

HOSPITAL MILITAR CENTRAL		GUIA DE MANEJO: ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CÓDIGO: HP-NEUR-GM-03
 	UNIDAD: MEDICO HOSPITALARIA		FECHA DE EMISIÓN: 21-12-2015
	PROCESO: HOSPITALIZACION		VERSIÓN: 02
	SISTEMA DE GESTION INTEGRADO SGI		PÁGINA 1 DE 21

HOSPITAL MILITAR CENTRAL
NIT: 830.040.256-0

1. OBJETIVO

Establecer una guía de manejo para orientar a los profesionales de salud del Hospital Militar Central en el manejo de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple soportado en la mejor evidencia científica disponible para brindar una atención óptima a los pacientes que la padecen. El objetivo de tratar a los pacientes bajo esta guía es brindar la mejor atención posible basada en la evidencia científica disponible.

2. METODOLOGIA

Búsqueda de literatura:

Bases de datos: Pubmed, Medline, Embase, TripDatabase.

Organismos recopiladores: Guideline International Network, National Institute for Clinical Excellence, American Academy of Neurology, Guía Salud (España).

Palabras clave: practice guideline, guidelines, consensus development conferences, guideline adherence, practice guideline, recommendation, update AND multiple sclerosis.

Elaboración de guía de manejo basado en la mejor evidencia científica disponible.

Presentación y aprobación en Junta de Especialistas Servicio de Neurología.

3. ALCANCE

La presente guía dará recomendaciones basadas en la evidencia clínica disponible para el tratamiento de los pacientes que cursen con Esclerosis Múltiple para orientar a los profesionales de salud del Hospital Militar Central para una adecuada toma de decisiones en beneficio del paciente.

4. POBLACION OBJETO

Pacientes mayores de 18 años que cumplan criterios diagnósticos de Esclerosis Múltiple.

5. RECOMENDACIONES

DEFINICIÓN: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica y degenerativa del sistema nervioso central que está determinada por la presencia de inflamación, desmielinización y daño axonal mediado inmunológicamente con un patrón de diseminación en tiempo y espacio característico.

EPIDEMIOLOGIA:

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante inflamatoria más frecuente del sistema nervioso central. Es más frecuente en mujeres con una relación 2:1 (Mujeres: Hombres). El 70% de los pacientes debuta con la enfermedad entre los 20 y los 40 años. Sin embargo hay casos que se presentan

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	2 de 21		

5. RECOMENDACIONES

fuera de este rango de edad. (21)

La incidencia y prevalencia de la EM varía según la localización geográfica, siendo mayor en latitudes más alejadas del ecuador, con una prevalencia que va desde 80 a 300 casos por 100.000 habitantes. Por otro lado, la prevalencia en África, Asia y América Latina se ha estimado alrededor de 5 casos por 100.000 habitantes. (21)

En Colombia, la prevalencia de la EM muestra variaciones geográficas que varían de 1,48 a 4.98 casos por 100.000 habitantes. (23)

En Bogotá la prevalencia es de 4,41/100.000 habitantes. (14)

FISIOPATOLOGÍA

Aún no es del todo conocida. Las investigaciones indican que hay un desencadenante inicial no identificado hasta el momento que origina la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica en una persona que esta genéticamente predispuesta a la enfermedad, algunas hipótesis sugieren que ciertas infecciones pueden generar la sobre-regulación de moléculas de adhesión del endotelio cerebral y de la medula espinal, permitiendo a los leucocitos atravesar y llegar al Sistema Nervioso Central, estos linfocitos T autoreactivos, Linfocitos B, autoanticuerpos específicos contra la mielina y macrófagos reconocen los antígenos de la mielina lo cual lleva a una cascada de eventos que lleva a la formación de una placa aguda de desmielinización secundaria a la inflamación y pérdida axonal irreversible acumulativa por daño directo y por degeneración walleriana, en periodos tempranos es seguida por un periodo de remielinización que a medida que progresa la enfermedad se va tornando defectuoso lo que contribuye a la progresión de la enfermedad. (15)

En general el proceso se da cuando el antígeno es presentado a los linfocitos T CD4 por medio de una célula presentadora de antígeno (APC), tras este reconocimiento antigénico se produce la transducción de señales con las cuales se activa la célula T comenzando a secretar diferentes citocinas como el IFN gamma, IL- 22, IL-23 y IL-17 que por su efecto inflamatorio generan disrupción de la barrera hematoencefálica y quimiocinas que atraen células inmunes competentes, además de esto las células T activadas también expresan moléculas de adhesión (VLA-4) y (LFA- 1), gelatinasas y metaloproteinasas de matriz que degradan la membrana basal de colágeno tipo IV y fibronectina facilitando aún más el paso por la barrera hematoencefálica. (15)

