

GUIA NACIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Avalada por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas

NATIONAL GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

Endorsed by the Costa Rican Neurological Sciences Association

Juan A. Valverde Espinoza¹, Roberto Vargas Howell², Alexander Parajeles Vindas³, Huberth Fernández Morales⁴, Kenneth Carazo Céspedes⁵, Luis G. Rosales Bravo⁶, Ricardo Sánchez Pacheco⁷, Mónica Garro Zúñiga⁸, Priscilla Monterrey Álvarez⁹, Ana L. Vives Rodríguez¹⁰, Freddy Henríquez Varela¹¹, Randall Pérez Rojas¹², Lionel García Chinchilla¹³ y Enrique Hernández Vargas¹⁴.
Grupo Costarricense de Consenso Nacional para el Manejo de la Esclerosis Múltiple.

Introducción

La presente Guía Nacional para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple surge por la necesidad de dar a conocer el manejo actual de la esclerosis múltiple (EM), de una forma organizada y adaptada a la realidad del medio costarricense.

La EM representa la enfermedad neurológica más discapacitante de los adultos jóvenes a nivel mundial, si se excluyen las causas traumáticas. En Costa Rica, de acuerdo con registros de los servicios de neurología de los hospitales de la seguridad social, para mediados del año 2015, se estaba llevando el control y tratamiento de casi 400 pacientes con EM, para una prevalencia nacional calculada de 8 casos por cada 100 000 habitantes.

Con el advenimiento de múltiples terapias nuevas, con alta evidencia clínica de eficacia y seguridad, mecanismos de acción y rutas de administración diferentes, así como programas específicos de vigilancia de riesgos, se ha vuelto una necesidad llegar a un consenso nacional para homogenizar el acceso y la escogencia de los tratamientos de la forma más adecuada, individualizando la situación de cada paciente con EM.

Debido a la falta de apertura de las instituciones

Introduction

This National Guideline for the Treatment of Multiple Sclerosis arises from the need to publicize the current management of multiple sclerosis (MS), in an organized manner and adapted to the reality of the Costa Rican health situation.

MS represents the most disabling neurological disease in young adults worldwide, if traumatic injuries are excluded. In Costa Rica, according to the registries of the neurological services in hospitals of the social security, around 400 patients with MS were under medical control by mid-2015. The calculated prevalence of the disease in the country is 8 cases per 100 000 inhabitants.

With the advent of many new therapies, with high clinical evidence of efficacy and security, different routes of administration and mechanisms of action, and with specific programs for risk surveillance, it has become very necessary to get a national consensus to rule and homogenize the access and choosing of the correct treatment for each patient, individualizing the situation of everyone with MS.

Due to the lack of aperture of the national institutions that lead the health sector for modernizing the management of MS, in spite of specialized

1. Médico Asistente Especialista en Neurología y Medicina Interna, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago.
2. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José.
3. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital San Juan de Dios, San José.
4. Médico Asistente Especialista en Neurología. Jefe de la Sección de Neurociencias. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José. Coordinador del Posgrado de Neurología de la Universidad de Costa Rica.
5. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital San Juan de Dios, San José.
6. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital México, San José.
7. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José.
8. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital San Juan de Dios, San José.
9. Médico Asistente Especialista en

Neurología. Hospital San Rafael, Alajuela.

10. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago.

11. Médico Asistente Especialista en Neurología y Medicina Interna. Jefe de Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios, San José.

12. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San José.

13. Médico Asistente Especialista en Neurología. Hospital Dr. Fernando Escalante Pradilla, Pérez Zeledón, San José.

14. Médico Asistente Especialista en Neurología y Medicina Interna. Ex Jefe del Servicio de Neurología del Hospital México. Profesor de la Cátedra de Neurología de la Universidad de Costa Rica. San José.

Correspondencia:
neuromedica.cr@gmail.com

nacionales que dirigen el sector salud para adoptar conceptos modernos en el manejo de la EM, a pesar del criterio especializado del cuerpo neurológico local, es que la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas ha dado el visto bueno para que un grupo de neurólogos asociados, procedentes de múltiples centros hospitalarios nacionales, con amplia experiencia acumulada en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EM, procediesen a la elaboración de este documento.

La Guía, lejos de imponer criterios antojadizos, ofrece una revisión de la evidencia actual del manejo inmunomodulador de la EM, se inspira en mucha literatura y otras guías internacionales originadas por grupos y autores de altísimo nivel especializados en EM y las adapta a las condiciones y posibilidades de los centros hospitalarios nacionales. El tratamiento sintomático de la enfermedad está fuera del objetivo de esta Guía y será tratado en una revisión futura.

Para todo efecto de tratamiento, se parte del supuesto que el diagnóstico de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones, ha sido revisado de acuerdo con los criterios prevalentes a la fecha, es decir, los criterios de McDonald de 2010.¹

criteria of the local neurological board, the Costa Rican Neurological Sciences Association has given approval to a large group of associated neurologists, from different health centers in the country, with wide experience in the field of MS, to create this Guideline.

This document, far from imposing capricious criteria, provides an updated review of current evidence for immune-modulating management of MS. It is inspired in a lot of literature and in international guidelines originated from experts with a high academic and scientific level, who lead the global knowledge in MS. Then, the Guideline becomes adapted to the conditions and possibilities of the health centers in the country. Symptomatic treatment is out of the scope of this document and there will be another paper for this topic.

For the whole length of the Guideline, it is assumed that the diagnosis of MS is correct, according to the McDonald criteria, revised in 2010.¹

Primera Parte: Manejo del Brote (Ataque o Recaída) de EM

Definición de Brote

Un brote (ataque o recaída) de EM se define como un evento reportado por el paciente u observado objetivamente por el explorador, que es típicamente causado por desmielinización aguda inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC), de curso actual o por historia clínica, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección.¹

Estos eventos deberían ser documentado por una exploración neurológica concurrente, pero algunos eventos históricos con síntomas y evolución característica de esclerosis múltiple (EM), pero para los cuales no hay hallazgos neurológicos objetivos documentados, pueden proveer evidencia razonable de un evento previo desmielinizante.¹

Los reportes de síntomas paroxísticos (actuales o históricos) podrían, sin embargo, corresponder a brotes desmielinizantes cuando su duración no sea menor a 24 horas. Para confirmar el diagnóstico de EM, al menos 1 ataque debe ser corroborado con hallazgos neurológicos en el examen físico, estudios paraclínicos o resonancia magnética del SNC.¹

Ejemplos clásicos de brotes son la neuritis óptica retrobulbar, los síndromes medulares parciales y las lesiones de tallo cerebral o cerebelo, en personas entre los 20 y 40 años, predominantemente en mujeres.

Manejo del Brote

Se recomienda tratamiento de los brotes de EM cuando estos producen signos de discapacidad física o cognitiva, con trastornos funcionales objetivos en el examen clínico neurológico, por ejemplo, trastornos visuales, motores, de la marcha, esfinterianos. Los brotes sensitivos discretos no necesariamente requieren tratamiento agudo, pero en muchas ocasiones sí requieren tratamiento sintomático.²

Aproximadamente un 50% de los pacientes con un brote aumentarán su medida de discapacidad en al menos 0.5 puntos en la escala EDSS, por lo que es coherente aplicar el tratamiento de los mismos de forma temprana.³

Glucocorticoides

El esquema de tratamiento más utilizado en el brote agudo es la metilprednisolona en pulsos intravenosos (IV) de 500 a 1000 mg por día, durante 3 a 5 días de duración. La definición de la dosis y la duración del medicamento depende de la severidad clínica del brote.⁴

El uso de esteroides orales posterior a la aplicación de los pulsos de metilprednisolona IV es controversial. No se han diseñado estudios que demuestren un mayor beneficio en utilizar este esquema de titulación a la baja o dejar sólo los pulsos IV.⁵⁻⁹

Tampoco se ha visto una diferencia significativa cuando se compara la metilprednisolona IV y la oral, en cuanto a su eficacia clínica. En un estudio en varios centros franceses, se llegó a la conclusión de que la metilprednisolona oral no es inferior a la IV, cuando se compararon las dosis de 1 gramo por ambas vías, aplicadas por 3 días. El punto de final de comparación fue la mejoría en más de un punto en la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS). No obstante, el grupo que utilizó la metilprednisolona oral presentó más insomnio.¹⁰

Lo que sí está claro, es que el uso de esteroides IV en el brote de EM disminuye la discapacidad (medida con la escala EDSS) en las primeras 4 semanas del evento; además, disminuye el riesgo de empeorar el cuadro clínico. Todo lo anterior, cuando se le comparó contra placebo.⁶⁻⁹

En cursos de corta duración, los esteroides son bastante bien tolerados por los pacientes. Se deben vigilar los efectos secundarios a nivel gastrointestinal

(dispepsia, sangrados), contenido de la conciencia (psicosis) o la presencia de infecciones concomitantes, que se deben descartar antes de tratar un brote.

Plasmaféresis

La evidencia de uso de plasmaféresis en brotes de EM es muy escasa. Sin embargo, se recomienda tomar en cuenta esta opción en pacientes con brotes catastróficos de enfermedad desmielinizante (por ejemplo, brote severo de tallo cerebral), en los cuales, después de los pulsos de esteroides IV, no se logra mejoría clínica o empeoran su discapacidad.¹¹

Recomendaciones de Consenso

1. **Tratar los brotes de EM discapacitantes o con déficit neurológico objetivo.**
2. **Usar metilprednisolona IV, de 500 a 1000 mg, durante 3 a 5 días. Determinar la dosis por usar y la duración de los pulsos de acuerdo con la severidad del cuadro clínico.**
3. **Es importante descartar infecciones concomitantes antes de tratar el brote.**
4. **Los brotes sensitivos o sin evidencia de discapacidad pueden abordarse solamente con tratamiento sintomático.**
5. **No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de esteroides orales con titulación a la baja después de la aplicación de pulsos parenterales. Tampoco existe evidencia suficiente para recomendar uso de pulsos orales de esteroides en sustitución de los pulsos intravenosos.**
6. **Considerar la plasmaféresis en casos de brotes severos o muy discapacitantes en los cuales, después del uso de los esteroides IV en dosis máximas recomendadas, no se logra mejoría clínica del paciente o este empeora su condición neurológica.**

Referencias

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010

revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.

2. Río J, Castelló J. Tratamiento de fondo y sintomático. *Masters in Neuroimmunology*. Viguera Editores. 3 ed, España 2011. 142-190.

3. Hirst C, Ingram G, Pearson O, et al. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(2): 280-287.

4. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis [editorial]. *Neurology* 1994; 44(1): 1-4.

5. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525-7.

6. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst rev* 2000; CD001331.

7. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(5): 511-516.

8. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51(2): 529-34.

9. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349(9056): 902-6.

10. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9997): 974-81.

11. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson, TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46(6):878-86.

Segunda Parte: Manejo del Síndrome Radiológico Aislado

Definición del Síndrome Radiológico Aislado

Los estudios de neuroimágenes con resonancia magnética (RM) se utilizan cada día más, tanto en la práctica clínica como en la investigación, debido a la alta resolución y sensibilidad en la detección de lesiones del sistema nervioso central (SNC).

Lo anterior ha llevado al aumento en la detección de lesiones incidentales cuya morfología y características son compatibles con enfermedad desmielinizante, en una persona que nunca ha tenido manifestaciones clínicas de enfermedad neurológica. A esta situación se le conoce como síndrome radiológico aislado (RIS, por las siglas en inglés de *radiologically isolated syndrome*).¹

Por tanto, el RIS es la presencia de lesiones típicas de EM en una RM realizada en un sujeto por cualquier causa, pero sin historial clínico ni evidencia objetiva en la exploración física de enfermedades neurológicas. Es por definición un hallazgo incidental, pero puede representar la fase preclínica de la EM.¹

Generalmente, el motivo de la realización del estudio de RM es totalmente ajeno a la sospecha de una enfermedad desmielinizante, por ejemplo, en el estudio de cefaleas. En algunas series de seguimiento de pacientes con RIS, se ha encontrado que hasta la tercera parte de estos individuos pueden presentar la primera manifestación clínica de la EM al término de 10 años, y hasta dos terceras partes pueden diseminar lesiones en RM de control, durante el mismo período.²⁻³

No obstante, no existe evidencia actual para justificar el inicio de tratamiento modulador de EM en un escenario de hallazgos radiológicos incidentales. El paciente en esta situación es un individuo sin manifestaciones clínicas de la enfermedad y no hay suficiente información aún para establecer que el

tratamiento del RIS prevenga la aparición del primer brote o el desarrollo de la enfermedad.

Recomendaciones de Consenso

- 1. No indicar tratamiento modulador de EM en pacientes con RIS.**
- 2. Dar seguimiento clínico y con RM a los pacientes en los cuales se detecte un RIS, para identificar tempranamente aquellos que manifiesten eventos clínicos y requieran inicio de tratamiento.**
- 3. Se recomienda un seguimiento clínico anual del paciente, con evaluación de sintomatología específica y examen neurológico completo.**
- 4. Se recomienda revisión de RM cerebral anual los primeros dos años, y luego se puede considerar espaciar el tiempo a bianual, si persiste sin clínica ni aumento de lesiones sospechosas.**
- 5. Se recomienda crear una base de datos integrada en los centros hospitalarios, para generar la estadística nacional propia de conversión a EM en estos casos.**
- 6. Los pacientes que presenten una conversión clínica o radiológica a EM durante su seguimiento, se tratarán de acuerdo con las recomendaciones que se desarrollan más adelante en esta Guía.**

Referencias

1. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72(9): 800-5.

2. Sierra-Marcos A, Mitjana R, Castelló J, et al. Lesiones incidentales desmielinizantes en resonancia magnética: estudio de 11 casos con seguimiento clinicorradiológico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 51(3): 129-34.

3. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential. *Arch Neurol* 2009; 66(7): 841-6.

Tercera Parte: Manejo del Síndrome Clínico Aislado

Definición de Síndrome Clínico Aislado

El síndrome clínico desmielinizante aislado (CIS, de las siglas en inglés *clinically isolated syndrome*) es el primer brote desmielinizante en un individuo, con hallazgo clínico objetiva de lesión del SNC. Esta es la forma de presentación inicial de la EM en el 85% de los casos. Típicamente se manifiestan como cuadros de neuritis óptica retrobulbar, síndrome de lesión en tallo cerebral o una mielopatía parcial.¹

De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales, si un paciente se presenta con un único brote clínico desmielinizante, pero por RM del neuroeje se demuestra diseminación de lesiones desmielinizantes en tiempo y espacio, puede diagnosticarse EM. Si no hay evidencia clínica o radiológica de diseminación de lesiones en tiempo o espacio, corresponde a un CIS.¹

Manejo del CIS

Las bases del tratamiento del CIS vienen dadas por estudios pivote de referencia para cada medicamento aprobado (Ver Tabla 1). A continuación, se explica el origen de la evidencia actual para el tratamiento del CIS.

Interferones

En el año 2000 se publicó el estudio CHAMPS, el cual evaluó el uso de interferón β -1a, en dosis de 30 μ g intramusculares (IM) cada semana contra placebo, en una población de 383 pacientes con CIS y una RM con 2 o más lesiones sugestivas de enfermedad desmielinizante (190 en placebo y 93 con el interferón). Se midió la tasa de conversión de estos pacientes a una esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) en el término de 3 años.²

Hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de interferón, con una tasa

de transformación a EMCD de 21% en el brazo del interferón contra un 39% en el grupo con placebo (casi el doble), en esos 3 años de seguimiento. Además, hubo resultados positivos en cuanto a la reducción de la carga de lesiones cerebrales en la RM, así como de lesiones activas (reforzadas con medio de contraste).²

En 2001 se publicó el estudio ETOMS, que evaluó al interferón β -1a, en dosis de 22 μ g subcutáneos (SC) tres veces por semana, contra placebo, en 308 pacientes con CIS y una RM con lesiones sugestivas de desmielinización (154 con medicamento y 154 con placebo).³

La tasa de conversión del CIS a EMCD en dos años fue de 45% en el grupo con placebo y de 34% para el brazo con interferón, para una diferencia significativa estadísticamente, aunque menor que la demostrada en el estudio CHAMPS. Estas diferencias se pudieron explicar debido a una baja dosis de interferón en el ETOMS, así como un reclutamiento de casos de inicio más agresivo (multifocal) que los casos reclutados en el CHAMPS (unifocales). No obstante, el ETOMS también pudo demostrar beneficio de tratar los casos desde su primera manifestación clínica.³

Más de 10 años después del ETOMS, en 2012, se presentó el estudio REFLEX, en el cual se utilizaron dosis diferentes de interferón β -1a SC versus placebo, en 517 pacientes con CIS y RM con dos o más lesiones compatibles. Este estudio tuvo tres ramas: una con interferón β -1a SC 44 μ g SC tres veces por semana (171 pacientes), otra con interferón β -1a SC 44 μ g SC una vez a la semana (175 pacientes) y la rama de comparación con placebo (171 pacientes).⁴

En el estudio REFLEX hubo dos puntos finales interesantes. El primero fue la probabilidad de desarrollar EM a dos años, de acuerdo con los criterios de McDonald de 2005. En este punto, la probabilidad de conversión fue de 65.5% para el interferón 3 veces por semana, 75.5% para la aplicación única semanal y 85.8% para los pacientes que usaron placebo. Esto

resultó con diferencia estadística significativa a favor de ambas dosis de interferón, pero más favorable para la dosis estándar 3 veces por semana.⁴

El otro punto final fue la tasa de conversión a dos años en EMCD. En este apartado, con el interferón tres veces por semana hubo una tasa de 20.6%, para el interferón una vez a la semana de 21.6% y para el placebo de 37.5%. Otra vez, con diferencia significativa a favor del uso de interferones, principalmente en la dosis estándar. De todo lo explicado anteriormente, surge la justificación de uso de esta forma de interferón en CIS.⁴

Por otra parte, en 2006, el interferón β 1b fue presentado en el estudio BENEFIT, en el cual se evaluaron 468 pacientes con CIS y una RM con dos o más lesiones desmielinizantes. El estudio tuvo dos brazos: uno con interferón β 1b en dosis de 250 μg SC día por medio (92 pacientes), otro con placebo (176 casos). Se midió la tasa de transformación de CIS a EMCD en dos años. Para placebo fue de un 45%, mientras que para el interferón fue de un 28%, con una diferencia estadísticamente significativa. De nuevo, se demuestra el beneficio de tratar tempranamente a los pacientes con CIS, para disminuir el riesgo de pasar a la presentación definitiva de la enfermedad.⁵

Acetato de Glatiramer

Otro medicamento considerado neuromodulador, el acetato de glatiramer (AG), también tiene un ensayo pivote que justifica su uso en CIS. El estudio PRECISE, publicado en 2009, evaluó la tasa de conversión de CIS a EMCD en 481 pacientes con CIS y RM con dos o más lesiones desmielinizantes. El seguimiento se dio en una primera fase con AG 20 mg SC diarios versus placebo por 36 meses o conversión clínica a EM (lo que sucediese primero), y una segunda fase abierta de 2 años con AG.⁶

En el grupo de pacientes que hubo tratamiento temprano con AG, hubo una reducción del 41% en la conversión a EMCD cuando se compararon con el

grupo que lo inició tardíamente. Además, el grupo con AG tuvo menor carga lesional y menor desarrollo de atrofia cerebral, todo con diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados conllevaron a la aprobación del AG como tratamiento del CIS por la agencia reguladora de medicamentos en los Estados Unidos.⁶

Teriflunomida

El medicamento más reciente aprobado para tratamiento de CIS es la teriflunomida, un novedoso fármaco que tiene la ventaja de ser un neuromodulador oral. A finales de 2014, se dio a conocer el estudio TOPIC, en el cual se estudiaron 618 pacientes con CIS y una RM con dos o más lesiones desmielinizantes. A 206 pacientes se les aplicó teriflunomida 14 mg vía oral (VO) por día, otros 205 con teriflunomida 7 mg VO por día y a 197 se les aplicó placebo. El ensayo tuvo un seguimiento de poco más de dos años (108 semanas).⁷

En el brazo con teriflunomida de 14 mg, el riesgo de conversión a EMCD fue de un 24%, en el de 7 mg fue de un 27.6% y en el brazo de placebo fue de un 35.9%. Esta evidencia llevó a la aprobación de uso de este primer medicamento oral en el tratamiento del CIS.⁷

ESTUDIO	CHAMPS	ETOMS	BENEFIT	PRECISE	REFLEX	TOPIC
Fármaco	INF B1A IM	INF B1A SC	INF B1B SC	AG	INF B1A SC	Teriflunomida
Población	383 CIS/MR+	308 CIS/MR+	468 CIS/MR+	481 CIS/MR+	517 CIS/MR+	618 CIS/MR+
Diseño	vs Placebo	vs Placebo	vs Placebo	vs Placebo	Reb 44 tis vs 44 qs vs Placebo	Teri 14 mg qd vs Teri 7 mg qd vs Placebo
% Conversión a EMCD	21 vs 39	34 vs 45	28 vs 45	25 vs 43	20.6 vs 21.6 vs 37.5	24 vs 27.6 vs 35.9
Publicación	2001	2001	2006	2009	2012	2014

Tabla 1. Estudios pivote para medicamentos aprobados en el manejo del CIS.

