que el embarazo se produzca tras una etapa de estabilidad de la enfermedad. Sin embargo, estos cambios en la tasa de brotes, aunque influyen en la discapacidad a corto y medio plazo, no se ha demostrado que incidan en la discapacidad a largo plazo. El mayor riesgo de brotes se ha observado en pacientes tratados con tratamientos modificadores de la enfermedad de alta eficacia con periodos de lavado prolongados antes del embarazo. La lactancia se ha asociado con una reducción del riesgo de brotes en el posparto. (5)

**TRATAMIENTOS DE LA EM DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** En el momento actual, en general se desaconseja el uso de fármacos modificadores de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia. No obstante, recientemente se han flexibilizado las fichas técnicas de algunos de estos fármacos, permitiendo su utilización durante el embarazo a criterio clínico. El interferón beta puede ser utilizado actualmente durante la lactancia. Los brotes pueden tratarse con metilprednisolona en caso de ser necesario, aunque cabe tener en cuenta que los corticoides no están exentos de riesgos durante el embarazo. (6)

### 13. HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD

Figura5 Escala de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS)



Fuente: modificado de Int. J. Mol. Sci. 2012, 13(10), 12665-12709; <https://doi.org/10.3390/ijms131012665>

**Figura 6** Componente funcional de la esclerosis múltiple



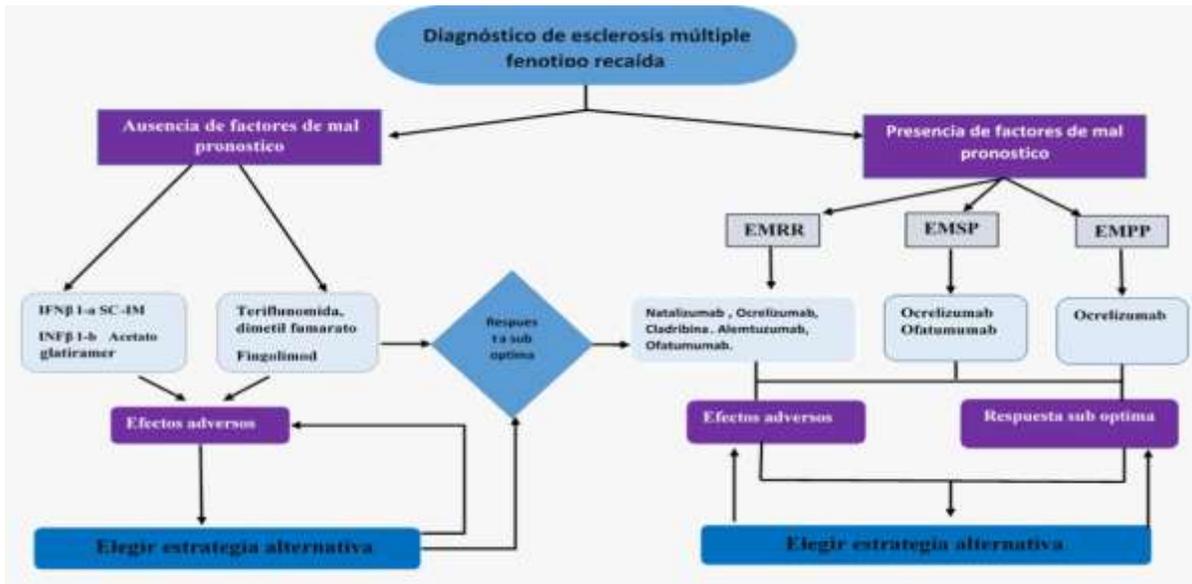
Fuente: Modificado de National Multiple Sclerosis Society.

[http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC\\_Manual\\_and\\_forms.pdf](http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_forms.pdf)

## PIRA

(Mide el volumen de discapacidad relacionado con la actividad de la enfermedad) tres medidas de discapacidad física: progresión confirmada de la discapacidad, velocidad de la marcha. Función de las extremidades.

**Algoritmo 1** Diagnóstico y tratamiento en Esclerosis múltiple



Fuente: Dalia Rotstein y Xavier Montalvan en Nature Reviews Neurology 15, 287-300 (2019): Adaptado.