Los linfocitos Th17 migran eficientemente a través de la barrera hematoencefálica acumulándose en las lesiones y secretando granzima B y otras enzimas citolíticas que generan muerte neuronal. Después de la reactivación en el sistema nervioso central, las células proinflamatorias Th1 y Th17 activan los macrófagos los cuales fagocitan la mielina exponiendo la superficie axonal y llevando a la liberación de agentes que aumentan el daño local tal como oxido nítrico, radicales libres de oxígeno y glutamato. La lesión axonal en la esclerosis múltiple se presenta por la desmielinización y la proliferación de la expresión anormal de los canales de sodio. En busca de restablecer la conducción normal hay un aumento en la entrada de sodio, disminuyendo la conducción nerviosa hasta el punto de llegar a bloquearla. Posteriormente se presenta un intercambio reverso entre el flujo de sodio y calcio, con salida de sodio y entrada de calcio que lleva al desarrollo de una cascada intracelular de lesiones mediadas por la entrada de calcio, llevando a una disfunción mitocondrial con reducción en la producción de ATP. Finalmente hay degeneración neuronal. (11)

Las células Th2 activan los linfocitos B en el plasma contribuyendo al daño celular mediado por anticuerpos y asociado a este proceso se genera daño celular mediado por complemento. Esta respuesta de células B intratecal es antígeno dependiente y dependiente de células T, lo cual se ve reflejado en los niveles de inmunoglobulina elevados en líquido cefalorraquídeo de los pacientes con esclerosis múltiple, representado por la presencia de bandas oligoclonales. (11).

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	3 de 21		

5. RECOMENDACIONES

La remisiones se presentan por un arresto de la actividad inflamatoria y por reparación del daño, dado por la redistribución de canales de sodio en la membrana axonal, remielinización predominantemente por oligodendrocitos recién diferenciados, reactivación del factor de transcripción de oligodendrocitos tipo 1 y sobreexpresión de ligandos de quemoquinas tipo CXCL1 y CXCR2 en los astrocitos hipertróficos que llevan a la acumulación de oligodendrocitos en los márgenes activos de la lesión, facilitando la remielinización y finalmente se presenta reclutamiento de nuevas regiones cerebrales. (11)

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Los síntomas y signos con que se presenta la enfermedad varían dependiendo del sitio donde se presenta la desmielinización:

Manifestaciones motoras

Se pueden presentar por alteración en la vía piramidal, extrapiramidal o de vías cerebelosas. La debilidad usualmente se debe al compromiso de las vías motoras centrales y se acompaña de hiperreflexia y espasticidad.

Síntomas sensitivos

La esclerosis múltiple puede producir alteraciones sensitivas en cualquier distribución anatómica y con cualquier tipo de combinación de pérdida de sensibilidad (tacto, dolor, temperatura, vibración, propiocepción). Los fenómenos sensitivos positivos son comunes, incluyendo parestesias, hiperpatía, alodinia y disestesias.

Síntomas visuales

Diversos patrones de alteración visual han sido descritos en esclerosis múltiple de acuerdo al compromiso en la vía visual. La neuritis óptica es la manifestación visual más frecuente; típicamente se presenta con dolor ocular unilateral, especialmente con los movimientos, y con escotoma central. Sin embargo, el grado de compromiso visual puede ir desde una leve desaturación de colores hasta amaurosis total.

Compromiso de otros pares craneales y del tallo cerebral

Las lesiones que comprometen otros pares craneales y el tallo cerebral pueden producir pérdida del gusto, debilidad facial, pérdida auditiva, tinnitus o vértigo. Puede presentarse disartria o disfagia secundarias a debilidad, ataxia o espasticidad de los músculos bulbares.

Alteraciones cognitivas y psiquiátricas

Las alteraciones cognitivas son comunes en los pacientes con esclerosis múltiple, pero frecuentemente no diagnosticadas. La prevalencia de los trastornos cognitivos se ha estimado hasta de un 50% a 75%. Los trastornos cognitivos tienen un importante impacto en la calidad de vida y en las actividades diarias. La depresión es un síntoma frecuente en la esclerosis múltiple presentándose hasta en un 75% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. (5)

En el siguiente cuadro se muestra el porcentaje de presentación de dichos síntomas:

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	4 de 21		

5. RECOMENDACIONES

Síntomas Iniciales	%
Alteraciones Sensitivas	34
Debilidad	22
Perdida Visual	13
Ataxia	11
Diplopía	8
Vértigo	4.3
Fatiga	2
Dolor Facial	2
Cefalea	2
Disfunción vesical	1
Debilidad facial	1
Disartria	0.6
Perdida Auditiva	0.6
Síntomas Psiquiátricos	0.3
Disfagia	0.3

Bruce A. C. Cree, Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis, continuum lifelong learning neurol, 2010

Curso clínico:

El curso clínico de la esclerosis múltiple es variable y difícil de predecir en cada uno de los pacientes.