Recomendaciones de Consenso

1. Para paciente con diagnóstico de CIS y con RM normal no se recomienda iniciar tratamiento neuromodulador. Se recomienda dar seguimiento clínico y radiológico como descrito para el RIS.
2. Para paciente con diagnóstico de CIS cuya RM cumple menos de tres criterios de Barkhof, no se recomienda iniciar tratamiento neuromodulador. Se recomienda seguimiento clínico cada 6-12 meses y control de RM anual. Si llegase a cumplir 3 o más criterios de Barkhof o se transformase en EMCD, proceder al tratamiento de acuerdo con los lineamientos descritos más adelante.
3. En pacientes con diagnóstico de CIS en cuya RM se cumplen tres o más criterios de Barkhof, se recomienda iniciar tratamiento con medicamentos moduladores de la enfermedad.
 - a) Criterios de Barkhof:
 - i. Presencia de 9 o más lesiones hiperintensas en secuencia T2, o bien una o más lesiones que se refuerzan con gadolinio.
 - ii. Presencia de una o más lesiones yuxtacorticales.
 - iii. Presencia de tres o más lesiones periventriculares.
 - iv. Presencia de una o más lesiones infratentoriales.
4. Todas las presentaciones de interferones cuentan con estudios que apoyan su uso en CIS, la escogencia dependerá del criterio de la disponibilidad del medicamento y el criterio del médico tratante de acuerdo con el perfil individual de cada paciente. Lo mismo se puede aplicar para la consideración de uso de acetato de glatiramer o teriflunomida, pues no hay estudios directos comparativos entre moléculas para recomendar una sobre la otra.
5. Para efectos prácticos, a nivel institucional:
 - a) Iniciar tratamiento con interferón β -1a 30 μ g IM cada semana si hay baja carga lesional en RM (2-8 lesiones en secuencias T2 o FLAIR) o no hay lesiones activas (que toman medio de contraste).
 - b) En alta carga lesional por RM (9 o más lesiones) iniciar con interferón β -1b 250 μ g SC en días alternos, o bien con interferón β -1a 44 μ g SC tres veces por semana. Considerar estas opciones si aparecen lesiones activas, aún cuando sea baja carga lesional (en el raro caso que aún así no cumpla con criterios de EMCD).
 - c) Si la RM demuestra diseminación en tiempo y espacio, dirigirse al esquema de tratamiento de EMCD.
6. En pacientes que desarrollen efectos secundarios intolerables a los interferones, considerar la aplicación de acetato de glatiramer o teriflunomida. Para mujeres en edad fértil el perfil del glatiramer es más favorable. Para pacientes con agotamiento a los inyectables o efectos dermatológicos deletéreos, el perfil de la teriflunomida es el más apropiado.

Referencias

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
2. 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 Eng J Med* 2000; 343(13): 898-904.
3. Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357(9268): 1576-1582.

4. Comi G, De Stefano N, Freedman MS 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.

5. 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; 67(7): 1242-1249.

6. Comi G, Martinelli V, Rodheger 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503-1511.

7. Miller AE, Wolinski JS, Kappos L 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.

Cuarta Parte: Manejo de la Esclerosis Múltiple Brote Remisión

Definición de Esclerosis Múltiple Brote Remisión

La Esclerosis Múltiple (EM) es un trastorno autoinmune mayor en el sistema nervioso central (SNC), con una etiología compleja y multifactorial, que incluye interacciones entre aspectos genéticos del individuo y el medio ambiente que le rodea. En la EM, numerosos mecanismos fisiopatológicos se manifiestan como áreas multifocales en el SNC de inflamación y desmielinización, así como atrofia, que pueden presentarse en cualquier etapa de la enfermedad y producir o no sintomatología clínica.¹ La característica fundamental de la enfermedad es el daño multifocal desmielinizante, predominantemente en la sustancia blanca del SNC, pero que se puede extender a la sustancia gris y evolucionar a lesión permanente axonal y atrofia de las estructuras normales.

Alrededor del 85% de los casos de EM tienen una presentación inicial en forma de brotes con remisión (EM BR), en donde se presentan eventos clínicos de focalización neurológica, con recuperación parcial o total y recurrencia en otro momento, en el mismo sitio neuroanatómico o en otro diferente. Esta Guía se enfoca en el manejo de este tipo de EM.

Con el paso del tiempo, en la mayoría de los pacientes, los brotes van dejando gliosis en el SNC, por lo que se va acumulando discapacidad. Al cabo de 10 a 15 años, ya los brotes no son tan evidentes clínicamente, pero la discapacidad va aumentando, más por una fase de degeneración y atrofia que por inflamación con desmielinización. En este momento, se reconoce al paciente en la forma clínica de EM secundaria progresiva (EM SP).¹

El restante 10-15% de los casos pueden presentarse como una forma progresiva de deterioro neurológico por lesiones desmielinizantes, sin francos eventos singulares desmielinizantes. A esta forma se le conoce como EM primaria progresiva (EM PP).¹

El manejo de esta forma de EM es actualmente sintomático, por la falta de evidencia acumulada de que los medicamentos inmunomoduladores actuales provean algún beneficio.

Los criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple incluyen evaluación clínica y paraclínica, con énfasis en demostrar que las lesiones encontradas en el SNC presentan diseminación en tiempo (DIT, del inglés dissemination in time) y diseminación en espacio (DIS, del inglés dissemination in space); así como de excluir diagnósticos alternativos. Aunque el diagnóstico puede hacerse de forma clínica solamente, la resonancia magnética (RM) del SNC representa hoy día el método más sensible para apoyo diagnóstico, complemento de los criterios e incluso para reemplazar algunos criterios clínicos, de acuerdo con el Panel Internacional para el Diagnóstico de la EM, el cual ha desarrollado y actualizado los conocidos Criterios de McDonald para el diagnóstico de la enfermedad. La revisión detallada de estos criterios se puede encontrar fácilmente en la literatura y está fuera del foco de esta revisión.²

Manejo de la Esclerosis Múltiple Brote Remisión

El manejo de la EM es actualmente muy amplio. Incluye medidas no farmacológicas, como terapia física, ocupacional y psicoterapia; medidas farmacológicas sintomáticas, como analgésicos, antidepresivos, tratamiento para la espasticidad o problemas con vejiga neurogénica y medicamentos inmunomoduladores de la enfermedad.

En esta Guía, nos ocuparemos de revisar estos medicamentos inmunomoduladores de la EM, pues son los que tienen como objetivo la reducción temprana de la inflamación y desmielinización del SNC, para evitar la aparición pronta de gliosis, atrofia y acumulación progresiva de la discapacidad. Además, en los últimos 20 años, se ha logrado pasar de una sola línea de

fármacos a varias posibilidades, por lo que se requiere un buen conocimiento de la evidencia actual de las opciones existentes.

Inmunomoduladores de Primera Línea

A) Opciones Inyectables

Interferón β

En 1993 se aprobó el primer medicamento inmunomodulador de la EM BR por la evidencia demostrada en un ensayo clínico pivote, el interferón β -1b de aplicación subcutánea (Betaferon®). En 1997, un segundo interferón fue sumado al armamentario terapéutico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, el interferón β -1a de aplicación intramuscular (Avonex®) y en 2002 se incluyó el interferón β -1a de aplicación subcutánea (Rebif®); este último se había incluido desde 1998 por la Agencia de Medicamentos de Europa (EMA).³⁻⁵

El ensayo sobre interferón β -1b del *Multiple Sclerosis Study Group* (INFB MSSG) analizó a 338 pacientes con EM BR, los cuales fueron divididos en 3 brazos: el primero con una dosis del medicamento de 250 μ g por vía subcutánea (SC) día por medio (115 pacientes), el segundo con una dosis menor de 50 μ g SC día por medio (111 pacientes) y el último brazo con placebo (112 pacientes). El punto final primario demostró una reducción significativa de la tasa anual de recaídas de un 34% a favor del brazo de interferón de alta dosis, comparada con el brazo de baja dosis o placebo.³

Otro aspecto importante del estudio fue que el tiempo para la aparición de un segundo brote se duplicó en el brazo de interferón de alta dosis (10 meses) con respecto al placebo (5 meses). Para el momento en que se obtuvieron estos resultados (1993), se abrió una gran esperanza para los pacientes con EM BR, pues antes del advenimiento de esta molécula,

no se tenían tratamientos específicos aprobados para la enfermedad. El estudio INFB MSSG conllevó a la aprobación del interferón β -1b SC como medicamento de primera línea en el tratamiento de EM BR.³

Poco tiempo después, en 1996, el *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group* (MSCRG) desarrolló un estudio con 251 pacientes con EM BR, en el cual se aplicó placebo en un brazo (143 pacientes) e interferón β -1a intramuscular (IM) semanal en el otro brazo (158 pacientes). Al término del estudio, se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la tasa anual de recaídas de un 32 % a favor del con medicamento. Esto permitió anexar esta nueva molécula como una opción de primera línea en el tratamiento de la EM BR. La aplicación semanal del medicamento agregó un esquema de aplicación más simple, pero por vía IM.⁴

En 1998, otra presentación del interferón β -1a, esta vez subcutáneo, fue aceptado como medicamento de primera línea en EM BR, gracias a los resultados del estudio PRISMS. En este ensayo, 560 pacientes fueron divididos en tres brazos: el primero con interferón en dosis de 44 μ g SC tres veces por semana (184 pacientes), otro con interferón en dosis menor de 22 μ g SC tres veces por semana (189 pacientes) y el último con placebo (187 pacientes). La dosis más eficiente fue la de 44 μ g en tres aplicaciones semanales, la cual logró reducir de manera significativa la tasa anual de recaídas en un 32% con respecto al placebo, así como duplicar el tiempo de aparición de una segunda recaída con tratamiento, de 4.5 a 9.6 meses en promedio.⁵

Nuevamente se encontró un resultado muy parecido a las otras dos moléculas previamente aprobadas, con la ventaja teórica de alcanzar dosis altas del medicamento, con una aplicación SC semanal menos que la presentación del interferón β -1b.⁵

Comparación entre interferones

Más similitudes que diferencias existen entre las diferentes presentaciones del interferón β . En

general, su eficacia se mide en sus respectivos estudios pivote, donde logran reducir la tasa anual de recaídas en alrededor de un 32-34%, con respecto al placebo, aunque ciertamente no son comparaciones directas.³⁻⁵

Tanto el interferón β -1a IM como el SC tienen evidencia similar de reducción de la discapacidad sostenida a los 2 años de aplicación, de forma leve a moderada. Otro efecto benéfico de los interferones es la disminución de la carga de lesiones desmielinizantes encontradas en imágenes de RM. No obstante, es incierto el impacto que tienen los interferones en el desarrollo de atrofia cerebral durante el curso de la enfermedad.³⁻⁵

En las dos décadas pasadas se dio toda una discusión sobre las posibles diferencias entre las presentaciones disponibles del interferón β , para poder discernir cuando utilizar una u otra. No obstante, los estudios comparativos directos entre ellas no fueron concluyentes como para dar una pauta basada en evidencia.

El estudio EVIDENCE, publicado en 2002, comparó interferón β -1a SC contra el interferón β -1a IM en 667 pacientes con EMRR (339 con Rebif® y 338 con Avonex®). El punto final primario fue el porcentaje de pacientes libres de recaídas de la enfermedad a las 24 semanas. El interferón SC alcanzó un mejor resultado, de 75% vs 63% para la forma IM. Además, se identificó una menor acumulación de lesiones con la forma SC, pero un aumento de efectos secundarios en el sitio de inyección y un mayor aumento de enzimas hepáticas para esta última presentación. Sin embargo, el estudio es criticado por la corta duración (24 semanas), el uso de dosis no comparables, la falta de medición de acumulación de discapacidad y que el ciego en la aplicación no fue completo.⁶

En el mismo año, el ensayo INCOMIN comparó el interferón β -1b SC (96 pacientes) con el interferón β -1a IM (92 pacientes). Los puntos finales primarios fueron la proporción de pacientes libre de recaídas en dos años, así como la proporción de pacientes libres de

lesiones nuevas en secuencia T2 en RM. El interferón de alta dosis tuvo un 51% de pacientes libres de nuevos brotes en dos años, versus 36% para el interferón IM. Además hubo un 55% de pacientes libres de lesiones nuevas en RM con la molécula SC, versus un 26% en el brazo con interferón IM. Las críticas a este estudio es que no hubo ciego en la aplicación de las terapias y no hubo medida específica de la acumulación de discapacidad.⁷

Con la escasa evidencia anterior, hubo una recomendación de expertos generalizada bastante inconstante en utilizar interferones de dosis bajas (el IM) en enfermedad poco agresiva e interferones de dosis altas (cualquiera de los SC) si la enfermedad era más activa. A pesar de todo lo anterior, los efectos clínicos de los interferones, así como su perfil de seguridad y de efectos secundarios, siempre ha sido muy parecido. Otro aspecto recomendado en la decisión de cuál molécula escoger, dependía de la disposición del paciente para aplicarse la medicación parenteral por vía IM o SC, así como la cantidad de inyecciones por mes (carga del medicamento).⁸

Con el advenimiento de opciones terapéuticas nuevas con mayor efectividad y eficacia en el control de la enfermedad, con un perfil de riesgo y seguridad razonable, la discusión sobre escoger un interferón sobre otro ha perdido toda vigencia e importancia en la actualidad.⁹

En todos los esquemas internacionales de manejo de la EM BR, se colocan a los tres interferones en la misma línea primaria de uso, como fármacos equivalentes en eficacia y seguridad. La escogencia entre ellos se basa prácticamente en disponibilidad, costos y un acuerdo entre el médico y el paciente en lo que respecta a la comodidad de aplicación (SC o IM), así como la carga semanal de aplicación, de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente.

El mantenimiento del interferón como tratamiento de base se da si se logra controlar la actividad de la enfermedad, con puntos de seguimiento clínicos o

radiológicos: sin acumular muchos brotes (medido con la tasa anual de recaídas), aumentar discapacidad (medido con las escalas de discapacidad), o aumento de lesiones desmielinizantes en RM (hiperintensas en secuencias de T2 y FLAIR o activas con toma de gadolinio en T1).⁹⁻¹⁰

En caso de progreso de la enfermedad y deterioro de la condición clínica del paciente, el algoritmo actual de tratamiento recomienda un ascenso en la escala terapéutica, con fármacos más potentes, que puedan limitar el avance de la enfermedad y la acumulación de discapacidad temprana.⁹⁻¹⁰

Solamente se aceptan cambios laterales de medicación (es decir, entre medicamentos de primera línea, lo que es igual a decir cambios de interferones entre sí o con glatiramer) si hay un adecuado control de la enfermedad, pero se presentan efectos adversos a uno de los medicamentos específicamente y se tolera bien otro.¹⁰

Acetato de Glatiramer

En 1996, el acetato de glatiramer (Copaxone®) también fue aceptado como tratamiento de EM BR, después de un ensayo en el cual se aleatorizaron 251 pacientes para recibir el copolímero (n = 125) en dosis de 20 mg SC diarios o placebo (n = 126). Después de dos años de aplicación, la rama que utilizó el copolímero del glatiramer redujo en un 29% su tasa anual de recaídas, con respecto al placebo. También hubo una reducción de la progresión de la discapacidad, medida con la *Expanded Disease Status Scale* (EDSS) a favor del brazo con medicamento.¹¹

Es un medicamento bastante seguro, con algunos efectos secundarios descritos, como *flushing* posterior a la aplicación y dolor en el sitio de aplicación, entre otros. Tiene el inconveniente de requerir aplicación inyectable SC todos los días. Su eficacia es similar a los interferones, y se recomienda como opción terapéutica cuando el paciente tiene una enfermedad controlada pero no tolera los interferones por aparición de efectos

adversos (cambio lateral entre medicamentos de primera línea).¹⁰

Hace solo unos dos años, apareció una nueva presentación de acetato de glatiramer de 40 mg, que se aplica en dosis SC tres veces por semana, lo cual facilita la adherencia del paciente al medicamento y reduce el riesgo de fatiga a la inyección.¹²

B) Opciones Orales

Dimetilfumarato

Los ésteres de fumarato se utilizan desde hace más de tres décadas en Alemania en el tratamiento de la psoriasis (en forma tópica y oral), con adecuada respuesta inmunomoduladora. Como una observación casual, se encontró que algunos pacientes que además de psoriasis padecían de EM se estabilizaban también de esta segunda enfermedad con el medicamento en mención. Lo anterior dio origen al primer estudio exploratorio de dimetilfumarato (DMF) en 10 pacientes con EM BR, el cual demostró buenos resultados en la disminución de las lesiones de RM. A partir de esto, se inicia el plan de desarrollo clínico de la molécula para uso específico en EM.¹³⁻¹⁴