**Cuadro No.1:** Fármacos aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Nombre	Tipo EM	Mecanismo de acción	Vía de administración	Dosis	Frecuencia	R. Adversos	Seguimiento
Interferones (beta-1b, beta-1 <sup>a</sup> )	EMRR EMSP EMPP CIS.	No bien conocido	Inyectable (subcutáneo o intramuscular)	30mg 44mcg	Semanal y días alternos	Síntomas gripales, alteraciones hepáticas	Valoración clínica regular IRM ( 1 año)
Natalizumab	EMRR muy activa	Bloquean la entrada de linfocitos al SNC	Inyectable intravenoso	300mcg	Mensual	Reacciones a la infusión, Efecto adverso poco frecuente (≥1/1.000 a 1/100): LMP	Valoración clínica regular. Títulos de virus JC periódico. IRM periódica (1 año)
fingolimod	EMRR muy activa CIS	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	0.5 mg	Diario	Bradycardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula, LMP	Valoración clínica regular, ECG anual, fondo de ojo anual. Vacunaciones. IRM periódica
Cladribina	EMRR muy activa RIS	Interfiere en la síntesis de ADN linfocitario	Oral	3,5 mg por kg de peso	8-10 días primer año. 8-10 días el segundo año.	Cefalea, reducción del recuento de linfocitos y otras células sanguíneas	Valoración clínica regular, vacunaciones, estudio de tuberculosis. IRM ( 1 año)
Teriflunomida	EMRR	Inhibe la síntesis celular	Oral	14 mg	Diario	Diarrea, alopecia, hepatotoxicidad, hipertensión	Valoración clínica regular IRM ( 1 año)
Ocrelizumab	CIS, EMRR, RIS, EMSP activa y EMPP	Elimina los linfocitos CD20+	Intravenoso	600mg	Cada 6 meses	Reacciones a la infusión. Infecciones	Valoración clínica regular Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica
Acetato de Glatiramer	EMRR CIS	No bien conocido	Inyectable	20 a 40 mcg	Diario o días alternos	Reacciones a la inyección	Valoración clínica regular IRM ( 1 año)
Dimetilfumarato	EMRR	Modula la respuesta inmune	Oral	240mg	1 cada 12 horas	Flushing, dolor abdominal, linfopenia. Efecto adverso de frecuencia no conocida: LMP	Valoración clínica regular IRM ( 1 año)
Alentuzumab	EMRR	Elimina los linfocitos TCD4	Inyectable	12mg	5 días y 3 días al año	Reacciones a la infusión, infecciones, autoinmunidad, alteraciones tiroideas, nefropatía, trombopenia autoinmune	Seguimiento mensual durante los 4 años posteriores. Vacunaciones. Descartar tuberculosis. IRM (1 año)
Ofatumumab	EMRR	Elimina los linfocitos CD20+	Subcutáneo	20mg	Dosis iniciales de 20 mg semana 0,1,2 Posteriormente mensual	Reacciones en lugar de inyección. Infección respiratoria leve o infección urinaria	Valoración clínica regular. Vacunaciones previas. Descartar tuberculosis. RM periódica
Siponimod	EMSP	“Retiene” a los linfocitos en los ganglios linfáticos	Oral	2mg	Diario	Bradycardia, reactivación de VVZ, linfopenia, edema de mácula	Previo al inicio genotipo CYP2C9. Valoración clínica y IRM (1 año) Vacunaciones

**Cuadro No.2:** Criterios de McDonald 2017 para la demostración de diseminación en tiempo y espacio mediante estudios paraclínicos

Demostración de DIS	Demostración de DIT
Presencia de $\geq 1$ lesión en secuencias T2 en $\geq 2$ de las siguientes áreas <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cortico - yuxtacortical</li> <li>• Periventricular</li> <li>• Infratentorial</li> <li>• Medula espinal</li> </ul>	Presencia simultanea de lesiones con y sin realce tras la administración de Gd en una misma RM Aparición de al menos 1 nueva lesión (con o sin realce Gd) en una RM de seguimiento realizada en cualquier momento después de una RM previa
	Criterio alternativo para la demostración de DIT: Presencia de BOC <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Todas las lesiones (sintomáticas o asintomáticas) se tienen en cuenta para demostrar la presencia de DIS. <sup>b</sup> Este criterio puede utilizarse como alternativa a la demostración de DIT en pacientes que hayan presentado un SCA típico y cumplan criterios de DIS <sup>2</sup>.

BOC: bandas oligoclonales. SCA: síndrome clínico aislado. DIS diseminación en espacio. DIT: diseminación en tiempo. Gd: gadolinio. RM: resonancia magnética.