Se utiliza el curso clínico de la enfermedad para definir los subtipos clínicos:

Recaída – Remisión: se caracteriza por recaídas claramente definidas con completa recuperación o con secuelas o déficit residual en recuperación. Los períodos entre las recaídas se caracterizan por ausencia de progresión de la enfermedad. Ésta es la forma de presentación más frecuente, ocurre hasta en un 85% de los pacientes. La definición de recaída requiere la aparición de nuevos síntomas o signos presentes por lo menos durante 24 horas, no asociados con fiebre. (5)

Primaria progresiva: se define como enfermedad progresiva desde su inicio, ocasionalmente con episodios de estabilización. El inicio es gradual, con empeoramiento continuo con leves fluctuaciones, pero sin recaídas distintivas. Este tipo suele ocurrir en personas de mayor edad y diferentes a las demás, afecta igual a hombres y mujeres. Usualmente se presenta en el 10% de los pacientes. (5)

Secundaria progresiva: se caracteriza por un curso inicial de recaída remisión seguida de progresión con o sin recaídas ocasionales, mínimas remisiones y estabilización. En la mayoría de los casos la secundaria progresiva inicia como recaída – remisión. Sin embargo, una vez el estado basal del paciente empeora progresivamente entre recaídas se considera que ha cambiado al tipo secundaria progresiva. Aproximadamente 50% o más de los pacientes con esclerosis múltiple recaída – remisión progresan a secundaria progresiva. El tiempo promedio para conversión a secundaria progresiva desde la primera recaída es de aproximadamente 19 años, aunque es altamente variable en cada paciente. (5)

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	5 de 21		

5. RECOMENDACIONES

Definición de las clases y niveles de evidencia utilizados en la presente guía:

CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado aleatorio.
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación.
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación.
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso.
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención.

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	6 de 21		

5. RECOMENDACIONES

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se basa en los criterios diagnóstico de Mc Donald revisados en el año 2010.

Criterios para Esclerosis Múltiple Recaída- Remisión:

PRESENTACIÓN CLINICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS	CRITERIOS EN RESONANCIA PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE
2 ó más Recaídas - Evidencia clínica de 2 ó más lesiones ó Evidencia clínica de una lesión con historia de una recaída previo.	No requiere estudios adicionales.	DISeminación en ESPACIO > Ó = 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 áreas en el SNC: - Infratentorial. - Yuxta cortical. - Periventriculares. - Medula Espinal
2 ó más Recaídas - Evidencia clínica de 1 lesión.	Diseminación en espacio : - RMC ó - Esperar una segunda recaída que comprometa un sitio diferente.	CRITERIOS EN RESONANCIA PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SEMINACIÓN EN TIEMPO Una lesión nueva en T2 o que capte con gadolinio en una RMC de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido entre las tomas de RMC. Presencia simultanea de lesiones asintomáticas que capten y que no capten gadolinio en cualquier momento.
1 Recaída - Evidencia clínica de 2 ó más lesiones.	Diseminación en tiempo: - RMC ó - Segunda recaída clínica.	

Chris H. Polman, et.al, Diagnosis criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the Mc Donald criteria, Ann Neurol, 2011. .

El diagnóstico se establece sí:

- Sí se cumplen 1 de los 3 sets de criterios y no hay una mejor explicación para los síntomas es Esclerosis Múltiple.
- Sí se sospecha pero no se cumplen todos los criterios= Posible Esclerosis Múltiple.
- Sí otro diagnostico durante la evaluación explica mejor la presentación clínica = No es Esclerosis Múltiple.

Criterios para Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva:

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	7 de 21		

5. RECOMENDACIONES

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIAMENTE PROGRESIVA

- 1 año de progresión de enfermedad (Determinado prospectivo o retrospectivamente).
- + 2 de 3 de los siguientes criterios:
Evidencia de diseminación en espacio (> ó = 1 lesión en T2 en al menos 1 área característica de EM.

Evidencia de diseminación en espacio en la medula espinal (> ó = 2 lesiones en T2)

LCR positivo.

Chris H. Polman, et.al, Diagnosis criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the Mc Donald criteria, Ann Neurol, 2011. .

TRATAMIENTO:

El tratamiento se debe establecer de forma temprana cuando se hace el diagnóstico de la enfermedad ya que este impacta en el pronóstico del paciente. Se dividen en:

Tratamiento Recaídas:

Glucocorticoides:

Antiinflamatorios que actúan reduciendo el edema y estabilizando la BHE.
Reparan la función de las células T reguladoras durante la exaceración.

1. El tratamiento con glucocorticoides tiene un beneficio a corto plazo en la velocidad de recuperación funcional de los pacientes en recaída. Es apropiado, por lo tanto, considerar la administración de glucocorticoides a cualquier paciente con esclerosis múltiple recaída remisión sin contraindicación (recomendación A)
2. No se ha recomendado ningún beneficio funcional a largo plazo después de un tratamiento con glucocorticoides. (Recomendación B)

Dosis: Metilprednisolona 1 g/día durante 3 a 5 días sucesivos.