En 2012 se presentaron los dos estudios con los cuales el DMF recibió aprobación por la FDA en el tratamiento de la EM BR. El ensayo DEFINE comparó a 1234 pacientes con EM RR con EDSS menor o igual a 5.0, distribuidos en 3 brazos: placebo (408 casos), DMF 240 mg bid VO (410 casos) y 240 mg tid VO (416 casos). Se obtuvo un punto final primario de una reducción de prácticamente un 50% en la tasa anual de recaídas a los 2 años de tratamiento, a favor de ambos brazos con tratamiento, con respecto al placebo. Los resultados secundarios con respecto a la no progresión de la enfermedad (EDSS) y las disminuciones en acumulación de lesiones en RM también fueron favorables para el DMF.¹⁵

El estudio CONFIRM distribuyó 1430 pacientes con EM BR en cuatro brazos, los mismos que en el

estudio DEFINE más un brazo comparador con acetato de glatiramer. La tasa anual de recaídas medida al término del estudio (2 años), demostró una reducción del 44% entre DMF bid vs placebo, 51% entre DMF tid vs placebo y 29% del glatiramer vs placebo. No hubo diferencia significativa con el resultado secundario de progresión de la discapacidad, pero sí hubo mejoría con la acumulación de lesiones en RM.¹⁶

Con las dosis mayores de DMF se obtuvieron con mayor frecuencia los efectos secundarios más conocidos del medicamento, la intolerancia gástrica (por dolor abdominal, náuseas o diarrea) y el *flushing* (enrojecimiento, sensación de calor y malestar).¹⁵⁻¹⁶

El medicamento se comercializa internacionalmente con el nombre de Tecfidera®. Tiene una presentación en cápsulas de gelatina dura, en dosis de 120 y 240 mg. Se aplica dos veces al día, por vía oral. Se recomienda iniciar 120 mg al día por la primera semana y titular en ascenso 120 mg semanales hasta alcanzar la dosis terapéutica de 240 mg bid VO en la cuarta semana. Lo anterior es para evitar el efecto secundario más importante, que es la intolerancia gástrica, que se da mayormente durante el primer mes de uso. Además, se recomienda aplicar la dosis después de comer.¹⁷

Otros efectos secundarios descritos en los estudios y en la práctica clínica son: *flushing* (principalmente durante el primer mes), linfopenia (la reducción se da durante el primer año de uso), aumento de las enzimas hepáticas (sobre todo durante los primeros 6 meses de uso), prurito y proteinuria ocasional.¹⁷

Debido a la presencia de 4 casos con leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes psoriáticos alemanes que estaban utilizando el Fumaderm® (no el Tecfidera®), eso sí, en uso combinado con otros medicamentos inmunorreguladores de la psoriasis, se recomienda que al usar DMF se eviten otros medicamentos activos sobre el sistema inmunológico.¹⁷

Los aspectos positivos del fármaco son sus excelentes datos de eficacia en los estudios reseñados, no se considera inmunosupresor per se, y su titulación de dosis es sencilla, además de ser oral. Como contras importantes están los efectos secundarios gastrointestinales (que mejoran si se aplica con las comidas) y el enrojecimiento, así como el hecho de que se debe aplicar dos veces al día. Es importante tomar en cuenta que el *flushing* se puede tratar con 100 mg de aspirina, 30 minutos antes de la dosis del DMF. También se deben detener todos los medicamentos proquinéticos o antiespasmódicos intestinales, para evitar confusión de síntomas con el DMF. En caso de darse la diarrea como efecto secundario, el Pepto-Bismol® es una buena forma de contrarrestarla.¹⁷

En la práctica clínica, parece funcionar mejor en pacientes con grados menores de discapacidad (EDSS menores de 3.5), lo cual lo coloca como una buena opción de tratamiento de primera línea junto con los interferones y el acetato de glatiramer, para pacientes con enfermedad de evolución no severa o menor carga lesional.

Teriflunomida

Otra opción oral con la que se cuenta hoy día en el tratamiento de la forma de EM BR, es la teriflunomida (Aubagio®). Esta molécula es un inhibidor selectivo, reversible y no competitivo de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial fundamental en la síntesis de novo de las pirimidinas. Por este mecanismo, las células de rápida división, como los linfocitos inflamatorios, sufren un efecto citostático, por lo que se limita la respuesta inflamatoria en el SNC. Por otra parte, los linfocitos de vigilancia inmunológica no se afectan, pues estos se mantienen con una división lenta a través de la vía de salvataje.¹⁸

En realidad, la teriflunomida es el metabolito activo de un medicamento que ya tiene tiempo de uso en artritis reumatoide, conocido como la leflunomida (Arava®), y que ha dado excelentes resultados en esta enfermedad. La dosis recomendada de teriflunomida

es de 14 mg qd VO, aunque en presencia de efectos adversos se puede considerar la de 7 mg (en algunos países no está disponible).¹⁸

La teriflunomida tiene poca penetración al SNC (2-4%), su metabolismo es hepático. La vida media es de alrededor de dos semanas, pero puede persistir detectable hasta por 24 meses. En caso de requerir un lavado del medicamento del organismo, se recomienda aplicar colestiramina, en dosis de 8 gramos cada 8 horas por 11 días. En algunas ocasiones, esta dosis no es tolerada, por lo que se puede reducir a 4 gramos. El objetivo es alcanzar niveles sanguíneos $<0.02 \mu\text{g/ml}$, si se logra antes de los 11 días, entonces no se requiere la aplicación completa por este período. Otra opción posible es carbón activado, cada 12 horas por 11 días.¹⁸

El primer estudio pivote de este medicamento, llamado TEMSO, fue publicado en 2011. Este duró 108 semanas e incluyó 1088 pacientes con EM BR, los cuales fueron distribuidos en 3 brazos: uno con placebo, otro con teriflunomida 7 mg por día VO, el otro con 14 mg por día. Los resultados reportados indicaron una reducción de alrededor del 31%, tanto en la tasa anual de brotes como en la progresión de la discapacidad, a favor de las ramas con medicamento. Lo anterior lo convierte en el único medicamento oral que demuestra reducción de la evolución de la discapacidad, aunque con una eficacia similar a la obtenida con los interferones para la tasa anual de recaídas.¹⁹

Otro resultado del cual vale la pena hacer mención fue la reducción de aproximadamente un 70% en las lesiones nuevas en RM con respecto al grupo comparativo con placebo. En la extensión del estudio a 5 años, los datos más recientes demostraron también una proporción de pacientes libres de recaídas de un 54%.¹⁹

El estudio TOWER tiene el mismo diseño que el TEMSO, con 3 brazos que comparan placebo, dosis de 7 mg y de 14 mg diarios, durante un período inicial de 48 semanas, seguidas por una extensión hasta la

semana 152 subiendo la dosis de teriflunomida en el brazo que inició con dosis baja, para comparar eficacia contra placebo y el efecto de las diferentes dosis del medicamento.²⁰

Los resultados del ensayo TOWER indicaron que la dosis de 14 mg se asoció con menor tasa anual de recaídas, de alrededor de un 31% en relación con el placebo, en forma más efectiva que la dosis de 7 mg. Además, redujo en aproximadamente un 31% en la progresión de la discapacidad y tuvo una reducción leve pero significativa en el EDSS. No se han reportado datos sobre el efecto en la carga lesional en RM.²⁰

Por otra parte, el estudio TENERE involucró 324 pacientes con EM BR y los dividió en 3 brazos: uno con teriflunomida 7 mg PO qd, otro con 14 mg y el último contra un comparador activo, en este caso, el interferón beta 1a de aplicación subcutánea. Los datos reportados del estudio no parecen tener una diferencia significativa con respecto al interferón. No hubo diferencia en el punto final primario de tiempo para la falla terapéutica, tampoco en la tasa anual de recaídas (excepto con la dosis baja de teriflunomida, pues hubo más recaídas con 7 mg). La teriflunomida solo al interferón en la medida secundaria de satisfacción con el uso del medicamento, dado que es oral y tiene buena tolerancia.²¹

Además, la teriflunomida tiene dentro de su programa de desarrollo al estudio TOPIC, que ya se mencionó en el apartado de Manejo del CIS.²²

Los efectos secundarios reportados en los estudios predominan con las dosis altas (14 mg) y sobretodo a nivel gastrointestinal, donde la diarrea puede estar presente en casi un 20% de los casos. También está descrita la elevación de enzimas hepáticas, náuseas, síntomas gripales, faringitis, parestesias, cefalea, adelgazamiento del cabello (en los primeros 6 meses y por lo general autolimitado). Puede haber también neutropenia. Podría tener alguna relación con hepatotoxicidad, principalmente en pacientes con daño hepático previo o en combinación con medicamentos

hepatotóxicos, aunque esta relación no está aún confirmada en casos de EM. La discontinuación del fármaco por efectos secundarios ronda un 10%. En el estudio TOWER se reportaron dos fallecidos, uno por suicidio y el otro por sepsis, al parecer sin ninguna relación específica con el medicamento.¹⁹⁻²²

Un aspecto importante para tomar en cuenta es que este es el único medicamento modulador de la EM que, en pacientes masculinos, se encuentra en semen, por lo que puede afectar en caso de embarazo desde la línea paterna. El medicamento se encuentra clasificado como de categoría X (ha habido malformaciones fetales en ratas y conejos, así como muertes embriofetales). Sin embargo, en los casos registrados de embarazos con leflunomida y teriflunomida, no se ha demostrado teratogenicidad.¹⁹⁻²³

El programa de monitoreo del medicamento se puede resumir de la siguiente forma:

- Antes de iniciar: descartar embarazo, pruebas de función hepática, hemograma, descartar tuberculosis latente, revisar presión arterial.
- En terapia: monitorizar la función hepática cada 6 meses al menos, revisión periódica de la presión arterial.

En resumen, las ventajas del medicamento serían la aplicación única diaria, por vía oral, sin necesidad de titulación, no requiere refrigeración, se puede tomar con o sin alimentos, un trasfondo conocido por la cantidad de pacientes expuestos de previo a leflunomida, un perfil de beneficio en brotes y RM parecido a los interferones pero con el plus de mejorar la progresión de la discapacidad. Los contras se relacionan con tener una eficacia menor que las otras drogas orales, la potencial hepatotoxicidad, el aspecto de afectación de la línea paterna para embarazo, así como los efectos estéticos del adelgazamiento del cabello.¹⁹⁻²³

Inmunomoduladores de Segunda Línea

A) Opción oral

Fingolimod

El estudio piloto del fingolimod se publicó en 2006. Este fue un ensayo exploratorio de fase 2, con una duración de 6 meses, en el cual se incluyeron pacientes con EM tanto en fase BR como secundaria progresiva (SP). Se distribuyeron 281 pacientes en 3 brazos, uno con placebo y otro con dos dosis diferentes de la molécula (denominada para ese momento FTY-720), una de 1.25 mg y la otra de 5 mg, aplicados por la vía oral. No se obtuvo evidencia de beneficio en los casos con EM SP. Pero para los casos con EM BR, ambas dosis de fingolimod redujeron la tasa anual de recaídas en prácticamente un 50%, comparadas con el placebo, y en la misma proporción se redujo la cantidad de lesiones nuevas en RM.²⁴

Los efectos secundarios más importantes descritos en el estudio piloto del FTY-720 fueron la bradicardia con la aplicación inicial, aumentos de la presión arterial y reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Esto conllevó a desarrollar los futuros estudios clínicos con una dosis menor del fármaco.²⁴

En 2010 se dieron a conocer los estudios de fase 3 de desarrollo clínico del fingolimod, con los cuales se aprobó por la FDA como medicamento de primera línea en el tratamiento de la EM BR, mientras que en Europa, fue aceptado como segunda línea por la EMA para el mismo efecto.

El estudio FREEDOMS I abarcó 1272 pacientes con EM RR durante un período de 2 años, los cuales fueron divididos en 3 brazos: uno con placebo, otro con una dosis oral de 0.5 mg al día y otro con una dosis de 1.25 mg diarios. Se obtuvo una reducción de la tasa anual de brotes de más de un 50% con ambas dosis del fármaco comparado con placebo. Hubo igualmente una reducción significativa de la carga de lesiones nuevas en RM. Finalmente, también tuvo un resultado significativo en la no progresión de la discapacidad y

en la reducción de la pérdida del volumen cerebral (contuvo el desarrollo de atrofia cerebral).²⁵

En el ensayo TRANSFORMS, se incluyeron 1292 pacientes con EM BR, y se establecieron 3 brazos de comparación: uno con dosis de 0.5 mg vía oral por día, el otro con 1.25 mg por día y otro brazo con un medicamento aprobado como eje de comparación de efectividad, en este caso fue el interferón beta 1a de aplicación intramuscular semanal.²⁶

Tal como sucedió en el estudio FREEDOMS I, en el TRANSFORMS se reprodujo el resultado de reducción de la tasa anual de brotes con fingolimod, pero en este caso, **de hasta un 50% menos que con el interferón con el cual se comparó.** La cantidad de lesiones nuevas en RM también fueron menores con fingolimod que con interferón beta, de manera significativa, aunque menos marcado que con la comparación contra placebo. El resultado en el que no se obtuvo diferencia significativa fue en la progresión de la discapacidad, que fue muy similar al interferón. Igual que en el FREEDOMS I, en el estudio TRANSFORMS hubo reducción del desarrollo de atrofia cerebral en el brazo tratado con fingolimod, comparando contra el interferón.²⁶

El efecto secundario más importante registrado en FREEDOMS I, fue la aparición de bradicardia asintomática con la primera dosis. Además, se describieron casos con elevación de las enzimas hepáticas, edema macular (sólo en los primeros tres meses), cefalea, diarrea, reacción pseudogripal, lumbalgia, tos, reducción del volumen espiratorio forzado VEF1 (en los primeros 3 meses) y aumento de la presión arterial, en ocasiones de forma significativa. Estos síntomas desaparecieron, por lo general, después de 4 a 6 meses de uso.²⁵

Hay algunos casos de malignidad que se han encontrado concomitantes con el uso de fingolimod, sin establecer relación causa-efecto, por lo que se debe vigilar al respecto (cáncer de piel y mama).²⁵

En el estudio TRANSFORMS, se describieron los mismos efectos secundarios del estudio FREEDOMS I, además de la aparición de infecciones severas diseminadas por virus de la familia herpes en dos casos (varicela diseminada y encefalitis, con la dosis de 1.25 mg).²⁵

Recientemente fue publicado el estudio FREEDOMS II, un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 1083 individuos con EM BR, de los cuales 370 recibieron una dosis de fingolimod de 1.25 mg vía oral diaria, 358 recibieron 0.5 mg diarios y 355 recibieron placebo. La tasa anual de recaídas fue 48% menor que la rama con placebo, mientras que no se obtuvo diferencia en la reducción de la frecuencia de brotes al comparar fingolimod 0.5 mg y 1.25 mg.²⁷

Los efectos secundarios descritos en FREEDOMS II fueron: linfopenia 8% (versus 0% placebo), aumento de alaninotransferasa 8% (versus 2% placebo), infección por herpes zoster 3% (versus 1% placebo), hipertensión 9% (versus 3% placebo), bradicardia asociado a la primer dosis 1% (versus 0.5% placebo), bloqueo atrioventricular de primer grado 5% (versus 2% placebo). El 15% de los pacientes que recibieron fingolimod 0.5 mg versus el 13% de los pacientes que recibieron el placebo presentaron eventos adversos serios en el período de 24 meses, dentro de los cuales se incluyen: carcinoma de células basales 3% (versus 1% en el grupo placebo), edema macular 1% (versus 1% placebo), infecciones 3% (versus 1% placebo) y neoplasias 4% (versus 2%).²⁷

Por las razones anteriores, se ha desarrollado un programa estándar de monitoreo cuando se usa fingolimod, el cual que incluye:

- Monitoreo de la presión y la frecuencia cardiaca cada hora por 6 horas después de la aplicación de la primera dosis, o del reinicio del medicamento después de una suspensión de más de dos semanas. Además requiere de un electrocardiograma basal previo a la primera aplicación y uno al término

del período de observación de 6 horas. En caso de aparición de bradicardia sintomática, se extenderá el período de observación, por lo general de dos a tres horas más y se aplicarán las medidas cardiológicas de tratamiento que correspondan.

- Conteo basal de hemograma y pruebas de función hepática, con controles de seguimiento en citas.
- Revisión oftalmológica (evaluación de la mácula y tomografía de coherencia óptica) basal y al cuarto mes para pacientes diabéticos, con cataratas o con enfermedades inflamatorias que afecten los ojos. Posteriormente se recomienda vigilancia en forma indefinida.
- Revisión de estatus inmunológico con virus de la varicela zóster: si hay antecedentes claros de infección previa resuelta o IgG por varicela presentes, entonces se puede aplicar el medicamento. Si no hay historia de varicela o los IgG son negativos o muy bajos, se recomienda aplicar la vacunación en dos dosis (con un mes de separación), luego esperar un mes más e iniciar el tratamiento.
- Se sugiere además control basal de pruebas de función tiroidea y evaluación dermatológica en caso de lesiones sospechosas.
- Vigilar cualquier medicamento que interactúe con el citocromo P450 o que prolonguen el segmento QT.
- La linfopenia sólo requiere atención en el contexto de una infección concomitante. Puede ser pronunciada, pero si no hay datos de infección, sólo se recomienda vigilancia. En el caso de ser sintomática, se recomienda suspender el medicamento hasta alcanzar un nivel mínimo aceptable de linfocitos circulantes y reiniciar el tratamiento día por medio, titulando la dosis cuando sea prudente.
- Además se recomienda evitar el uso concomitante de medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450 (ej. el ketoconazol puede aumentar los niveles de fingolimod). El medicamento, sin embargo, no se ve afectado por la ingesta de alimentos.²⁸

El fingolimod está contraindicado en casos con afectaciones cardio o cerebro vasculares recientes (menos de 6 meses) como angina inestable, infarto miocárdico, ictus, isquemia cerebral transitoria o insuficiencia cardíaca clase III o IV de la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA).²⁸

También se debe evitar la aplicación en casos de bloqueos atrioventriculares (BAV) grados II y III, así como enfermedad del nodo sinusal, excepto que ya el paciente cuente con marcapasos. Otras contraindicaciones serían el uso de medicamentos antiarrítmicos de clase IA y III, o un QTc de más de 500 ms.²⁸

A la fecha de agosto de 2015, la FDA estaba monitorizando tres casos de LMP en pacientes que estaban utilizando fingolimod como tratamiento de EM BR, así como un par de casos más que desarrollaron esta infección durante el uso de fingolimod pero que de previo habían usado natalizumab. La empresa farmacéutica desarrolladora del producto ha ampliado en las recomendaciones de seguimiento, la vigilancia por factores de riesgo para desarrollar LMP (ver adelante). El contacto previo con otros medicamentos inmunosupresores se considera de riesgo.²⁹⁻³⁰

El medicamento se comercializa bajo el nombre de Gilenya®. Tiene el gran atractivo de ser oral y una sola dosis diaria, es muy bien tolerado, con mejor perfil de eficacia que los interferones, con un plan de vigilancia y monitoreo bien establecido, lo cual se contrabalancea con su mayor costo. Puede ser considerado de primera y segunda línea de tratamiento, dependiendo de casos individuales o del sistema de salud de base. La vigilancia cardiovascular de primera dosis, así como las potenciales complicaciones infecciosas con virus de la varicela y más recientemente con virus JC, son de fundamental importancia durante su aplicación.