## 14. CONCLUSIONES

El incremento de la eficacia de los nuevos medicamentos FME nos hace plantearnos objetivos terapéuticos cada vez más ambiciosos. El objetivo NEDA surgió con el primer medicamento de alta eficacia. (56) El NEDA incluye al menos 3 variables: no brotes, no actividad en la RM, y no progresión de la discapacidad; pero se podrían añadir otras como la atrofia cerebral, cadenas ligeras de los neurofilamentos en suero, etc. Hoy en día sabemos que el NEDA solo puede alcanzarse durante un tiempo limitado, habida cuenta de que ningún FME cura la EM. Por ello se ha desarrollado el concepto minimal evidence of disease activity (MEDA) como un objetivo más factible. (56) Sin embargo, la definición de MEDA no está consensuada. Por ello, la definición de fracaso terapéutico, que implica el cambio de FME, sigue siendo una cuestión basada en consensos de expertos y está en continua evolución, afortunadamente con planteamientos cada vez más ambiciosos. En ocasiones el fracaso terapéutico es obvio y, sin embargo, muchos neurólogos tienen una resistencia no justificada al cambio de FME, es la denominada inercia terapéutica, que obviamente debe evitarse para no perjudicar al paciente.

Está demostrado que los FME deben iniciarse lo antes posible, dado que demorarlos solo implica una pérdida irrecuperable del cerebro del paciente y una reducción de su esperanza de vida. (57) Hasta la fecha, el primer tratamiento que se utilizaba, en base a las limitaciones normativas, era un FME-m, salvo si la evolución inicial era agresiva. (58) En la actualidad, sabemos que el inicio temprano con un FME-a cuando hay factores de mal pronóstico, se asocia con una mejoría considerable del pronóstico. La estrategia más habitual con relación a los cambios es la del “escalado terapéutico”, en la que se cambia de un FME-m a un FME-a, cuando el primero obtiene una respuesta subóptima. Sin embargo, los FME que producen cambios duraderos en el sistema inmunológico ofrecen la oportunidad de una estrategia de inducción terapéutica, utilizándolos en primer lugar seguidos, cuando es necesario, de otro FME; esta estrategia está todavía poco desarrollada. (57) El tratamiento de la EM es indefinido; dado que la supresión del FME condiciona en muchos casos un deterioro neurológico, incluso en pacientes con edad avanzada y estabilidad clínica durante los años previos. ELECCIÓN DEL FME Para la elección de un determinado FME en un paciente concreto se deben tener en consideración los atributos del medicamento, la evolución y situación clínica de la EM, planificación familiar y las comorbilidades. Las circunstancias y preferencias personales del paciente también deben ser inexcusablemente incluidas en la elección del FME. (58)

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. D. Lublin, S.C. Reingold, J.A. Cohen, G.R. Cutter, P.S. Sensen, A.J. Thompson, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.*, 83 (2014), pp. 278-286.
2. Central America and Caribbean Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis and Therapeutic Attitudes Facing the COVID -19 Pandemic. Alejandro Diaz, et al. *CMRO* 03(09),637-648(2020).
3. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 Mar;7(3):268–77.
4. [Number of people with MS | Atlas of MS 2023](#)
5. Esclerosis Múltiple España [Internet]. Madrid [actualizado 13 octubre 2011]. Fatiga y esclerosis múltiple. Disponible en: [www.esclerosismultiple.com](http://www.esclerosismultiple.com)
6. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. *Medicine.* 2015; 11(77): 4610-4621.
7. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD © 2023, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-19069-82-5
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 feb;17(2):162-73.
9. Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: A large multicenter study. *Mult Scler.* 2020 jul;26(8):912-23.
10. Nos C, Sastre-Garriga J, Borràs C, et al. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004 Aug;10(4):413-6
11. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler.* 2014 May;20(6):717-25.
12. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolok MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 May 25;9(5):1597.
13. No authors listed. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998 nov 7;352(9139):1498-504. Erratum in: *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):678.
14. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):898-904.
15. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006 oct 10;67(7):1242-9