Contraindicaciones Relativas para el uso de corticosteroides: Infecciones graves no controladas con el manejo antibiótico, úlcera gastroduodenal activa,

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	8 de 21		

5. RECOMENDACIONES

Diabetes Mellitus descompensada.

Tratamiento con modificadores de la enfermedad:

Medicamentos de primera línea que demostraron efectividad terapéutica en la esclerosis múltiple Recaída Remisión y cuyos estudios de clase I permiten una recomendación de tipo A:

	Dosis y vías de administración	Tiempo	Estudios, nivel de evidencia y recomendación
Interferón β-1a	22-44 µg, vía subcutánea	Tres veces por semana	PRISMS (1998): 184 pacientes/189 con placebo Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0,87/9,6 meses; placebo: 1,28/4,5 meses Evidencia I, recomendación A
	30 µg, vía intramuscular	Una vez por semana	MSCRG (1996): 158 pacientes/143 con placebo Recaídas-año/progresión: 0,61/21,9%; placebo: 0,9/34,9% Evidencia I, recomendación A
Interferón β-1b	250 µg, vía subcutánea	En días alternos	MSSG (1993): 115 pacientes/112 con placebo Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0,84/296 días; placebo: 1,27/153 días Evidencia I, recomendación A
Acetato de glatiramer	20 mg, vía subcutánea	Todos los días	Cop1 MSSG (1995): 125 pacientes/126 con placebo Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0,59/287 días; placebo: 0,84/198 días Evidencia I, recomendación A
Natalizumab	300 mg, infusión endovenosa	Cada cuatro semanas	AFFIRM (2006): 627 pacientes/312 con placebo Progresión: <i>hazard ratio</i> frente a placebo = 0,58 Hay que considerar riesgo a largo plazo de leucoencefalopatía multifocal progresiva Evidencia I, recomendación A
Fingolimod	0,5 mg, vía oral	Una vez al día	FREEDOMS (2010): 1.033 pacientes Recaídas-año: 0,16-0,18; placebo: 0,4 Hay que considerar riesgo de bradicardia, bloqueo auriculoventricular, edema macular, leucopenia Evidencia I, recomendación A

Tomado de: Patricio Abad, et al. En representación del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS). Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Rev Neurol* 2012.

Los 3 primeros medicamentos reducen el número de recaídas aproximadamente en 30% y disminuyen el riesgo de dishabilidad a los 2 años. El fingolimod

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	9 de 21		

5. RECOMENDACIONES

ha demostrado disminuir en aproximadamente el 50% las recaídas pero con mayor cantidad de efectos adversos y por lo tanto con indicaciones claras de uso. (5)

Los resultados con Natalizumab han mostrado una reducción de la tasa anual de recaídas del 68% entre los pacientes tratados en relación al placebo pero con mayor tasa de efectos adversos por lo que tiene indicaciones claras de uso. (5)

Mecanismo de Acción y Efectos adversos a tener en cuenta de los modificadores de la enfermedad:

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	10 de 21		

5. RECOMENDACIONES

TERAPIAS MODIFICADORAS DE ENFERMEDAD PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECAIDA REMISION				
Medicamento	Dosis	Modo de acción	Efectos adversos	Precauciones
<u>Interferon beta-1a (Avonex)</u>	30µg IM 1 vez por semana	Promueve cambio de Th1 a Th2	Leucopenia y elevación de enzimas hepáticas	Hemograma y función hepática periódicos
<u>Interferon beta-1a (Rebif)</u>	44µg SC 3 veces por semana	Promueve cambio de Th1 a Th2	Leucopenia y elevación de enzimas hepáticas	Hemograma y función hepática periódicos
<u>Interferon beta-1b</u>	8mIU SC <u>interdiario</u>	Propiedades anti-inflamatorias	Leucopenia y elevación de enzimas hepáticas	Hemograma y función hepática periódicos
<u>Acetato de glatiramer (Copaxone)</u>	20mg SC <u>interdiario</u>	Promueve células supresoras Th2 Posiblemente promueve la producción de factor <u>neurotrófico</u> derivado del cerebro	Reacciones en sitio de inyección	
<u>Fingolimod</u>	0.5 mg 1 vez al día	Modulador del receptor <u>Sphingosine 1-phosphato (S1P)</u> . Inhibe la salida de los linfocitos del tejido linfoide y limita la entrada de los linfocitos activos a <u>SNC</u> .	Nasofaringitis Disnea Nauseas Aumento asintomático de las enzimas hepáticas. Bradicardia	No dar a pacientes en tratamiento con <u>antiarrítmicos</u> de clase Ia, o III o patología bloqueos AV. En la primera aplicación se debe realizar un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada ésta, medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora durante las 6 primeras horas.
<u>Natalizumab (Tysabri)</u>	300mg IV mensualmente	Previene el paso de células T activadas a través de la barrera <u>hematoencefálica</u>	1:1000 riesgo de <u>leucoencefalopatía</u> multifocal progresiva	HIV u otra inmunodeficiencia
<u>Mitoxantrone</u>	12mg/m ² dosis máxima 140mg/m ²	Antineoplásico	Leucemia (0.44% - 0.67%) Falla Cardíaca congestiva	Falla cardíaca pre-existente o inmunodeficiencia

Fuente: Elaboración propia Autores Guía Esclerosis Múltiple Hospital Militar Central de Bogotá. 2014.