B) Opciones Parenterales

Natalizumab

El natalizumab (NTZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la migración leucocitaria hacia el SNC. Se considera uno de los medicamentos más eficaces en el tratamiento de la EM BR, principalmente de evolución tórpida. Sus indicaciones específicas son:

- a. Pacientes con falla de respuesta a tratamiento de primera línea
 - a.1. Más de una recaída por año a pesar de tratamiento de primera línea, y
 - a.2. Presencia de ≥ 9 lesiones en la secuencia T2 de RM o ≥ 1 lesión captante de gadolinio en RM durante ese mismo período.
- b. Pacientes con enfermedad de evolución grave
 - b.1. Dos o más recaídas discapacitantes en un año, y
 - b.2. ≥ 1 lesión captante de gadolinio en RM o incremento de lesiones en secuencia T2 respecto a RM previa.³¹

El estudio exploratorio de NTZ en EM BR fue publicado en 2003. Se trató de un ensayo fase II a 6 meses plazo, donde se incluyeron 213 pacientes con las formas BR y SP, en 3 brazos: uno con placebo, otro con NTZ en dosis de 3 mg/kg y otro en dosis de 6 mg/kg. Se obtuvo una reducción en la tasa anual de brotes de alrededor de un 60% en los brazos con el medicamento con respecto al placebo. Además, se demostró una reducción de un 90% en la aparición de nuevas lesiones en RM comparando la dosis mayor contra placebo. Como efectos adversos se describieron cefalea, exantemas y reacciones alérgicas al medicamento, infecciones concomitantes y parestesias.³²

De acuerdo con la información anterior, el 23 de

noviembre del 2004, la FDA aprobó el tratamiento con NTZ para el tratamiento de la EM BR. Asimismo hizo la EMA. El fármaco se comercializó bajo el nombre de Tysabri®. La dosis recomendada es de 300 mg IV aplicada cada 4 semanas. Por su perfil de seguridad, solo se debe utilizar en pacientes con necesidad real del medicamento, como en aquellos que han fallado el uso de medicamentos de primera línea o cuando la enfermedad está empeorando rápidamente.³³

En 2006, se dieron a conocer los resultados del estudio AFFIRM. Este fue un ensayo fase III de 27 meses de duración, multicéntrico internacional, que incluyó 942 pacientes con EM BR, con dos brazos: uno con NTZ 300 mg IV cada 4 semanas y otro con placebo. La proporción de distribución de los individuos en cada brazo fue de 2:1 (medicamento : placebo). En este estudio se demostró una reducción de un 68% en la tasa anual de recaídas, con una reducción de lesiones nuevas en RM de más de un 80% respecto al placebo. No hubo diferencia significativa en la tasa de progresión de la discapacidad. Los efectos adversos descritos fueron similares al estudio piloto ya mencionado.³⁴

Otro estudio fundamental sobre NTZ en EM BR fue el SENTINEL. También en 2006 fueron publicados sus resultados. En este ensayo, se analizaron 1171 pacientes con EM BR en tratamiento con interferón β -1a intramuscular, que hubiesen presentado un brote durante el último año de tratamiento. A un brazo se le añadió placebo, al otro NTZ. A pesar de que se encontró de manera muy marcada una reducción de la tasa anual de recaídas y de las lesiones nuevas en RM (no así en la progresión de la discapacidad), el estudio fue suspendido prematuramente por el desarrollo, en dos casos, de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).³⁵

Lo anterior llevó a detener no sólo el estudio SENTINEL, sino a toda la administración de NTZ en EM BR, hasta que se revisó el perfil de la medicación y se concluyó que el mayor riesgo fue haberlo administrado en conjunto con otro inmunomodulador,

sin período de lavado previo. Fue hasta unos 4 años después que se reintrodujo el NTZ como tratamiento de la EM BR, con un aviso de riesgo por LMP y con un plan de estratificación del riesgo para evitar o detectar a tiempo esta complicación.

El uso a largo plazo del NTZ debe ser estrictamente vigilado por la posibilidad de desarrollo de la LMP. Esta es una complicación provocada por la reactivación del virus John Cunningham (virus JC) en el SNC. Este virus pertenece a la familia *Poliomaviridae* y fue inicialmente aislado en un paciente con enfermedad de Hodgkin en 1971. Posteriormente, se implicó en la etiología de la LMP. No se conoce bien la vía de infección, pero se encuentra latente en personas sin inmunocompromiso, sin causar enfermedad.³⁶

Se calcula que alrededor del 50 al 70% de la población general puede ser seropositiva al virus JC. La LMP fue pandémica tras la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En la actualidad, el 85% de los casos de LMP son secundarios a infección por VIH. Es importante mencionar que la LMP no aparece exclusivamente en inmunocomprometidos por VIH o por NTZ, sino que es posible en todo paciente que tiene comprometida su inmunidad, por infecciones, medicamentos, neoplasias, inmunopatías primarias y otras condiciones similares.³⁶

Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP son: serología positiva por el virus JC, uso previo de inmunosupresores y exposición por más de 24 meses al NTZ. El riesgo estimado de sufrir la complicación cuando los tres factores están presentes es de 1.1%.³⁷

Actualmente el riesgo puede estratificarse de la siguiente manera:^{38,39}

- Pacientes con serología negativa por virus JC negativos

Sin otros factores de riesgo (el caso ideal)

Riesgo ≤1 caso de LMP por cada 10 000 casos tratados

- Riesgo en pacientes con serología positiva por virus JC

Exposición a NTZ	No uso previo de inmunosupresor	Uso previo de inmunosupresor
<24 meses	1 /3000	1/400
≥ 24 meses	1/833	1/123

Con respecto al status de seropositividad, el índice de anticuerpos contra el virus JC se correlaciona con el nivel de los títulos séricos del virus, de la siguiente forma:⁴⁰

Índice	Resultado
≤ 0.2	Negativo
0.2-0.4	Indeterminado
0.41-0.89	Positivo débil
≥ 0.9	Positivo fuerte

Si el índice es positivo, depende del nivel de positividad el que se aumente el riesgo de desarrollar LMP, como se aprecia en la siguiente tabla. Por lo general, el índice tiende a mantenerse en el mismo nivel, pero se recomienda revisarlo con frecuencia, por lo general, cada 3 meses. **El índice no aplica si ha habido uso previo de inmunosupresor.**⁴⁰

Resultado del índice	Riesgo de LMP estimado por 1000 personas (sin inmunosupresión)		
	1-24 meses	25-48 meses	49-72 meses
≤ 0.9	0.1	0.3	0.4
≤ 1.1	0.1	0.7	0.7
≤ 1.3	0.1	1.0	1.2
≤ 1.5	0.1	1.2	1.3
> 1.5	1.0	8.1	8.5

Es importante mencionar que el cuadro clínico de los pacientes con LMP secundaria a NTZ es más favorable que en los pacientes con enfermedad por VIH. Para agosto de 2013, se había reportado a nivel global que un 23%(92) de los pacientes con LMP asociado al NTZ habían fallecido, mientras que el 77% (303) se encontraban vivos. Los mejores resultados de pronóstico se obtienen cuando se hace el diagnóstico tempranamente, por lo que la sospecha clínica y la RM son fundamentales. El tratamiento agudo recomendado para la LMP es la plasmaféresis, la cual ha demostrado una reducción de los títulos de anticuerpos contra el virus JC de 2 a 5 veces el nivel original, e incluso puede negativizar la detección del mismo.⁴¹

Cuando se sospecha una LMP, se interrumpe el tratamiento con NTZ hasta confirmarse el diagnóstico. La administración del medicamento sólo se reanuda cuando se haya excluido el diagnóstico de LMP y

siempre que se considere apropiado como parte del tratamiento continuado de la EM. Para tal fin se utilizan parámetros clínicos, la resonancia magnética y la punción lumbar. El diagnóstico se corrobora detectando el ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR).⁴¹

Para las otras reacciones adversas frecuentes, como hipersensibilidad o alergia se recomienda la suspensión del tratamiento y tratamiento sintomático. En los estudios AFFIRM y SENTINEL, hasta un 9% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab, los cuales se correlacionaron con menor eficacia. Por tanto, se recomienda la determinación de estos anticuerpos tras 6 meses de tratamiento y si son positivos, retirar el medicamento y medir nuevos anticuerpos, 3 meses después, para evaluar la reintroducción de la terapia.⁴²

El programa de vigilancia clínica propuesta para el inicio del medicamento tiene lineamientos estrictos, que se describen a continuación:

1. Valoración trimestral por el médico neurólogo prescriptor del medicamento, a fin de revisar la presencia de síntomas sugestivos de LMP: cambios abruptos en la personalidad o la conducta, cambio reciente o brusco en el área cognitiva (por ejemplo trastornos de memoria, orientación temporal o pérdida de habilidades), dificultad del habla, cambios visuales de origen cortical, alteración del equilibrio, ataxia, convulsiones, pérdida de la fuerza, entre otros. Se advierte al paciente y su familia sobre la necesidad de consultar de inmediato ante la presencia de cualquiera de esos síntomas. El uso de NTZ requiere firma de consentimiento informado. Puede considerarse la medición trimestral del índice de virus JC como nueva medida de vigilancia.
2. En caso de sospechar LMP, efectuar una RM con medio de contraste, como estudio de elección para distinguir entre esta complicación y un brote de EM. Los hallazgos radiológicos sugestivos de LMP incluyen: presencia de lesiones grandes, por lo general mayores de 3 cm, de distribución unifocal, multifocal o difusas; de ubicación subcortical más que periventricular. Estas lesiones afectan las fibras en U (yuxtacorticales) y se extienden al giro suprayacente. En el 50% de los casos puede haber afectación de la sustancia gris de la corteza. Las lesiones en fosa posterior son infrecuentes y no se afecta la médula espinal. Los bordes de las mismas son irregulares y suelen confluir. No presentan efecto de masa.⁴³
3. Se recomienda hacer RM a los pacientes que reciben NTZ antes de iniciar el tratamiento. Posteriormente se hacen controles a los 6 meses y, dependiendo del status clínico, cada 6 a 12 meses en forma sucesiva. Este protocolo ayuda en la detección temprana de la LMP (hasta un 7% de las LMP pueden ser subclínicas) y permite actuar prontamente ante la sospecha, además proporciona un estudio de imágenes de base para la comparación de la evolución.⁴⁴
4. Ante la sospecha clínica de LMP se recomienda obtener LCR y determinar la presencia del virus JC, por PCR. También se debe hacer la prueba luego de la infusión número 24, aunque no se haya presentado clínica. Si se confirma la complicación, proceder a la plasmaféresis al menos por 5 sesiones y prepararse porque el paciente puede presentar un síndrome de reconstitución inmunológica, el cual se puede manejar con esteroides.
5. Luego de 24 infusiones mensuales, se debe valorar si se continúa con el tratamiento, usando los siguientes criterios para tomar la decisión: la respuesta al medicamento (clínica y radiológica), la tolerabilidad y la presencia de efectos adversos (reacción alérgica, infección sistémica, causas de inmunosupresión) la positividad por virus JC.
6. Otras condiciones en donde se suspendería el tratamiento son: embarazo, lactancia materna, así como la presencia de anticuerpos antiNTZ, los cuales se deben sospechar si se pierde efectividad del medicamento (aumento de la actividad de la enfermedad) o se presentan reacciones alérgicas importantes con la infusión. Hay un grupo de

pacientes que pueden negativizar los anticuerpos y se puede volver a la terapia, por lo que se pueden medir los anticuerpos neutralizantes unos 3 meses después del retiro por esta causa.

7. En la discontinuación del NTZ se deben tener en cuenta algunos aspectos importantes: el efecto del medicamento desaparece después de unas 12 semanas. Pero la LMP puede presentarse hasta 6 meses después de retirado el medicamento, por lo que se recomienda una RM de “salida” del tratamiento, para descartar una LMP latente en el momento de la suspensión. Rara vez se presenta un rebote de la actividad de la EM al suspender el tratamiento, pero si así fuese, mientras pasa el período de lavado para iniciar otro tratamiento, se recomienda usar como “puente” los pulsos de esteroides.⁴⁴

Mitoxantrona

La mitoxantrona (Novantrone®) fue el primer medicamento específico aprobado como terapia de segunda línea en pacientes con EM que no respondieron satisfactoriamente a medicamentos de entrada, o bien, para enfermedad rápidamente progresiva. Es un fármaco antineoplásico que se intercala entre las bases de la doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) y altera principalmente su síntesis. Ha sido utilizado en cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, leucemias mieloides, cáncer de próstata y de hígado. En esclerosis múltiple la dosis es de 12 mg/m² de superficie corporal en infusión intravenosa de 15 minutos, cada 3 meses. La dosis total acumulada no debe exceder 140 mg/m² y se requiere de vigilancia de por vida de la función miocárdica.^{45, 46}

El estudio MIMS, en 2002, incluyó 194 pacientes con EM BR y SP; los colocó en tres brazos: uno con 63 pacientes en dosis de 12 mg/m² cada 3 meses, el segundo con 66 pacientes en dosis de 5 mg/m² y el último con 65 pacientes con placebo. Se demostró para la dosis mayor una franca reducción de la tasa anual de brotes y la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo. Esto conllevó a una

aprobación del medicamento para su uso en las formas EM SP que no han respondido a otras terapias y en las formas RR agresivas y rápidamente progresivas.⁴⁷

Aunque hay evidencia de eficacia de este agente en la disminución de la tasa anual de brotes y la disminución en la progresión de la discapacidad, no se ha encontrado el mismo efecto en la disminución de lesiones activas en RM.^{45, 47}

Actualmente, el medicamento ha caído prácticamente en desuso por su alto perfil de riesgo y la aparición de otras opciones más efectivas y más seguras. La cardiotoxicidad del medicamento ha hecho que se relegue, en otras regiones del mundo, a casos en donde no hay otra posibilidad de intervención terapéutica. Se recomienda usar mitoxantrona sólo en pacientes con una fracción de eyección de más del 50%. Es obligatorio el monitoreo ecocardiográfico antes y durante el tratamiento, y luego de alcanzar la dosis máxima acumulada, el seguimiento de la función miocárdica es de por vida.⁴⁸

También existe el riesgo de desarrollar leucemia aguda, por lo que el seguimiento con hemograma durante el tratamiento e incluso por años posteriores es necesario. En pacientes mayores de 50 años, con discapacidad avanzada o sin evidencia de actividad de la enfermedad, no parece haber un beneficio del uso de la mitoxantrona.⁴⁸

Alentuzumab

Este es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el CD52, una glicoproteína de membrana celular en linfocitos T, B, monocitos y eosinófilos. La función exacta del CD52 no está claramente dilucidada, pero el medicamento produce una depleción linfocitaria, especialmente de células T (CD4 y CD8), que parece favorecer el perfil antiinflamatorio en EM BR, por lo que se reduce de manera espectacular la actividad de la enfermedad.⁴⁹

El estudio piloto del alentuzumab fue el

CAMMS223, publicado en 2008 y en donde se reclutaron 334 pacientes con EM BR con menos de 3 años del diagnóstico de la enfermedad y un puntaje de 3 puntos o menos en la escala de discapacidad (EDSS). A un brazo le aplicaron interferón beta 1a en dosis de 44 µg SC tres veces por semana; a otro alantuzumab en dosis de 12 mg/d IV por 5 días con un segundo ciclo de 12 mg/d IV por 3 días colocado 12 meses después de las primeras infusiones; y el tercer grupo con la misma forma de colocación de alantuzumab pero en dosis de 24 mg/d IV. Este ensayo fue detenido por el desarrollo de 3 casos de púrpura trombocitopénica autoinmune, uno de los cuales falleció. No obstante, se obtuvieron resultados positivos en cuanto a la reducción de las tasas de recaídas, progresión de la discapacidad y actividad radiológica de la enfermedad.⁵⁰

En el ensayo CARE-MS I, publicado en 2012, se enrolaron 581 pacientes, distribuidos en una proporción 2:1, de la siguiente forma: 386 casos para alantuzumab, en dosis de 12 mg/d en infusión IV durante 5 días, con un segundo ciclo de 12 mg/d IV durante 3 días, aplicado 12 meses después de las primeras infusiones; comparados contra 195 pacientes con interferón beta 1a en dosis de 44 µg SC tres veces por semana. El seguimiento fue de dos años y se encontró que en el grupo tratado con alantuzumab hubo una reducción de 54.9% en las tasas de recaídas, casi un 80% de los pacientes estaban libres de brotes a los dos años (comparados con un 59% para el interferón) y una menor progresión de la discapacidad.⁵¹

Dentro de los efectos secundarios descritos en el estudio, se encontraron reacciones a la infusión, herpes cutáneos, tiroiditis autoinmune, infecciones de vías respiratorias y trombocitopenia. Tanto el efecto terapéutico como los posibles efectos adversos son a largo plazo, por lo que se requiere vigilancia posterior a la aplicación de manera crónica.⁵¹

Otro estudio paralelo, el CARE-MS II, reclutó pacientes con EM BR con al menos una recaída en el último año a pesar de tratamiento con interferón o glatiramer, y se alojaron en 3 brazos (1:2:2): uno con

interferón beta 1a en dosis de 44 µg SC tres veces por semana, otro con alantuzumab con 2 ciclos de 12 mg IV/d x 5 días +12 mg/d IV x 3 días a los 12 meses; y el último con una dosificación de alantuzumab de 24 mg/d en la misma forma de administración de 2 ciclos en un año. El brazo de alta dosis de alantuzumab fue descontinuado, pero demostró que la autoinmunidad secundaria, principalmente la trombocitopenia, era el principal riesgo de la terapia. También se confirmaron los hallazgos positivos en cuanto a reducción de tasas de recaídas y reducción de la progresión de la discapacidad que ya se habían descrito en el CARE-MS I.⁵²

Basados en la línea de investigación descrita, el medicamento fue aprobado por EMA en 2013 y por FDA en 2014 para el tratamiento de la EM BR con evidencia de actividad a pesar de medicamentos de primera línea. Se comercializa con el nombre de Lemtrada® y tiene el atractivo de que todo el tratamiento se aplica en sólo 8 infusiones, 5 al inicio (de 12 mg IV/d) y 3 colocadas 12 meses después. Sin embargo, por la aparición de efectos secundarios autoinmunes (plaquetas, tiroides, riñones) a largo plazo, se debe sopesar el riesgo versus beneficio para cada caso individual.