16. Goodkin D. The North American study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2000; 53:2352.
17. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1870-80.
18. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Tysabri (Natalizumab) [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_es.pdf).
19. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Mar 29; 12:1756286419837809.
20. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 feb 4;362(5):387-401.
21. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, 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 jun;13(6):545-56. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 jun;13(6):536.
22. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 feb 4;362(5):402-15.
23. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al.; INFORMS study investigators. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1075-84. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):254.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Mavenclad [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT\\_1171212001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf).
25. Wiendl H. Cladribine - an old newcomer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol*. 2017 oct;13(10):573-4.
26. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 jun 5;4(4): e360.
27. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 oct;14(4):874-87.
28. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011 Jan-Feb;34(1):28-35
29. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al.; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in

- patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):257-67.
30. Brochet B, Hupperts R, Langdon D, et al. Treatment satisfaction, safety, and tolerability of cladribine tablets in patients with highly active relapsing multiple sclerosis: CLARIFY-MS study 6-month interim analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Jan; 57:103385.
  31. De Stefano N, Barkhof F, Montalban X, et al.; MAGNIFY-MS Study Group. Early Reduction of MRI Activity During 6 Months of Treatment With Cladribine Tablets for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jun 14;9(4): e1187.
  32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Aubagio [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113838002/FT\\_113838002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113838002/FT_113838002.pdf)
  33. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
  34. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al.; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):247-56.
  35. Giovannoni G. Long-term reduction of relapse rate and confirmed disability progression after 7.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in the OPERA OLE. Poster 723. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
  36. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al.; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209-20.
  37. Wolinski JS. Sustained reduction in 48-week confirmed disability progression in patients with PPMS treated with ocrelizumab in the ORATORIO OLE: 8-year follow-up. Poster 158. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
  38. Hauser S. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. Poster 724. 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ectrims-congress.eu/2021/programme/scientific-programme.html>
  39. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Oct 19;97(16): e1546-59.

40. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al.; PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 oct 31;374(9700):1503-11. Erratum in: *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1436.
41. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3):342-50.
42. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al.; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 jun;73(6):705-13.
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Tecfidera [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113837001/FT\\_113837001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113837001/FT_113837001.html)
44. Longbrake EE, Mao-Draayer Y, Cascione M, et al. Dimethyl fumarate treatment shifts the immune environment toward an anti-inflammatory cell profile while maintaining protective humoral immunity. *Mult Scler*. 2021 May;27(6):883-94.
45. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(5):801-16.
46. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD011076.
47. Tintoré M, Sastre-Garriga J. Multiple sclerosis: Dimethyl fumarate is coming of age. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):436-7.
48. Sabin J, Urriaga S, Pilo B, et al.; DMF Study Group. Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2362-71
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Lemtrada [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT\\_112869001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html)
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Lemtrada (alemtuzumab): restricción de su indicación. Adición de nuevas contraindicaciones y medidas de minimización de riesgos [Internet]. <https://sinaem.aemps.es/cartasFarmacovigilanciaDoc/2020/DHPC-Lemtrada-ene2020.pdf>.
51. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 Jan 25: S0213-4853(19)30146-X.
52. orensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014 feb 18;82(7):573-81.

53. Zhang B. Ofatumumab. *MAbs*. 2009 jul-Aug;1(4):326-31.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha técnica Mayzent [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT\\_1191414003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT_1191414003.html)
55. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al.; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-73. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170.
56. Chalmer TA, Baggesen LM, Nørgaard M, et al.; Danish Multiple Sclerosis Group. Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1262-e110.
57. Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-48.
58. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300

## Equipo elaborador

1. Dra. Adda Vanessa Sirias Baca, Hospital General San Felipe.
2. Dra. Nicia Eunice Ramírez S, Hospital Mario Catarino Rivas.
3. Dr. Fabricio Rene Diaz, Instituto Hondureño Seguro Social, Tegucigalpa.
4. Dr. Maynor Arias, Instituto Hondureño Seguro Social, San Pedro Sula.
5. Dr. Harlis Josué Estrada, Hospital Escuela.

## Equipo Revisión y Validación

6. Dr. Miguel Ángel Cárdenas, Instituto Hondureño de Seguridad Social.
7. Dr. Arnold Rene Thompson Cerna, Hospital Mario Catarino Rivas.
8. Dr. Ramon Arturo Bueso, instituto Hondureño Seguridad Social
9. Dra. Fanny Vanessa Herrera Rodríguez, Cemesa.
10. Dr. Allan Alcides Álvarez Corrales, UNAH -VS

## Equipo de conducción Técnica

11. Dr. Adonis Andonie, Técnico Normativo DAP.
12. Dra. Gabriela Barahona, Técnico Normativo DAP.