Recomendaciones del Consenso Europeo para uso de moduladores de la enfermedad:

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	11 de 21		

5. RECOMENDACIONES

Recomendaciones del Consenso Europeo para uso de moduladores de la enfermedad:

Esclerosis Múltiple Recaída Remisión:

Tratamiento Inicial: IFN 1b SC, IFN 1a IM, IFN 1a SC y Acetato de Glatiramer.

Inicio Agresivo: Fingolimod o Natalizumab

Tratamiento inicial no efectivo: Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantrone (rara vez usado actualmente)

Esclerosis Múltiple Secundariamente progresiva con Recaídas:

IFN 1b SC, IFN 1a SC, Mitoxantrone (rara vez usado actualmente)

Esclerosis Múltiple Secundariamente progresiva Sin Recaídas:

No evidencia de tratamiento efectivo

Esclerosis Múltiple Primariamente progresiva:

No evidencia de tratamiento efectivo

A. García-Merino, Ó. Fernández, X. Montalbán, C. de Andrés, C. Oreja-Guevara, A. Rodríguez-Antigüedad, T. Arbizu. Consensus statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases. *Neurología*. 2013.

Tratamiento Inicial: IFN 1b SC, IFN 1a IM, IFN 1a SC y Acetato de Glatiramer.

Inicio Agresivo: Fingolimod o Natalizumab

Tratamiento inicial no efectivo: Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantrone (rara vez usado actualmente)

Esclerosis Múltiple Secundariamente progresiva con Recaídas:

IFN 1b SC, IFN 1a SC, Mitoxantrone (rara vez usado actualmente)

Esclerosis Múltiple Secundariamente progresiva Sin Recaídas:

No evidencia de tratamiento efectivo

Esclerosis Múltiple Primariamente progresiva:

No evidencia de tratamiento efectivo

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	12 de 21		

5. RECOMENDACIONES

Nuevo Medicamento aprobado:

Teriflunomida: (Aubagio)

Inhibe reversiblemente la Dihydroorotato Dehidrogenasa, Enzima mitocondrial clave en la síntesis de novo de pirimidinas en las células con rápida proliferación, por lo tanto disminuye la replicación, activación, proliferación y función de Linfocitos T y B en respuesta a autoantígenos.

Los datos de eficacia del medicamento fueron obtenidos del ensayo TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) fase III, en el cual 14 mg de teriflunomida redujeron la tasa anual de recaídas en un 31% ($p < 0.001$) y el tiempo hasta la progresión de la discapacidad a los dos años de tratamiento en comparación con placebo en pacientes con formas recurrentes de la esclerosis múltiple. En dicho estudio además se demostró que los principales efectos adversos observados con teriflunomida eran similares en comparación con el placebo. (12)

Fue aprobado en septiembre de 2012 por la FDA para el tratamiento de Esclerosis múltiple Recaída Remisión, basados en la evidencia demostrada en el estudio TEMSO fase III. También basados en el ensayo TEMSO y en Tower (Teriflunomide Oral in people With relapsing remitting multiple sclerosis) en septiembre de 2013 la Comisión Europea concedió la autorización de comercialización de teriflunomida 14 mg.

El Instituto Nacional para la Salud y Cuidado Excellence (NICE) público en enero de este año 2014 la guía final, recomendando que Aubagio® (teriflunomida 14 mg) para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple recaída remisión (EMRR).

Con dichas indicaciones y basados en los estudios previamente mencionados en enero de 2014 fue aprobado en Colombia por el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA 2014M- 0014802).

Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para su uso:

INICIO

- Se recomienda tener cuadro hemático y función hepática del paciente de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.
- Se debe realizar previo al inicio del tratamiento screening e TB latente y los casos positivos deben recibir manejo previo al inicio del tratamiento.
- Prueba de embarazo
- Planificación

MENSUALMENTE

cuadro hemático y función hepática cada mes los primeros 6 meses y posteriormente cada 6 meses.

Monitorización Presión arterial periódicamente
Cuadro hemático sin signos de toxicidad

Fuente: *Elaboración propia Autores Guía Esclerosis Múltiple Hospital Militar Central de Bogotá. 2014.*

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	13 de 21		

5. RECOMENDACIONES

****AUBAGIO** está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos de anticoncepción seguros ya que los estudios en animales con Teriflunomide han demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad. En humanos no está bien caracterizado por la escasa experiencia.