Dentro de las recomendaciones de uso, se pueden destacar:

- Aplicar un pretratamiento antes de las infusiones: 1000 mg de metilprednisolona IV durante las 3 primeras infusiones de cada ciclo, además de antipiréticos y antihistamínicos en caso necesario. Vigilar por reacciones a la infusión hasta por 2 horas después de completada la misma.
- Utilizar profilaxis contra virus herpes: Aciclovir 200 mg bid VO por día, desde la primera infusión hasta por 1 mes.
- Diluir la ampolla y pasar la infusión en no menos de 4 horas, vigilando por reacciones de hipersensibilidad durante la misma.

- Debe darse un seguimiento mínimo de 48 meses después del segundo ciclo de infusiones. Este seguimiento incluye: hemograma basal antes de las infusiones y luego de forma mensual hasta por 48 meses después de la última infusión. A partir de este momento, solo se controla hemograma si hay sospecha clínica de púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI).
- Obtener pruebas de función renal y examen general de orina basales y luego mensuales hasta por 48 meses después de la última aplicación, para vigilar cualquier deterioro que haga sospechar nefropatía.
- Obtener pruebas de función tiroidea basal (TSH) y luego trimestral hasta por 48 meses después de la última infusión. A partir de este momento, sólo se controlará el nivel de TSH de acuerdo con la aparición o no de clínica compatible con enfermedad tiroidea.
- Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con alemtuzumab y hasta por 4 meses después de su última infusión. Este medicamento se considera categoría C en embarazo.
- Si se requiere alguna vacunación, aplicar el alemtuzumab hasta 6 semanas después de la vacuna.⁵³

C) Otros anticuerpos monoclonales

Una extensa línea de investigación sobre el papel de los anticuerpos monoclonales (Mabs) en EM se está llevando a cabo actualmente. Conforme la neuroinmunología se siga abriendo campo, el uso de este tipo de medicamentos en las enfermedades con trasfondo inmunológico a nivel neurológico seguirá creciendo, especialmente en EM.

Un ejemplo de esto es el rituximab, un monoclonal quimérico (humano-murino) que se une al antígeno CD20 de los linfocitos B maduros y produce lisis de los mismos. Este medicamento ya demostró su lugar

en el tratamiento de otra enfermedad desmielinizante, la neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic, así como en casos refractarios de miastenia gravis (MG). Hay estudios que han demostrado la eficacia del rituximab, tanto en EM BR, e incluso hay algunos resultados alentadores en la forma primaria progresiva, la cual, a la fecha, solo cuenta con tratamiento sintomático. A la fecha, se están completando las fases de seguimiento de los estudios iniciales para acumular evidencia al respecto.⁵⁴⁻⁵⁵

Otro monoclonal prometedor que está en fase de estudio en EM es el ocrelizumab, que cuenta con los ensayos en marcha OPERA I y II para EM BR y el ORATORIO para EM PP. Los resultados de estos estudios se esperan entre 2017 y 2020.⁵⁶⁻⁵⁸

El más reciente de los monoclonales con evidencia publicada para EM BR es el daclizumab, un anticuerpo humanizado que se une a la subunidad alfa del receptor de interleucina 2, también conocida como CD25, e interrumpe la señalización inflamatoria en EM. En octubre de 2015, se publicó el resultado de un ensayo en el cual se reclutaron 1841 pacientes y se comparó un brazo con daclizumab 150 mg SC cada 4 semanas versus interferón beta 1a IM semanal, en un seguimiento por 144 semanas. El resultado principal fue la reducción de la tasa anual de recaídas en un 45% más para el daclizumab, con una reducción de un 54% más en la carga lesional de RM a favor del monoclonal. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a progresión de la discapacidad para ambos fármacos. Hubo una tendencia a reacciones cutáneas e infecciones un poco mayor en el grupo con daclizumab. Es probable que con esta evidencia, el anticuerpo pronto pase a formar parte de las terapias de EM BR.⁵⁹

D) Otras opciones terapéuticas con evidencia controversial

Laquinimod

Desde hace un poco más de una década, el

laquinimod se ha venido estudiando en EM BR. De hecho, fue uno de los primeros medicamentos orales en ser estudiados en esta enfermedad. El fármaco tiene la capacidad de reducir los niveles de citoquinas inflamatorias en EM y aumentar el nivel de las antiinflamatorias. Varios ensayos clínicos están en desarrollo con esta droga: ALLEGRO, BRAVO y CONCERTO.⁶⁰⁻⁶²

En el estudio ALLEGRO, 1106 pacientes con EM BR fueron dicotomizados en un brazo con laquinimod, 0.6 mg/d VO y otro con placebo. El seguimiento fue a 24 meses. Hubo una discreta reducción de la tasa anual de recaídas a favor del laquinimod, así como en la carga lesional en RM y la progresión de la discapacidad.⁶⁰

Por otra parte, en el estudio BRAVO, en una población de 1331 pacientes se comparó el laquinimod contra el interferón beta 1a IM y un placebo oral. Hubo un resultado a favor del laquinimod versus placebo, con un 33% de reducción en la progresión de la discapacidad y un 27.5% de reducción de la atrofia cerebral. Sin embargo, el diseño del estudio no permitió una comparación directa entre las dos ramas activas (interferón versus laquinimod) y tampoco estableció diferencia significativa en la reducción de las recaídas.⁶¹

Con respecto al CONCERTO, este ensayo inició en 2013 y se esperan resultados en 2018, donde se comparan los efectos de dos dosis diferentes del laquinimod (0.6 y 1.2 mg/d) en una población de casi 1800 pacientes con EM BR. Finalmente, en enero de 2015 se inició el estudio ARPEGGIO, el cual va a evaluar los cambios en el volumen cerebral de pacientes con EM PP, en los cuales se están aplicando dos dosis diferentes de laquinimod versus placebo.⁶²⁻⁶³

Los resultados discretos de los ensayos anteriores, con respecto a la tasa anual de recaídas, no han permitido la aprobación de laquinimod como tratamiento regular en EM. Sin embargo, desde 2013 se aprobó su uso en EM BR en la Federación Rusa,

con el nombre comercial de Nervenra®. La casa farmacéutica también ha gestionado una licencia para uso del medicamento en los Estados Unidos, como una mezcla inyectable con acetato de glatiramer.

Cladribina

La primera molécula oral utilizada en EM BR fue la cladribina, un análogo de las purinas, que al ser muy parecida a la adenosina, puede inhibir la enzima adenosina-deaminasa, lo cual interfiere en el procesamiento normal del ADN celular y reduce la población de células T CD4 y CD8. Este medicamento fue desarrollado para el tratamiento de la leucemia de células pilosas, pero tuvo un programa de investigación en EM durante la última década.

El ensayo CLARITY, publicado en 2010, reclutó 1326 pacientes con EM BR y los repartió en tres brazos: uno con placebo, otro con una dosis acumulativa de 3.5 mg/kg VO y el tercero con dosis acumulativa de 5.25 mg/kg. Hubo una reducción significativa de más de entre un 54-58% en la tasa anual de recaídas para los brazos activos del estudio (las dos dosis de cladribina) al comparar contra placebo. También hubo resultados positivos en cuanto a la reducción de carga lesional en RM y el tiempo para la presentación de la primera recaída después de aplicado el tratamiento.⁶⁴

Con este único estudio, el medicamento fue aprobado para uso en EM BR en la Federación Rusa y en Australia. Las agencias estadounidense y europea adujeron que la evidencia era débil tanto en seguridad como en eficacia, por lo que no se aceptó con la indicación en EM. Esto llevó a la casa farmacéutica al retiro de la forma comercial del medicamento oral en 2011.

Inmunosupresores: Azatioprina y Ciclofosfamida

La azatioprina es un inmunosupresor ya conocido de muchos años, utilizado en muchos terrenos clínicos tan amplios como la reumatología, la inmunología, la

nefrología, la medicina de trasplantes, la oncología y la medicina interna. El uso en EM data de esquemas terapéuticos viejos en varias regiones del mundo, cuando no había opciones inmunomoduladoras como las que existen desde la década de los años 90 del siglo pasado.

Este inmunosupresor no tiene ningún estudio clínico específico diseñado para su uso en EM BR, sino que fue extrapolado del uso en otras enfermedades neurológicas, por lo que su aplicación en esta enfermedad es incierta y está basada en series de casos pequeños, anecdóticos o en recomendaciones personales de expertos, de forma empírica.

Tiene el inconveniente de no contar con evidencia en estudios controlados, de ser inmunosupresor y de requerir entre 6 y 12 meses para iniciar su eficacia clínica, lo cual representa una ventana de tiempo muy amplia, principalmente en pacientes con enfermedad muy activa. Por esta razón, ha caído en desuso en los principales esquemas de tratamiento de la EM BR en diferentes regiones del mundo. Finalmente, no cuenta con aprobación por FDA para uso en EM.⁶⁵⁻⁶⁸

La ciclofosfamida es también un clásico y potente inmunosupresor que ha sido utilizado en un amplio número de enfermedades autoinmunes de evolución agresiva, así como en medicina de trasplante. En EM tuvo su utilidad principal en brotes agresivos y formas rápidamente progresivas, aunque por su alto perfil de riesgo, teratogénesis, así como estudios pequeños y contradictorios con respecto a su eficacia, ha sido desplazado por otros medicamentos de segunda línea.⁶⁹⁻⁷⁰

El problema fundamental de estos inmunosupresores es que en caso de que un paciente requiera fármacos de segunda línea por alta actividad de la enfermedad, como natalizumab o fingolimod, aumentan el riesgo del paciente de padecer LMP (por uso previo de inmunosupresión); además, el perfil de riesgo beneficio, así como la evidencia de eficacia

en EM es muy inferior a los estudios actuales de los medicamentos modernos.

Inmunoglobulina Intravenosa

No hay evidencia científica a la fecha de que la inmunoglobulina intravenosa sea eficaz comparada con el placebo, tanto en las formas EMRR como EMSP.⁷¹⁻⁷⁷

Trasplante de células madre

A la fecha, existen muchas líneas de investigación con respecto al papel del tratamiento con trasplante de células madre en muchas enfermedades neurodegenerativas, y la EM no escapa a este campo. Algunas con hipótesis son muy interesantes y prometedoras, por lo que se esperan los resultados futuros de estos ensayos. No obstante, el tamaño de los estudios en curso (fases I y II) y la evidencia existente aún no apoyan su uso extendido en la práctica clínica cotidiana.⁷⁸

La problemática actual es que, en primer lugar, se debe establecer cuál es el mejor sitio para obtener células pluripotenciales que puedan transformarse en células del sistema nervioso central. Posteriormente se requiere que estas células lleguen a su destino y se logren acoplar a la compleja red de neuroglia y neuronas. Por último, se necesitaría que se estas células se integren al SNC, en el lugar correcto, se diferencien adecuadamente y se vuelvan funcionales. Los medios científicos para lograr manipular todos estos pasos están apenas en fase de desarrollo.

Es por esta razón, que se debe tener mucho cuidado con la comercialización actual de esta terapéutica, en donde se extraen células de diferentes orígenes (sangre, grasa, cordón umbilical, médula ósea) en dosis variables y se aplican en diferentes vías, esperando una mejoría en la enfermedad dada básicamente por la casualidad, a falta de métodos bien descritos para manipular las células de manera que

lleguen en forma segura al órgano diana y se logren diferenciar y funcionar adecuadamente.

En el congreso de la Asociación Americana de Neurología, celebrado en la ciudad de San Diego, California, en marzo de 2013, la única mención que se hizo de Costa Rica en una discusión científica sobre EM, fue el uso fuera de indicación (off-label) de un trasplante autólogo de células madre extraídas de grasa subcutánea en un adolescente norteamericano que viajó a este país para obtener este tratamiento en un reconocido hospital privado de la capital costarricense.

El resultado final de esta desdichada intervención fue la inducción de una encefalomiелitis aguda desmielinizante catastrófica, que dejó al paciente mucho más discapacitado de lo que estaba. Esta situación llama poderosamente la atención acerca de la comercialización irracional de este tipo de terapéuticas por personal no experto y fuera de guías bien estipuladas basadas en medicina con evidencia; así como también de lo laxa que resulta la vigilancia de las autoridades nacionales responsables de la regulación estricta de este tipo de prácticas.

Recientemente se publicó un resultado interino a 3 años, de un estudio proyectado a 5 años, fase II, llamado HALT-MS, en el cual se indujo en los pacientes con EM BR una inmunosupresión con altas dosis de carmustina, etopósido, melfalan y citarabina; posteriormente se les aplicó un trasplante de células hematopoyéticas autólogas. Ninguno de los 25 individuos reclutados recibió terapia de mantenimiento, y con esto entre un 78 y un 86 % de ellos se mantuvo libre de progresión y de brotes de EM, con relativamente escasos efectos secundarios (dados sobretodo por los quimioterapéuticos).⁷⁹

Recomendaciones de Consenso para Inicio de Tratamiento de la EM BR

1. En pacientes con el diagnóstico de EM BR, se debe iniciar tratamiento modulador de la

enfermedad de primera línea. En el país están disponibles, a la fecha, las siguientes opciones:

Interferón β -1a para aplicación semanal IM*

Interferón β -1a SC para aplicación 3 veces por semana SC*

Interferón β -1b SC para aplicación día por medio SC*

Acetato de glatiramer para aplicación diaria SC

Teriflunomida para aplicación oral diaria

*Medicamento disponible también en la seguridad social.

2. La lógica para la escogencia de medicamento para el tratamiento de la EM BR sigue las recomendaciones internacionales y Latinoamericanas, con adaptación a las opciones terapéuticas presentes en el país según el punto anterior (Ver figura 1).^{80,81}

3. Dadas las características particulares costarricenses, con respecto a la cobertura institucional de la seguridad social en la gran mayoría de tratamientos para EM BR, para escoger entre las diferentes opciones terapéuticas POR PRIMERA VEZ se recomiendan los siguientes lineamientos, según el caso (Ver figura 2):

a) Si el paciente ya estaba con medicamento inmunomodulador por CIS y se convierte en EMCD, mantener el tratamiento actual y dar seguimiento de acuerdo con los lineamientos de vigilancia de respuesta terapéutica (ver más adelante).

b) Paciente con:
Discapacidad menor (EDSS <3) y
Baja carga lesional en RM (<9 lesiones hiperintensas en secuencia T2/FLAIR) y
Actividad inflamatoria menor (<2 lesiones en T1 que refuercen con gadolinio)

- Iniciar interferón β -1a IM 30 μ g cada semana.

Actividad inflamatoria mayor (≥ 2 lesiones en T1 que refuercen con gadolinio)

- c) Paciente con:
 Discapacidad menor (EDSS <3) y
 Alta carga lesional en RM (≥ 9 lesiones nes hiperintensas en secuencia T 2 / FLAIR) y
 Actividad inflamatoria menor (<2 lesiones en T1 que refuercen con gadolinio)
- Iniciar interferón β -1b 250 μ g SC día por medio.

Para estos casos, se recomienda iniciar directamente con medicamentos de segunda línea, de acuerdo con los siguientes lineamientos (Ver figura 3):

a) Determinar serología e índice del virus JC

a.1 Serología negativa por virus JC

-Natalizumab 300 mg IV cada 4 semanas

a.2 Serología positiva por virus JC

- Con uso previo de fármacos inmunosupresores

Fingolimod 0.5 mg/d VO

- Sin uso previo de inmunosupresores:

Índice de virus JC ≤ 1.5 :

Natalizumab 300 mg IV cada 4 semanas.

Índice de virus JC >1.5 :

Fingolimod 0.5 mg/d VO

- d) Paciente con:
 Discapacidad media (EDSS 3-4) y
 Alta carga lesional en RM (≥ 9 lesiones nes hiperintensas en secuencia T 2 / FLAIR) y
 Actividad inflamatoria menor (<2 lesiones en T1 que refuercen con gadolinio)
- Iniciar interferón β -1a SC 44 μ g tres veces por semana, con titulación previa recomendada.

- e) Cualquier otra combinación de características clínicas y radiológicas no contemplada en los puntos previos, decidir la opción terapéutica tomando en cuenta los factores de riesgo individual para evolución de la enfermedad, la tolerancia, costo y disponibilidad del medicamento escogido y la preferencia del paciente.

4. Se define EM BR de evolución agresiva, aquella que al momento del diagnóstico presente las siguientes características:

Discapacidad mayor (EDSS ≥ 4) y
 Alta carga lesional en RM (≥ 9 lesiones nes hiperintensas en secuencia T 2 / FLAIR) y

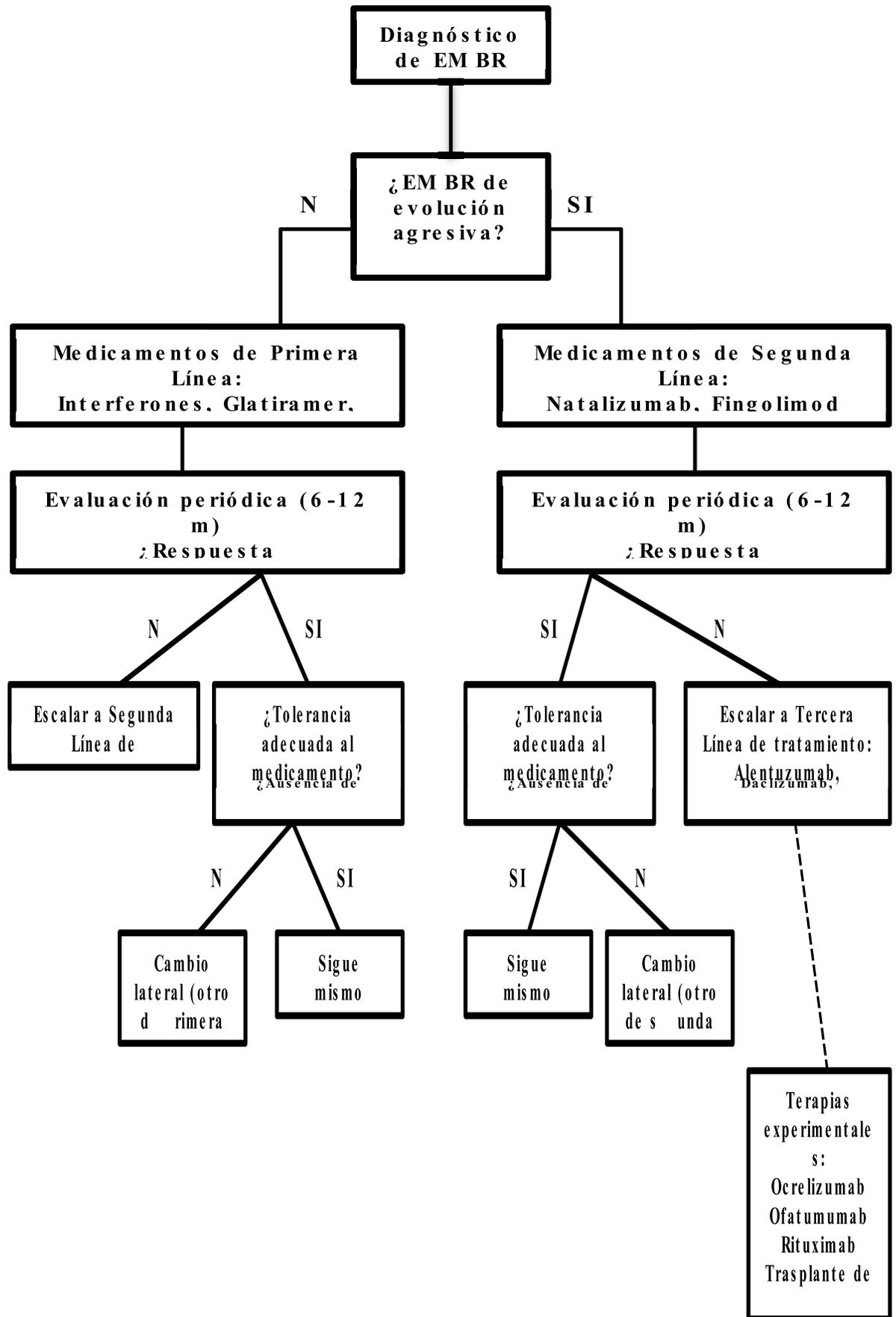


Figura 1. Esquema terapéutico general para EM BR

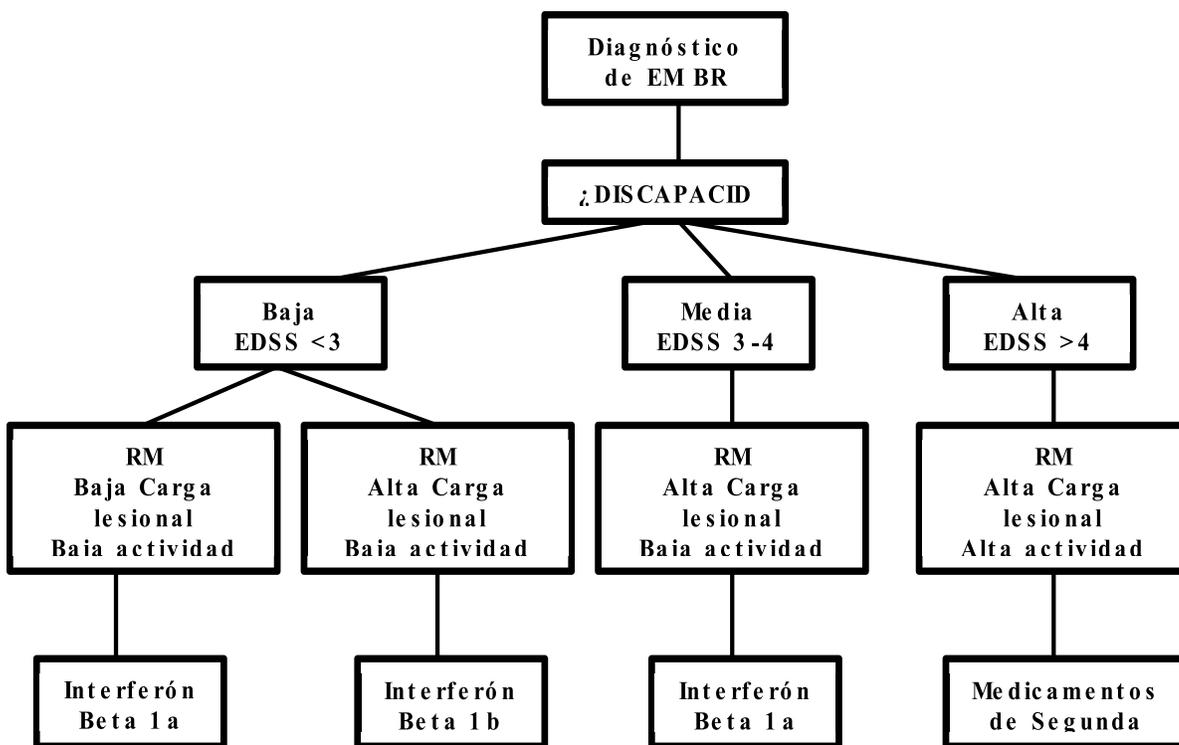


Figura 2. Esquema para INICIO de tratamiento de EM BR propuesto a nivel institucional

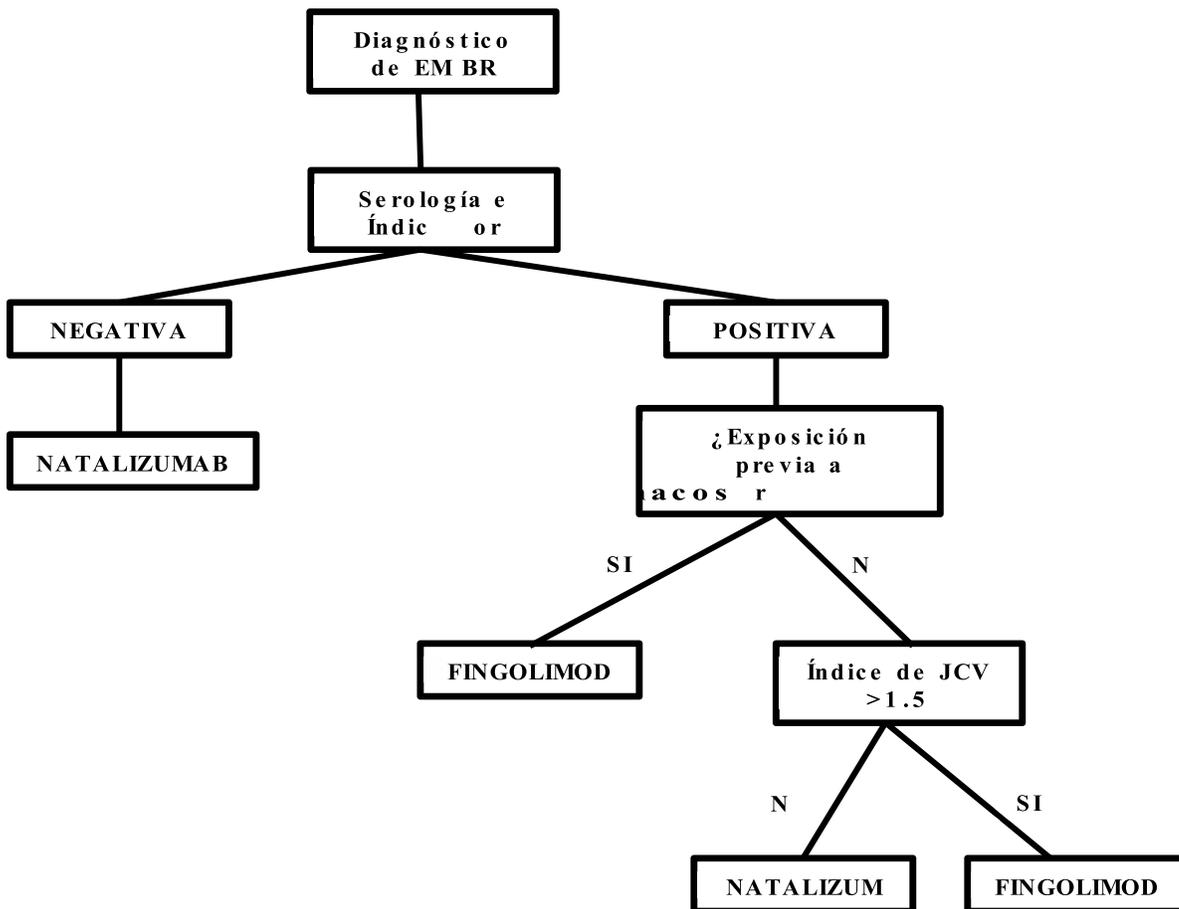


Figura 3. Esquema propuesto para escogencia de tratamiento de segunda línea en EM BR

Referencias

1. Rivera VM, de Jesús P. (2011). Master in Neuroimmunology. Chapter 1: Multiple Sclerosis Definitions, Epidemiology, Genetics and Natural History. Barcelona: Viguera.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292-302.
3. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
4. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39(3): 285- 294.
5. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-1504.
6. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-1506.
7. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective uropa zed uropa zed study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359(9316): 1453-60.
8. Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 50- 58.
9. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 230-37.
10. Correale J, Abad P, Alvarenga R, 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.
11. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7): 1268-1276.
12. Khan O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705-13.
13. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on uropa ze. *Int MS J* 2008; 15: 12-8.
14. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 604-10.
15. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study for oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1098-107.
16. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12): 1087-97.
17. Ver detalles de prescripción en <https://www.tecfidera.com/pdfs/full-prescribing-information.pdf>.
18. Ver detalles de prescripción y monitorización en www.aubagiohcp.com/aubagio-dosing.

19. O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1293-303.
20. Confavreux C, O'Connor C, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, uropa-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(3): 247-56.
21. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1^a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20(6): 705-16.
22. Miller AE, Wolinski JS, Kappos L et al. Oral uropa zed da for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a uropa zed, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(10): 977-86.
23. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthr Rheum* 2010; 62(5): 1494-1503.
24. Kappos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1124-40.
25. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
26. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
27. Calabresi PA, Radue EW, Goodien D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, uropa zed, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 545-56.
28. Ver información de vigilancia de fingolimod en www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm303192.htm.
29. <http://www.medscape.com/viewarticle/849677>
30. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM457120.pdf>.
31. Freedman MS. Present and emerging therapies for multiple sclerosis. *Continuum* 2013; 19(4): 969-991.
32. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al. A controlled trial of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15-23.
33. European Medicines Agency – Human medicines – Tysabri. Of issue of marketing authorisation valid throughout the European Union 27/06/2006. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
34. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2006; 354: 899-910.
35. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2006; 354: 911-923.
36. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM et al. New insights on human polyomavirus JC and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Dev Immunol* 2013; Article ID 839719, 17 pages.
37. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Eng J Med* 2012; 366: 1870-80.
38. Fernandez O, García-Merino JA, Arroyo

- R et al. Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri®) – 2011. *Neurología* 2011. Doi: 10.1016/j.nrl.2011.09.008.
39. Bozic C, Richman S, Plavina T et al. Anti-JCV antibody prevalence in MS patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol*. 2011, doi: 10.1002/ana.22606.
40. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 802-12.
41. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1068-1074.
42. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-441.
43. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 779-87.
44. Dong-Si et al. *AAN* 2013; P04.271.
- 45.- Hartung HP, Gonsett R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, random-blind randomized multicenter trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
- 46.- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332.
47. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. *Neurology* 2005; 65: 690-95.
48. Río J, Castelló J. *Masters in Neuroimmunology*. Capítulo 4: Tratamiento de fondo y sintomático. 3 ed. Editorial Viguera. 2011. Pag. 139-193.
49. Muraro PA, Bielekova B. Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4(4): 676-92.
50. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2008; 359(17): 1786-1801.
51. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 24: 380(9856): 1819-28.
52. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 24: 380(9856):1829-39.
53. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf.
54. Hauser SL, Waubant E, Arnold, DL et al. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-688.
55. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al; OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66(4): 460-71.

56. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT01247324.
57. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. NCT01412333.
58. A Study of Ocrelizumab in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. NCT01194570.
59. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2015; 373(15): 1418-28.
60. Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebo-Controlled Trial of Oral Laquinimod for Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2012; 366: 1000-9.
61. BRAVO Study: Laquinimod Double Blind Placebo Controlled Study in RRMS Patients With a Rater Blinded Reference Arm of Interferon β -1a (Avonex®). NCT00605215.
62. The Efficacy and Safety and Tolerability of Laquinimod in Subjects With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (CONCERTO). NCT01707992.
63. Barkhof F, Giovannoni G, Hartung HP et al. ARPEGGIO: A randomized, placebo-controlled study to evaluate oral laquinimod in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS). *Neurology* 2015; 84(14): Supl. P7.210.
64. Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2010; 362(5): 416-26.
65. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008933. DOI: 10.1002/14651858.CD008933.pub2.
- 66.- Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003982.
- 67.- Massacesi L, Parigi A, Barilaro A, et al. Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2005; 62: 1843-47.
- 68.- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-55.
- 69.- Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308(4): 173-80.
- 70.- The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337: 441-46.
- 71.- Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet* 1997; 349: 589-93.
- 72.- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50(2): 398-402.
- 73.- Lewanska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 565-72.

74.- Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG, et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000; 55(8): 1135-43.

75.- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78.

76.- Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71(4): 265-71.

77.- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-56.

78. <http://www.nationalmssociety.org/Research/Research-We-Fund/Restoring-What-s-Been-Lost/Repairing-Damaged-Tissues/Stem-Cells-in-MS>.

79. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS). A 3-Year Interim Report. *JAMA Neurol* 2015; 72(2): 159-169.

80. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(3): 246-59.

81. Correale J, Abad P, Alvarenga R et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America. Practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci* 2014; 339: 196-207.

Quinta Parte: Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento de la EM BR es el de modificar la historia natural de la enfermedad, reducir la actividad inflamatoria del SNC, así como prevenir o ralentizar la progresión de la discapacidad.

Los medicamentos modificadores de la enfermedad, de primera y segunda línea, son más efectivos cuando se utilizan de manera temprana, pues reducen la inflamación, desmielinización y daño axonal en el SNC, lo cual se traduce en menor desarrollo de discapacidad, o por decirlo de otra manera, muchos más años de funcionalidad e independencia. La razón por la cual estas terapias son menos efectivas cuando la EM ha evolucionado a la fase secundaria progresiva (EM SP) es porque en este momento la inflamación pasa a ser un proceso menor y prevalece la neurodegeneración.¹

Para evaluar la severidad con que puede evolucionar la enfermedad, existen algunos aspectos clínicos que funcionan como indicadores de pronóstico. Entre los factores de riesgo que pronostican peor evolución de la EM, se pueden mencionar: más de un brote al año; requerimiento de hospitalización y uso de esteroides en el brote; afectación importante de las actividades de vida diaria; más de un dominio funcional afectado; brotes piramidales, espinales o cerebelosos; trastorno de esfínteres; deterioro cognitivo; sexo masculino; grupo étnico latinoamericano o afroamericano y recuperación incompleta de un brote a los 6 meses de evolución.²

Una vez seleccionado el tratamiento inicial, se debe dar un seguimiento a la respuesta terapéutica del paciente. El período ideal para evaluación clínica y radiológica (con RM) es variable de acuerdo con las recomendaciones de expertos, pero en general, se sugiere que sea cada 6-12 meses, dependiendo de los recursos físicos y logísticos con que se cuenten, así como de la evolución individual de cada paciente.¹

Respuesta Terapéutica Óptima

Se define una respuesta terapéutica óptima cuando un paciente alcanza un estado libre de actividad de la enfermedad, lo cual significa que:

- No hay evidencia de brotes clínicos.
- No hay progresión de la discapacidad (generalmente medido por la escala EDSS, de *expanded disease status scale*, o escala de Kurtzke).
- No hay evidencia de lesiones nuevas o activas en RM.

Este concepto de respuesta óptima se abrevia en la actualidad como NEDA-3 (del inglés *non evidence of disease activity – 3 criteria*).³

Incluso más recientemente, se está revisando la agregación de otras variables dentro de la definición de respuesta terapéutica óptima, como por ejemplo la prevención del desarrollo de atrofia cerebral o la prevención del desarrollo de deterioro cognitivo (eventualmente, se evolucionaría a un NEDA-4 o un NEDA-5).^{4,5}

Actualmente, la posibilidad de alcanzar un estado NEDA-3 ronda solo una tercera parte de los pacientes, incluso con los medicamentos más potentes, como natalizumab o fingolimod. Los pacientes con respuesta subóptima requerirán de una evaluación concreta de los parámetros establecidos de forma periódica, para decidir si requieren de cambio de tratamiento.^{1,6,7}

Otros aspectos que afectan la respuesta terapéutica

Además de la actividad clínica y radiológica, existen otros factores que se deben valorar en la respuesta terapéutica, los cuales influyen en la decisión de mantener o cambiar un tratamiento:

- Presencia de efectos secundarios o adversos de un medicamento.
- Intolerancia al producto o a su ruta de administración.
- Otros diagnósticos y comorbilidades.

- Presencia de anticuerpos neutralizantes (interferones, natalizumab; no afecta los medicamentos orales).⁸

Se debe recordar que existe un espectro de respuesta al tratamiento, que va desde el paciente totalmente respondedor a una terapia, pasando por el parcialmente respondedor, hasta el no respondedor. Además, la respuesta terapéutica es un fenómeno variable en el tiempo y puede cambiar su estatus en el mismo paciente.⁸

Respuesta Terapéutica Subóptima o Falla del Tratamiento

Se recomienda cambiar tratamiento después de haber mantenido un medicamento modulador de la enfermedad, por al menos 6 a 12 meses, con resultados en la evaluación clínica o radiológica compatibles con una respuesta subóptima o falla terapéutica.¹

Se define respuesta terapéutica subóptima cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios:^{1, 9-10}

a. Brotes

- Más de un brote por año, o
- Recaída severa con discapacidad residual, determinada por:
 - Recuperación incompleta a los 6 meses del brote.
 - Necesidad de hospitalización y uso de esteroides.
 - Dos o más sistemas funcionales afectados.
 - Deterioro significativo motor, cerebeloso o de tallo cerebral.
 - Deterioro significativo en la calidad de vida.

b. Resonancia Magnética

- Dos o más lesiones nuevas reforzadas con gadolinio (respecto RM previa) o,
 - Dos o más lesiones nuevas por año en secuencia T2 de RM o,
 - Dos o más lesiones nuevas en médula espinal.
- Se recomienda tomar una RM para evaluación al menos 6 meses posterior al inicio de un tratamiento y luego anualmente.

c. Escala de discapacidad (EDSS)

- Aumento >1 punto del EDSS basal, sostenido al menos por 6 meses, si EDSS <6 puntos.
 - Aumento >0.5 puntos si el EDSS basal ≥ 6 .
- Aumento de más de un 20% del tiempo para realizar la prueba T25FW (*timed 25-foot walk*) sostenida por al menos 6 meses.

Existen otros elementos clínico-radiológicos que todavía no están validados en forma general como criterios de respuesta terapéutica subóptima, pero todos los estudios actuales apuntan en su dirección, y es muy probable que en los próximos meses o años sean aceptados como elementos extra para definir si se requiere de cambio de un tratamiento. Entre estos elementos se pueden mencionar:

Deterioro cognitivo

Entre un 40 y un 60% de los pacientes con EM (incluso con formas más tempranas, como CIS y RIS) presentan deterioro cognitivo, predominantemente en los dominios de velocidad de procesamiento, atención y memoria verbal. Esto tiene un importante impacto en la calidad de vida, el funcionamiento social y en el empleo.