La decisión sobre con cual medicamento modulador de la enfermedad iniciar entre IFN 1b SC, IFN 1a IM, IFN 1a SC, teriflunomide y Acetato de Glatiramer depende de las características particulares de cada paciente ya que en cuanto a la respuesta al tratamiento no hay diferencias estadísticamente significativas.

El fingolimod y Natalizumab están indicados si hay un inicio agresivo de la enfermedad o si hay respuesta subóptima a los anteriores.

No existe acuerdo sobre lo que se considera falla terapéutica o respuesta subóptima, pero varios estudios han valorado el número de recaídas, la progresión de discapacidad y los datos de Resonancia para elaborar criterios de fracaso terapéutico, siendo los más aceptados los siguientes:

Paciente con diagnóstico de esclerosis múltiple recaída remisión en manejo completo y adecuado con modulador de la enfermedad que presente:

- No disminución en el número de recaídas con respecto al número antes del inicio del tratamiento.
- Aumento en las recaídas en los últimos 6 a 12 meses
- 1 recaída al año.
- Aumento de un punto en la escala EDSS en los últimos 6 meses.
- Aumento en el número de lesiones en la resonancia en los últimos 6 meses (Nuevas lesiones que capten contraste, 2 o más lesiones en T2/año, Nueva lesión hipointensa en T1).

Tratamiento sintomático:

Siempre se debe dar manejo sintomático a los pacientes que padecen la enfermedad.

En el 2010 fue aprobado por la FDA el Dalfampiridine que es un bloqueador de los canales de Potasio para pacientes con alteración de la marcha, la cual tiene una prevalencia de hasta el 64% de los pacientes que padecen esclerosis múltiple. Este medicamento en la fase III demostró una mejoría de la velocidad de la marcha en 37% de los pacientes. (8)

Por lo tanto se recomienda Dalfampiridine a una dosis de 10mg cada 12 horas VO para pacientes con Esclerosis múltiple Recaída Remisión y alteración de la marcha secundaria.

Con dichas indicaciones y basados en los estudios previamente mencionados el año pasado fue aprobado en Colombia por el Instituto Nacional de vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA 2013M-0014463).

******* Se debe tener en cuenta durante su uso sus principales efectos adversos que son Convulsiones, Encefalopatía aguda y episodios confusionales.

VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN:

Valoración clínica periódica

RM Cerebral y con contraste cada 6 meses a 1 año o cada que la sintomatología del paciente afectado lo requiera.

Escalas de discapacidad:

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	14 de 21		

5. RECOMENDACIONES

La escala expandida de estado de discapacidad (EDSS) ha sido la escala más empleada para evaluar la evolución clínica de pacientes con EM.

Los sistemas funcionales que valora la escala EDSS son:

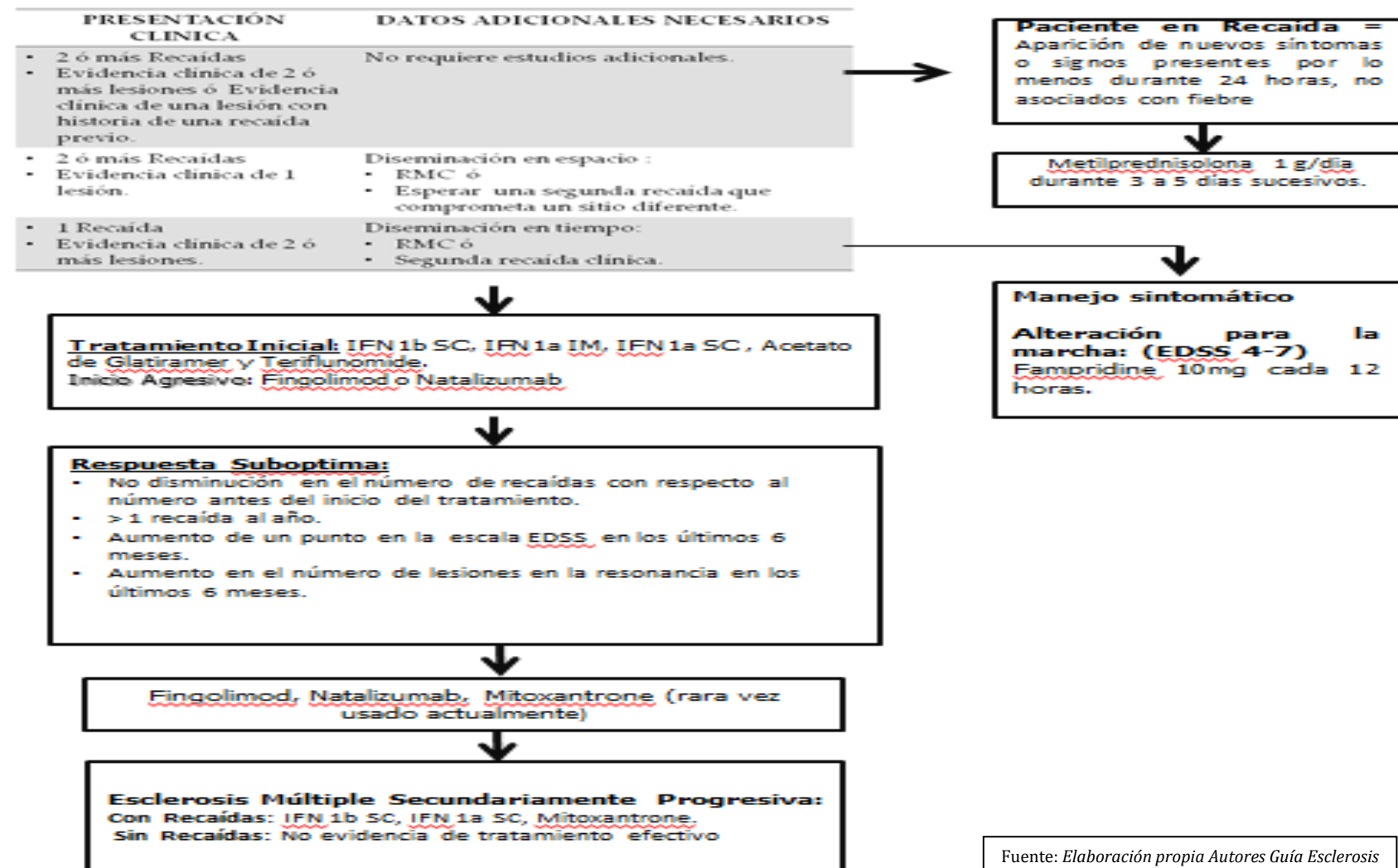
- Piramidal – movimientos voluntarios
- Tronco cerebral – responsable de funciones como el movimiento de los ojos y la cara, la deglución, etc.
- Visual.
- Mental - memoria, concentración, humor.
- Cerebeloso – coordinación del movimiento y equilibrio.
- Sensitivo.
- Función de los esfínteres (vesical e intestinal)