Por lo anterior, se recomienda como mínimo, una evaluación neuropsicológica basal y luego un control anual, excepto que se note un deterioro más rápido de la función cognitiva. Las baterías recomendadas para esta evaluación son la BRBNT (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test*), la MACFIMS (*Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*), o bien, la SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*). De todas ellas, hay versiones validadas en español.^{1, 11-15}

No obstante, aún no se cuenta con suficiente evidencia para deducir que el empeoramiento cognitivo por se indique respuesta terapéutica subóptima, y no necesariamente mejora al cambiar de tratamiento, por lo que se recomienda que se evalúen otros elementos

clínicos y radiológicos de NEDA para justificar un cambio.¹

Atrofia cerebral

Pasados los 30 años de edad, de acuerdo con el envejecimiento esperado, el cerebro se atrofia en términos porcentuales en un 0.1-0.2% de su volumen cada año. Se calcula que en EM este proceso es de 0.3-0.5% por año, es decir, unas 3 veces mayor, y se da tanto en sustancia blanca como en sustancia gris, en forma generalizada.¹⁶⁻¹⁷

La tasa de atrofia cerebral en EM (medida por RM con técnicas automatizadas de imagen) no se ha validado aún como criterio de respuesta terapéutica subóptima. Sin embargo, se espera que en poco tiempo la evidencia acumulada, en los estudios que están corriendo, la establezcan de forma definitiva como un criterio válido, pues se ha establecido correlación entre la progresión clínica de la enfermedad y la atrofia cerebral.¹⁸

Dado que se observa una alta tasa de atrofia cerebral en EM, la cual a su vez se encuentra relacionada con deterioro cognitivo, se recomienda una medida anual de los cambios de volumen cerebral por RM. 1, 19

Cambio de Tratamiento

a) Cambio Lateral

El cambio lateral de medicamentos se refiere al intercambio entre fármacos de la misma línea, con potencia terapéutica similar, por ejemplo de uno de los interferones a glatiramer o teriflunomida. Este cambio se recomienda cuando un paciente presenta adecuada respuesta al tratamiento seleccionado, en lo que se refiere a control de la enfermedad (alcanza NEDA-3), pero se presenta algún efecto adverso o intolerancia que no permite mantener la administración del fármaco.^{1, 20-21}

b) Escalonamiento o Ascenso de Línea

La segunda estrategia es el cambio ascendente o escalonamiento a medicamentos con mayor potencia terapéutica (ej. de interferones a natalizumab o fingolimod), o sea, pasar de primera a segunda línea de tratamiento. Esto es lo ideal cuando el paciente cumple criterios de respuesta subóptima con el fármaco inicial, o bien, en pacientes con enfermedad muy activa y rápida tasa de deterioro.^{1, 20-21}

Recomendaciones para Cambio entre Tratamientos

En general, cuando se requiere cambiar entre medicamentos, es necesario conocer el perfil del mecanismo de acción y neuromodulación de cada uno de los fármacos considerados, para efectuar el cambio sin perjuicio para el paciente, con la mejor tolerancia posible, tratando de evitar una reactivación de la enfermedad y minimizando cualquier riesgo posible.

Se conoce como período de lavado a un espacio de tiempo entre el retiro de un medicamento y el inicio de otro, con el objetivo de evitar efectos adversos, riesgos de recaídas de la enfermedad u otro tipo de complicaciones. A continuación, se resumen algunas recomendaciones importantes para efectuar los cambios entre medicamentos de primera y segunda línea de tratamiento en EM BR.^{1, 8, 22}

a) Cambios Laterales entre Medicamentos de Primera Línea

En general, para cambiar entre medicamentos de primera línea, no se requiere dejar ningún período de lavado. Se retira simplemente el medicamento actual y se inicia el nuevo. Este es el paso recomendado para pasar de interferones a glatiramer o teriflunomida; de glatiramer a interferones o teriflunomida; y el resto de combinaciones posibles. Como ya se mencionó, estos cambios se recomiendan cuando un paciente se ha mantenido estable de la enfermedad, pero presenta un efecto intolerable o adverso al fármaco utilizado y se

le recomienda otro de una potencia similar, de acuerdo con los estudios pivotaes.⁸

Específicamente para la teriflunomida, existe un protocolo de lavado rápido con colestiramina, en caso de requerir su eliminación pronta por embarazo, planificación del embarazo (tanto en hombres como mujeres) o efectos adversos serios. La recomendación es la siguiente:

- Se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. Alternativamente, se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días. Una medición sérica menor de 0.02 mg/L de teriflunomida se considera como eliminación efectiva.²³

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas, por un intervalo de al menos 14 días, y esperar un mes y medio entre el primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización, si este es el caso. Tanto la colestiramina, como el carbón activado en polvo, pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar la anticoncepción fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.²³

b) Cambios Laterales entre Medicamentos de Segunda Línea

Ocasionalmente, pacientes con medicamentos más potentes pueden requerir cambio de un fármaco a otro. Típicamente, esto se puede dar cuando se completa la infusión 24 de natalizumab y se ha seroconvertido a positivo por JCV, pues el riesgo de LMP aumenta y puede ser necesario el paso a fingolimod. Las recomendaciones de cambio entre estos medicamentos se detalla a continuación:^{1, 8, 22, 24}

DE	A	OBSERVACION
FINGOLIMOD	NATALIZUMAB	Se recomienda un período de lavado de 4 semanas. Puente con esteroides si enfermedad está muy activa.
NATALIZUMAB	FINGOLIMOD	2-3 meses de período de lavado Si la enfermedad está muy activa, hacer puente con pulsos de esteroides. Vigilar por síndrome de reconstitución inmunológica.

c) Escalonamiento de Medicamentos de Primera a Segunda Línea

Para el cambio ascendente en casos de EM BR de evolución agresiva, por lo general, no se requiere de período de lavado para pasar de medicamentos de primera línea a segunda línea. Específicamente, se puede hacer un cambio directo desde interferones o glatiramer hacia natalizumab o fingolimod.^{1, 8, 22}

Con respecto a la teriflunomida, el período de lavado para inicio de medicamentos de segunda línea es incierto. La vida media de la teriflunomida es de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide su interrupción, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3.5 meses) comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.²³

Combinación de tratamientos

En muchas otras enfermedades, es usual combinar tratamientos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, en EM esta práctica está todavía muy limitada, sobretodo después de la aparición de LMP en el estudio SENTINEL, cuando se combinó natalizumab con interferón.²⁵

Por lo anterior, a la fecha no existe evidencia para recomendar el uso de tratamientos combinados, y más bien la línea de investigación en diferentes fármacos recluta a los pacientes para nuevas moléculas, no combinaciones.¹

Suspensión de tratamientos

La decisión de detener el tratamiento en EM BR se debe hacer de forma individual. En general, se recomienda la suspensión del tratamiento cuando el paciente ha entrado en fase secundaria progresiva (EM SP), y cumple con los siguientes requisitos:

- EDSS > 6 puntos
- Más de dos años sin brotes clínicos
- RM sin lesiones activas (que refuercen con medio de contraste)
- Común acuerdo con el paciente al explicarle la fase de la enfermedad
- Seguimiento clínico y por RM durante al menos dos años más, con mantenimiento de los criterios anteriores.¹

No hay evidencia de que el natalizumab, el fingolimod o la teriflunomida tengan funcionamiento en EM SP. Existe alguna evidencia de que el interferón beta 1b puede dar beneficios modestos en las recaídas y progresión de la discapacidad en esta fase de la enfermedad, por lo que sería el único medicamento con alguna evidencia para continuar, pero solo si hay evidencia de actividad clínica o radiológica de la EM SP. Finalmente, para la EM PP, sólo se recomienda en la actualidad su tratamiento sintomático, dada la falta de evidencia para sostener que los medicamentos neuromoduladores ejerzan algún beneficio adicional.¹

26

Guías Complementarias

Para complementar esta Guía de Manejo de la EM BR, se han agregado recomendaciones generales sobre el manejo de la EM SP y la EM PP, así como para la suspensión de los medicamentos moduladores de la enfermedad.

Además, se está trabajando en la elaboración de las recomendaciones de manejo de la EM en situaciones especiales: embarazo, edad pediátrica, síndrome de

reconstitución inmunológica, manejo de la LMP y tratamiento sintomático de la EM.

Para terminar, el grupo autor estará revisando y adaptando los lineamientos sobre manejo de otras enfermedades desmielinizantes que forman parte del diagnóstico diferencial de la EM, principalmente el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

Recomendaciones de Consenso para Seguimiento del Tratamiento

1. La evaluación de respuesta terapéutica se recomienda con un intervalo mínimo de 6 meses y máximo de un año. Debe incluir los tres criterios para definir respuesta óptima o subóptima:

- Tasa de brotes durante el período de observación.
- Aparición de nuevas lesiones en T2/FLAIR y lesiones reforzadas con gadolinio en RM.
- Estatus de la discapacidad según escala de EDSS.

Se sugiere complementar la evaluación con una medición de la pérdida de volumen cerebral por métodos automatizados de RM (por ej. SIENA o SIENAX) al menos una vez al año y una evaluación neurocognitiva anual.

2. Se considera respuesta terapéutica óptima si:

- No hay evidencia de brotes clínicos.
- No hay progresión de la discapacidad.
- No hay evidencia de lesiones nuevas o activas en RM.

3. Si se cumplen los criterios de respuesta terapéutica óptima y el paciente tolera adecuadamente el tratamiento, debe mantenerse en el mismo tratamiento.

4. Si se cumplen criterios de respuesta terapéutica óptima y el paciente presenta efectos adversos al tratamiento o intolerancia al mismo, se recomienda

cambio lateral, de acuerdo con los siguientes lineamientos:

a) Cambio Lateral entre Medicamentos de Primera Línea

FARMACO ORIGINAL	OPCION 1	OPCION 2	OPCION 3
INTERFERONES	ACETATO DE GLATIRAMER	TERIFLUNOMIDA	DIMETILFUMARATO
ACETATO DE GLATIRAMER	INTERFERONES	TERIFLUNOMIDA	DIMETILFUMARATO
TERIFLUNOMIDA	INTERFERONES	ACETATO DE GLATIRAMER	DIMETILFUMARATO
DIMETILFUMARATO	TERIFLUNOMIDA	INTERFERONES	ACETATO DE GLATIRAMER

- El Dimetilfumarato no se encuentra disponible en Costa Rica, para la fecha actual (finales de 2015).

- El cambio lateral entre medicamentos de primera línea no requiere de períodos de lavado.

- Las opciones dependen de la disponibilidad de los medicamentos, costos, preferencias en ruta de administración y tolerancia.

Eliminar la práctica de cambio lateral entre los interferones, pues se pierde tiempo valioso de mejorar la respuesta terapéutica cuando se requiere escalada de tratamiento.

b) Cambio Lateral entre Medicamentos de Segunda Línea

FARMACO ORIGINAL	OPCION 1	OPCION 2	OPCION 3
NATALIZUMAB	FINGOLIMOD	ALENTUZUMAB	DIMETILFUMARATO
FINGOLIMOD	NATALIZUMAB	ALENTUZUMAB	DIMETILFUMARATO

- El Dimetilfumarato no se encuentra disponible en Costa Rica, para la fecha actual (finales de 2015).

- El cambio lateral entre medicamentos de segunda línea requiere de períodos de lavado.

- Las opciones dependen de la disponibilidad de los medicamentos, costos, preferencias en ruta de administración, perfil de riesgo y tolerancia.

5. Se considera respuesta subóptima al tratamiento, o falla terapéutica si se acumulan DOS o más de las siguientes características clínicas o radiológicas:

a. Clínica

Tasa de Brotes

- Más de un brote por año, o
- Recaída severa con discapacidad residual, determinada por:

Recuperación incompleta a los 6 meses del brote.

Necesidad de hospitalización y uso de esteroides.

Dos o más sistemas funcionales afectados.

Deterioro significativo motor, cerebeloso o de tallo

cerebral.

Deterioro significativo en la calidad de vida.

Escala de discapacidad (EDSS)

-Aumento >1 punto del EDSS basal, sostenido al menos por 6

meses, si EDSS previo <6 puntos, o

- Aumento >0.5 puntos si el EDSS basal ≥6.

b. Radiológica (RM)

-Dos o más lesiones nuevas que refuercen con gadolinio (respecto RM previa) o,

-Dos o más lesiones nuevas por año en secuencia T2 de RM o,

-Dos o más lesiones nuevas en médula espinal.

Se recomienda tomar una RM para evaluación al menos 6 meses

posterior al inicio de un tratamiento y luego anualmente.

6. Si se cumplen con los criterios de respuesta terapéutica subóptima, proceder de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

a) Si está con medicamento de primera línea, escalar a segunda línea (Según lineamientos en figuras 1-3).

b) Si está con medicamento de segunda línea, hacer cambio lateral.

c) Si ya se hizo cambio lateral en segunda línea y no hubo respuesta o respuesta adecuada, considerar tercera línea de medicamentos: alentuzumab o daclizumab según disponibilidad en el medio.

d) Considerar medicamentos experimentales solo en casos donde se haya documentado falta de respuesta a las opciones anteriores, haya ensayos bien diseñados disponibles y se atiendan correctamente las regulaciones bioéticas internacionales.

7. Cuando la EM BR evoluciona a fase SP se debe reevaluar el caso para determinar la necesidad de continuación de tratamiento modulador de la enfermedad.

Son criterios para considerar el paso de la enfermedad de la fase BR a la fase SP si:

- EDSS >6.
- Evolución clínica de más de 10 años desde el diagnóstico.
- Acumulación de discapacidad aún sin brotes clínicos.
- Ausencia de brotes clínicos >2 años.
- RM con marcada atrofia cortical y subcortical, con lesiones hiperintensas confluentes en T2, agujeros negros en T1 y sin lesiones que tomen gadolinio.

En esta situación, la conducta recomendada es:

a) En presencia de actividad inflamatoria (brotes clínicos, lesiones nuevas en T2 o con gadolinio en T1) mantener tratamiento con interferón beta 1b SC en dosis usuales y retirar cualquier otro neuromodulador.

b) En ausencia de actividad inflamatoria por >2 años se debe retirar el medicamento modulador de la enfermedad y pasar a tratamiento sintomático con medicamentos y con medidas no farmacológicas.

8. Las formas primarias progresivas (EM PP), a la fecha, no cuentan con un tratamiento modulador demostrado con estudios clínicos. Por tanto, se debe ofrecer tratamiento sintomático con medicamentos y medidas no farmacológicas, hasta tanto no se tenga nueva evidencia científica.

9. No hay evidencia para recomendar el uso de combinación de medicamentos inmunomoduladores en EM.

10. Se recomienda retiro del tratamiento de la EM en las siguientes situaciones:

- EDSS ≥8
- Paso a EM SP sin actividad inflamatoria (fase degenerativa).
- Corroboración de que se trata de una variante EM PP.
- Embarazo.
- Efectos adversos serios que requieran retiro de la inmunomodulación (por ej. falla hepática, LMP, aplasia medular).
- Corroboración de un diagnóstico alternativo y descarte de la EM.

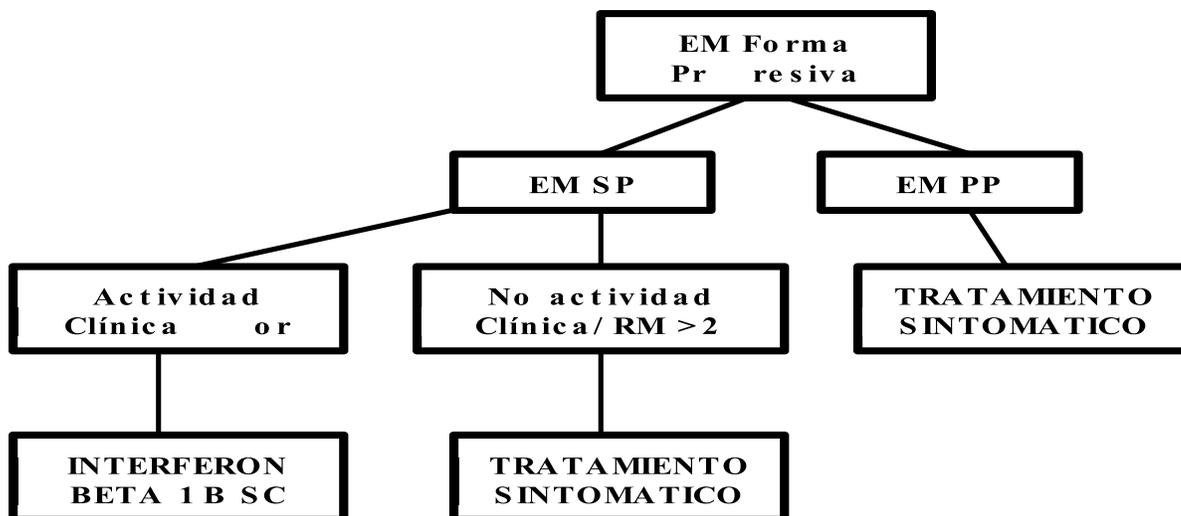


Figura 4. Manejo de las formas progresivas de la EM

Conflictos de Intereses

La realización de esta Guía es un servicio académico coordinado por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas y la revista Neuroeje. Ninguno de los autores ha recibido honorarios por la elaboración de la Guía, como tampoco patrocinio de agentes externos privados ni de instituciones gubernamentales.

Agradecimientos

A los autores de esta Guía por su servicio desinteresado, ad honorem, por el tiempo invertido en la elaboración, discusión y realización del documento final.

Contribución

JAVE realizó la coordinación del grupo para la revisión y discusión consensual del documento final. Además, realizó la mayor parte de la revisión bibliográfica, presentación, esquematización y manuscrito del documento final de esta Guía.

RVH colaboró con la revisión bibliográfica y redacción de la sección referente a natalizumab en el documento final de esta Guía. Participó en la discusión consensual del documento final.

APV participó en la discusión consensual del documento final, además de aportar su experiencia nacional e internacional y conocimiento de la enfermedad en muchos de los puntos clave de la Guía.

HFM participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además elementos clave en la Guía a partir de su experiencia acumulada en centros internacionales de manejo de EM.

KCC participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

LGRB participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

RSP participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

MGZ participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

PMA participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

ALVR participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su participación internacional en el manejo de EM.

FHV participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

RPR participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

LGC participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además opiniones importantes para la Guía a partir de su experiencia nacional de manejo de EM.

EHV participó en la discusión consensual del documento final. Aportó además sus valiosas opiniones, extenso conocimiento y vasta experiencia nacional en el manejo de EM.

Referencias

1. Correale J, Abad P, Alvarenga R et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci* 2014; 339: 196-206.
2. Freedman MS, Selchen D, Arnold DI et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS working group updated recommendations. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 307-23.
3. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74 (Suppl. 3): S3-7.
4. Montalbán X, Tintoré M. Novel triggers, treatment targets and brain atrophy measures. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:72-73.
5. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43-49.
6. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 254-60.
7. Kappos L, Radue E-W, O'connor P et al. Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis: results from a phase 3 placebo-controlled study (FREEDOMS) (abstract PD6-002). *Neurology* 2011; 76(Suppl. 4): A563.
8. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2013; 279(4): 239-47.
9. Río J, Castelló J, Rovira A et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15(7): 848-53.
10. Sormani MP, Río J, Tintoré M. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 19(5): 605-612.
11. Feuillet L, Reuter F, Audoin B et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated síndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124-7.
12. Nogales-Gaete J, Aracena R, Díaz V et al. Neuropsychological assessment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis prior to the use of immunomodulatory drugs. *Rev Med Chil* 2012; 140: 1437-44.
13. Rao SM. Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin; 1990.
14. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002; 16: 381-97.
15. Smith A. Symbol Digit Modalities Test: manual. Los Angeles CA: Western Psychological Services; 1982.
16. Fotenos AF et al. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* 2008; 65(1): 113-20.
17. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 158-70.
18. Lukas C, Minneboo A, de Groot V et al. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome

in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1351-6.

19. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-50.

20. Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol* 2010; 17: 31-7.

21. Bergvall N, Makin C, Lahoz R et al. Comparative effectiveness of fingolimod versus interferons or glatiramer acetate for relapse rates in multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1647-56.

22. Cohen M, Maillart E, Papeix C et al. Switching from natalizumab to fingolimod: risk of disease reactivation during the washout period is due to the previous activity of the disease. Follow-up of the ENIGM survey (abstract P623). Presentado en el 29º congreso del Comité Europeo para el tratamiento y la investigación en Esclerosis Múltiple, Copenhague, Dinamarca, Octubre 2-5; 2013.

23. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf.

24. Kappos L, Radue EW, Comi G et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology* 2015; 85(1): 29-39.

25. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 911-23.

26. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C et

al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 18 2012; 1: CD005181.

Sexta Parte: Anexos

Anexo 1. Protocolo para Uso de Natalizumab.

Nombre comercial: Tysabri.

Dosis: 300 mg IV cada 28 días (4 semanas).
Infusión en 1 hora.

Presentación: vial de 15 ml con 300 mg del medicamento. Líquido sin color. No agitar. No mezclar la infusión con otros medicamentos. Usar técnica aséptica.

Preservación: Refrigeración entre 2-8 °C. No congelar. Proteger de la luz.

• Pasos antes de la infusión

1. Proporcionarle al paciente una Guía de Medicación para Paciente, versión en español. (http://www.tysabri.com/pdfs/I61061-21_Medication_Guide_Spanish.pdf).

2. Asegurarse que el paciente entiende los términos definidos en la Guía facilitada. Si así es, obtener el consentimiento informado.

3. Aplicar la lista de revisión preinfusión antes de la cada dosis (ver anexo 3).

4. Utilizar el instrumento de seguimiento de infusiones (ver anexo 4.)

• Preparación y aplicación de la infusión

1. Usar técnica estéril. Pasar los 15 ml de Tysabri a una bolsa de solución fisiológica de 100 ml. Cambiar aguja (usar una aguja para extraer el medicamento del vial y otra para introducirla en la solución salina). Solo se usa NaCl 0.9%.

2. No agitar la solución. Rotular la solución. Adaptar las conexiones y aplicar la solución vía IV

e una hora. Si no se aplica de inmediato, se puede refrigerar y usar solo en las primeras 8 horas de preparada la solución. Luego se debe descartar.

3. Cuando la infusión termina, adaptar otra bolsa de solución fisiológica a la conexión y pasar unos 20 ml, para que la solución de Tysabri que quedó en la línea de conexión termine de pasar al paciente.

4. Dejar al paciente en observación por una hora después de terminar la infusión. Se vigilan signos vitales, síntomas de reacciones alérgicas y algún otro efecto secundario (cefalea, artralgias, cansancio, entre otros).

• En caso de reacciones alérgicas

1. Detener la infusión de inmediato. Aplicar antihistamínicos de inmediato (ej. clorfeniramina 4 mg IV STAT) y soporte líquido intravenoso con solución fisiológica.

2. Monitorizar signos vitales y patrón respiratorio hasta que la reacción desaparezca.

3. Puede ser necesario el uso de salbutamol en inhalaciones, oxígeno por administración nasal e incluso epinefrina SC 1:1000 0.3-0.5 ml SC si hay evidencia de anafilaxis. Trasladar al servicio de emergencias en caso de que esto suceda.

4. Si se presentan estas reacciones, no volver a aplicar natalizumab.

5. Puede presentarse una reacción de enfermedad del suero (después de varios días de la infusión, con cefalea, artralgias, mal estado general, fiebre o prurito). Esta se puede sobrepasar con un curso corto de esteroides orales y acetaminofén. Se puede intentar mantener las aplicaciones de natalizumab con infusiones más lentas y premedicación con antihistamínicos. Si persiste la reacción con las siguientes aplicaciones, se debe detener el natalizumab.

• **Seguimiento clínico**

1. Revisión de la condición general del paciente y aplicación del cuestionario de revisión preinfusión en todas las citas de infusión por parte de enfermería.

2. Revisión mínima trimestral por médico neurólogo sobre la evolución clínica del paciente y su respuesta al medicamento, y atención inmediata ante sospecha de LMP, reacción alérgica al NTZ o aumento de actividad de la enfermedad. Complementar con el seguimiento radiológico y paraclínico.

• **Análisis de laboratorio en el seguimiento**

LABORATORIO	Previo uso NTZ	2º infusión	7º infusión	Cada 6 meses posteriormente
Pruebas de función hepática	X	X	X	X
Hemograma	X			X
Anticuerpos anti VJC	X	-	X (en pacientes seronegativos)	X
Anticuerpos anti NTZ			X	X
RM	X		X	X (anual primeras 24 infusiones, semestral posterior a esta infusión)

*Se puede solicitar RM en cualquier momento que se sospeche LMP.

1. Vigilar las pruebas de función hepática con regularidad en las primeras infusiones y luego semestralmente.

2. Si el paciente presenta actividad de la enfermedad usando NTZ, revisar los anticuerpos antiNTZ. Si son positivos, se debe detener el medicamento. Si estos anticuerpos son positivos pero el paciente no tiene actividad de la enfermedad, revisar la presencia de los anticuerpos cada 3 meses. Si estos persisten positivos, se recomienda detener el NTZ.

3. Si un paciente es seronegativo por VJC, revisar la serología cada 6 meses y vigilar según los cuadros de riesgo de desarrollo de LMP. Si es seropositivo, revisar la serología trimestralmente.

• **Seguimiento con Resonancia Magnética**

1. Realizar una RM previa al inicio del tratamiento con NTZ.

2. Se debe realizar una RM después de la 6º infusión y luego anualmente, idealmente con el mismo resonador o de similares características.

3. Realizar RM en cualquier momento ante síntomas que hagan sospechar LMP.

4. Ante lesiones sospechosas de LMP en la RM, confirmar con reacción en cadena de polimerasa por VJC en LCR.

5. Ante cualquier sospecha de LMP, detener el NTZ. Si se confirma el diagnóstico, se debe aplicar plasmaféresis día por medio por 5 – 7 sesiones.

6. Si se detiene el NTZ, nunca olvidar la RM “de salida”, en los siguientes 3 meses de retirado el medicamento, pues se puede desarrollar LMP incluso semanas después de retirado el NTZ.

• **Otras consideraciones**

1. Durante el uso de NTZ pueden aplicarse pulsos de esteroides en caso de un brote. Sin embargo, si aparecen brotes en los primeros 6 meses de uso de NTZ, se debe revisar si el diagnóstico de EM es correcto, o bien si hay presencia de anticuerpos antiNTZ, en cuyo caso se debe retirar o cambiar el medicamento.

2. No se aplican esteroides si se sospecha LMP.

3. Cuando se decide el uso de NTZ y el paciente está con medicamentos de primera línea (interferones, teriflunomida), por lo general no requiere de períodos de lavado para arrancar con el NTZ. Sin embargo, si el paciente estuvo expuesto a medicamentos que producen linfopenia (fingolimod, dimetil fumarato), y la enfermedad no está muy activa, se recomienda

esperar un mes, para reconstituir el recuento linfocitario.

4. Si previamente se usaron inmunosupresores (mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina), se debe atrasar el inicio de NTZ hasta en 3 meses. Para medicamentos más potentes en producir linfopenia (alantuzumab, rituximab), no se conoce bien cuál debe ser el período de lavado para iniciar NTZ. En estas situaciones, se debe sopesar el grado de actividad de la enfermedad y la necesidad de inicio del tratamiento.

5. En ocasiones, pacientes seropositivos por VJC podrían requerir tratamiento con NTZ. La decisión de uso se puede establecer dependiendo de la actividad de la enfermedad, de las opciones terapéuticas y del cuadro de riesgo de desarrollo de LMP.

6. En caso de infecciones no complicadas en tracto urinario, vías respiratorias, tracto digestivo, no es necesaria la interrupción del NTZ.

7. Al detener el NTZ por cualquier motivo, se debe cuidar al paciente de la reaparición de la enfermedad (brotes). Si se está haciendo un período de lavado para iniciar otra terapia (ej, 2-3 meses para iniciar fingolimod), se pueden usar pulsos de esteroides como puente para apagar la actividad de la enfermedad.

8. Durante el tratamiento con NTZ, se recomienda que las mujeres permanezcan con una medida anticonceptiva eficaz. Si hay embarazo, se debe retirar el medicamento. Si hubo exposición al medicamento, se debe reportar a la autoridad de salud. Para embarazarse después del uso de NTZ, se recomienda un período de lavado de por lo menos 3 meses.

Anexo 2. Ficha para Revisión Preinfusión de Natalizumab.

- Nombre de Paciente:**
- Identificación:**
- Edad:**
- Procedencia:**

A. Aplicar por médico neurólogo@ o enfermer@ capacidad@

ITEM POR REVISAR	SI	NO
1. Cumple criterios diagnósticos de esclerosis múltiple brote remisión		
2. Mayor de 18 años y menor de 65 años		
3. Ausencia de alergia o hipersensibilidad a natalizumab		
4. Sin riesgo de infecciones oportunistas ni inmunocompromiso		
5. Sin fármacos inmunosupresores		
6. Los fármacos de primera línea ya fueron suspendidos		
7. Ausencia de cáncer (excepto carcinoma cutáneo de células basales)		
8. Se excluyó embarazo		
9. Paciente sabe que no debe embarazarse hasta 3 meses después de uso de NTZ		
10. Actualmente sin dar lactancia materna		
11. Paciente sabe que no debe amamantar durante y hasta 3 meses después de usar NTZ		
12. Paciente sabe que debe avisar al personal tratante si aparecen síntomas neurológicos nuevos		
13. Paciente firmó consentimiento informado		

Cualquier respuesta “NO” contraindica el inicio del tratamiento.

- Profesional:**
- Código:**
- Firma:**
- Fecha de inicio:**

Anexo 3. Hoja de Control para Infusión de Natalizumab

- Paciente:**
- Identificación:**
- Centro de infusión:**
- Fecha:**
- Enfermer@:**

1. Estado de la enfermedad

¿Desde la última infusión ha notado cambio en alguno de los siguientes aspectos?

ASPECTO	SI	NO
Función mental o personalidad		
Marcha		
Balance y coordinación		
Visión		
¿Ha habido alguna infección?		

- Cualquier respuesta “SI” o deterioro neurológico nuevo: Reporte de inmediato al neurólogo disponible en el centro.

2. Aplicación de dosis

Fecha de la primera dosis	
Número de dosis actual	
Hora de preparación de la infusión	
Hora de inicio de aplicación de la infusión	
Hora de fin de aplicación de la infusión	
Hora de egreso de la sala de infusión	
Fecha de la próxima aplicación de NTZ	
Número de lote del vial	
Fecha de expiración del vial	
Firma enfermera por aplicación	

3. Toma de muestras previas a la aplicación

TIPO DE MUESTRA	SI	NO
Orina		
Sangre		

4. Signos vitales

SIGNO	PREINFUSION	POSTINFUSION	EGRESO
FREC. CARDIACA			
PRESION ARTERIAL			
FREC. RESPIRAT.			
SAT. OXIGENO			
TEMPERATURA			

5. Registro de reacciones adversas en esta infusión

Reacción adversa:

Procedimiento:

Anexo 4. Protocolo para Uso de Fingolimod

Nombre comercial: Gilenya.

Dosis: 0.5 mg VO cada día, con o sin alimentos.

Presentación: Cápsulas de 0.5 mg.

Preservación: ver ficha técnica

• Pasos antes de la primer aplicación

1. Proporcionarle al paciente información sobre el medicamento, oral y escrita.

2. Obtener consentimiento informado.

3. Realizar los estudios de tamizaje previo a la primera aplicación y revisarlos.

- EKG de 12 derivaciones (si hay alteración, evaluación cardiológica).
- Hemograma completo, pruebas de función hepática, IgG por virus de varicela z ó s t e r (VVZ) en pacientes sin historia de varicela o sin vacunación para VVZ.

* Si el paciente es seronegativo o con títulos bajos de IgG por VVZ, se debe vacunar y esperar un mes para el inicio del tratamiento.

- RM cerebral de los últimos 3 meses.
- Evaluación oftalmológica completa con OCT (se puede prescindir excepto en diabetes o enfermedades oculares previas).
- Prueba de embarazo (si aplica).
- Pruebas de función respiratoria solo si hay historia de neumopatías previas.

• Primera aplicación

1. Tomar la primer dosis del medicamento en forma oral, directamente aplicado por enfermería, en una sala de observación dispuesta para tal fin.

2. Mantener el período de observación durante 6 horas, revisando en forma horaria la presión arterial y la frecuencia cardiaca. En caso de bradicardia sintomática, bloqueo AV de segundo grado o mayor, o frecuencia <45 latidos por minuto, proceder a evaluación cardiológica y monitorización continua de signos vitales. Si hay bradicardia asintomática,

vigilar hasta resolución de la misma y egresar, si no hay complicaciones.

3. Realizar EKG al final del período de observación.

• Evaluaciones de seguimiento

1. Control de la presión arterial en cada visita médica. Si hay hipertensión no controlada, se debe dar seguimiento cercano y adecuar el tratamiento antihipertensivo. Vigilar cualquier síntoma de desarrollo de encefalopatía posterior reversible.

2. Control oftalmológico en el 3°-4° mes de uso para descartar edema macular, en pacientes diabéticos o quienes han padecido de uveítis, pues tienen mayor riesgo de esta complicación macular. Idealmente, complementar esta evaluación con OCT.

3. En pacientes con síntomas respiratorios (principalmente disnea o tos persistente) se recomienda control con pruebas de función respiratoria, pues puede decaer el VEF1 (en forma reversible si se suspende el fármaco), principalmente al mes del tratamiento.

4. Pruebas de función hepática basal y cada 6 meses.

5. Hemograma basal y cada 6 meses.

6. Todo paciente que suspende Gilenya por más de dos semanas, requiere nuevamente vigilancia de primera dosis cuando reinicia el medicamento.

• Otras consideraciones

1. No utilizar Gilenya en los siguientes casos:

- Síndromes coronarios agudos en los últimos 6 meses.
- Ictus o isquemia cerebral transitoria en los últimos 6 meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada o clase II-IV NYHA.
- Bloqueos AV de segundo y tercer grado, excepto que tengan marcapasos.

- Prolongación del intervalo Qtc > 500 ms.
- Uso de medicamentos antiarrítmicos clase Ia (quinidina) y III (amiodarona), betabloquadores y calcionatagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo).
- Pacientes con infecciones severas.
- Ante cualquier sospecha de encefalopatía posterior reversible.
- Embarazo y lactancia. Se recomienda mantener un método de anticoncepción adecuado durante la administración de Gilenya. Y al retirar el medicamento, se requiere de un período de lavado de al menos 2 meses para embarazarse.

2. La linfopenia no contraindica el seguimiento con el tratamiento, ni predice el riesgo de desarrollar infecciones. Sin embargo, si hay desarrollo de linfopenia severa (<500 células por µl) se recomienda detener el medicamento, esperar que supere el recuento de 1000 y reiniciar día por medio.

Anexo 5. Ficha de Vigilancia de Medicamentos Inmunomoduladores

a) Interferones

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Reacción en sitio de inyección	Hemograma anual (c/6 m si alterado)
Síntomas pseudogripales	
Elevación de enzimas hepáticas	Función hepática anual (c/6 m si alterado)
Depresión	
Leucopenia	
Microangiopatía trombótica	TSH anual (c/6 m si alterado)
Embarazo: Categoría C	

b) Acetato de Glatiramer

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Reacción en sitio de inyección	Ninguna en general Solo por sospecha clínica
Reacción post inyección (flushing, disnea y dolor torácico).	
Elevación de enzimas hepáticas	
Embarazo: Categoría B	

c) Teriflunomida

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Infecciones de vías respiratorias superiores	Hemograma basal y cada 6 meses
	Transaminasas basales y cada 6 meses
Adelgazamiento del cabello	Presión arterial basal y regularmente
	PPD basal
Elevación de enzimas hepáticas	Prueba de embarazo basal
Embarazo: Categoría X	Planificación masculina y femenina

d) Dimetilfumarato

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Flushing	Hemograma basal y cada 6 meses
Prurito generalizado	
Dolor abdominal y náuseas	
Diarrea	Función hepática basal y cada 6 meses
Linfopenia	
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (no en EM)	
Embarazo: Categoría C	

e) Fingolimod

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Bradicardia 1 dosis (y ss/>14 días)	Hemograma basal y cada 6 m
Edema macular (primeros 3 meses)	Función hepática basal y cada 6 meses
Elevación de enzimas hepáticas	EKG basal y monitoreo FC/PA 6-8 h 1º dosis
Hipertensión arterial	Evaluación Oftalmológica y OCT basal y a los 3 m en diabéticos o enfermedades oculares
Leucopenia	
Infecciones por Virus Varicela Zóster	Serología basal por VVZ IgG y vacunación si es necesario
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	
Embarazo: Categoría C	Prueba de embarazo basal

f) Natalizumab

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Reacción postinfusión	Hemograma basal y cada 6 meses
Hipersensibilidad y anafilaxis	Transaminasas basales y cada 6 meses
Cefalea	Serología VJC basal y cada 6 meses
Infecciones	RM basal y cada año o en cualquier sospecha de LMP
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	
Embarazo: Categoría C	>24 infusiones: RM y VJC cada 6 meses si serología negativa previamente

g) Alemtuzumab

EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION DE RUTINA
Reacción postinfusión	Premedicación: Esteroides, antihistamínicos y antipiréticos
Mialgias y artralgias	Función tiroidea basal y cada 3 meses
Tiroiditis autoinmune	Hemograma basal y cada mes
Púrpura Trombótica Autoinmune	Función hepática basal
	Función renal basal
Nefropatía (anticuerpos anti GBM)	EGO basal y cada mes
	Descartar infecciones crónicas: hepatitis, VVZ, PPD, VIH, VPH
Embarazo: Categoría C	Monitoreo hasta 48 meses después de última infusión.