La escala EDSS se extiende desde el 0 (examen neurológico normal) al 10 (muerte debida a una complicación de la esclerosis múltiple) con incrementos de 0.5 unidades. Los escalones se definen a partir de puntajes funcionales que se gradúan desde normal (0) hasta un máximo de discapacidad (5 o 6) de las funciones piramidal, cerebelar, del tronco encefálico, sensorial, del intestino y vejiga, visual, cerebral o mental, y otras funciones. Un valor de la EDSS del 5.0 al 9.5 caracteriza incapacidad para la ambulación. (Anexo 1).

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	15 de 21		

6. ALGORITMO

Esclerosis Múltiple Recaída Remisión:



Fuente: Elaboración propia Autores Guía Esclerosis Múltiple Hospital Militar Central de Bogotá. 2014.

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	16 de 21		

7. CONTROL DE CAMBIOS				
ACTIVIDADES QUE SUFRIERON CAMBIOS		OBSERVACIONES DEL CAMBIO	MOTIVOS DEL CAMBIO	FECHA DEL CAMBIO
ID	ACTIVIDAD			
1	Junta médica servicio Neurología	Inclusión de medicamento	Nuevo medicamento aprobado para Esclerosis Múltiple Recaída - Remisión.	Febrero 2014.

8. ANEXOS	
ANEXO 1 ESCALA EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) Escala Funcional (FS) Piramidal 1. Normal. 2. Signos anormales sin incapacidad. 3. Incapacidad mínima. 4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave. 5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada. 6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa. 7. Cuadriplejía. Cerebelo 1. Normal. 2. Signos anormales sin incapacidad. 3. Ligera ataxia. 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco. 5. Ataxia intensa de todas las extremidades. 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia. +. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba. Tronco del encéfalo 1. Normal. 2. Solamente signos.	

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	17 de 21		

8. ANEXOS

3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.

4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.

5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.

6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

1. Normal.

2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.

4. Id. Moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.

5. Id. Intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.

6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.

7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

• Vejiga

1. Función normal.

2. ligero titubeo, urgencia o retención.

3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.

4. incontinencia < semanal.

5. incontinencia > semanal.

6. incontinencia diaria.

7. catéter vesical.

• Intestino

1. función normal.

2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.

3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.

4. incontinencia < semanal.

5. incontinencia > semanal pero no a diario.

6. ningún control intestinal.

7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	18 de 21		

8. ANEXOS

Visión

1. normal.
2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. id. Entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. id. En el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. +. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. Normal.
- 2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. Ligera alteración cognitiva.
- 4. Moderada alteración cognitiva.
- 5. Marcada alteración cognitiva.
- 6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Calificación (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	19 de 21		

8. ANEXOS

inferiores por lo general superiores a un grado 4.

- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

BIBLIOGRAFÍA

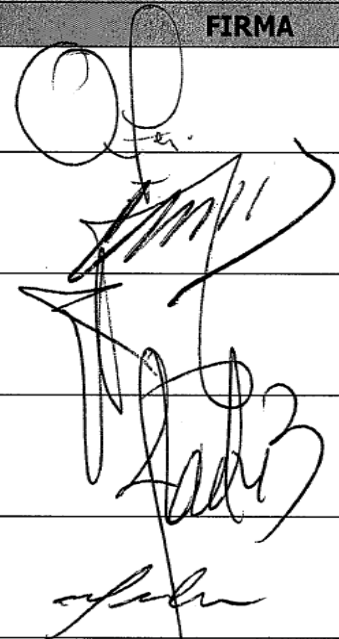
1. A. García-Merino, Ó. Fernández, X. Montalbán, C. de Andrés, C. Oreja-Guevara, A. Rodríguez-Antigüedad, T. Arbizu. Consensus statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases. *Neurología*. 2013;28(6):375—378.
2. Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Brenda Banwell, Michel Clanet, Jeffrey A. Cohen, Massimo Filippi, Kazuo Fujihara, Eva Havrdova, Michael Hutchinson, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Xavier Montalban, Paul O'Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Emmanuelle Waubant, Brian Weinshenker, and Jerry S. Wolinsky. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANN NEUROL* 2011;69:292–302.
3. Chris H. Polman M.D, A Randomized, Placebo-controlled trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis, *N Engl JMed* 2006; 354:899-910.
4. Claire M Rice. Disease modification in multiple sclerosis: an update. *Pract Neurol* 2014;14:6–13.
5. Cree B. Diagnosis and Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(5):19-36

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	20 de 21		

8. ANEXOS

6. David R. Cornblat, E. Jay Bienen and Andrew R. Blight. *The Safety Profile of Dalfampridine Extended Release in Multiple Sclerosis Clinical Trials. Clinical Therapeutics. 2012; 34 (5): 1056-1065.*
7. Del Santo F., Maratea D., Fadda V., et al. *Treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:441–448*
8. Devonshire V., Havrdova E., Wilhelm E., et al. *Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. Lancet Neurol (2012); 11: 420–28.*
9. Douglas R. Jeffery, *Recent advances in treating multiple sclerosis: Efficacy, risk and place in therapy; Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2013; 4(1); 45-51.*
10. Dujmovic, Michael Khalil and Ales Bartos Iacobaeus, Ann C Kroksveen, Jens Kuhle, John Richert, Hayrettin Tumani, Luisa M Villar, Jelena Drulovic, Irena Daniela Galimberti, Sharmilee Gnanapavan, Harald Hegen, Bernhard Hemmer, Rogier Hintzen, Steve Hughes, Ellen Brundin, Manuel Comabella, Matilde Degen, Florian Deisenhammer, Franz Fazekas, Diego Franciotta, Jette L Frederiksen. *Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 19(13) 1802– 1809.*
11. Holman D, Klein R, Ransohoff R. *The blood-barrier, chemokines and multiple sclerosis. Biochimica et Biophysica Acta 2011; 1812: 220-23.*
12. Jiwon Oh, Paul W O Connor, *An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis, Therapeutics and clinical risk management, 2013; 9; 177-190.*
13. Jordi Ri ´o, Manuel Comabella and Xavier Montalban. *Multiple sclerosis: current treatment algorithms. Current Opinion in Neurology 2011, 24:230–237*
14. Jorge Luis Sanchez. *Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Colombia. Rev Neurol. 2000; 31 (12): 1101- 1103.*
15. Kasper L, Shoemaker J. *Multiple sclerosis immunology. Neurology 2010;74(suppl 1):S2-S8.*
16. Patricio Abad, Jorge Nogales-Gaete, Víctor Rivera, Edgardo Cristiano, Fernando Hamuy, Carlos Oehninger, Regina M.P. Alvarenga, Silvia Tenenbaum; *en representación del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS) En representación del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS). Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. Rev Neurol 2012; 55 (12): 737-748.*
17. Paul O'Connor, Jerry S. Wolinsky, Christian Confavreux, Giancarlo Comi, Ludwig Kappos, Tomas P. Olsson, Hadj Benzerdjeb, Philippe Truffinet, Lin Wang, Aaron Miller, and Mark S. Freedman, *Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis; N Engl J Med 2011;365:1293-303.*
18. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. *Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. British Medical Bulletin 2010; 95:79-104.*
19. Roskell N.S., Zimovetz E.A., Rycroft C.E. *Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: a meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. Current Medical Research & Opinion (2012); 28,5: 767-780.*
20. Singer B., Ross A., Tobias K. *Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Review Article. Int J Clin Pract (2011); 65, 8: 887–895.*
21. Teresa Corona, José Flores. *Esclerosis múltiple (EM) en América Latina. Revista Española de Esclerosis Múltiple (12).09 de 2009.*
22. Theodore E Pikoulas and Matthew A Fuller. *Dalfampridine: A Medication to Improve Walking in Patients with Multiple Sclerosis. Ann Pharmacother 2012;46:1010-5.*
23. Toro J, Sarmiento OL, Díaz del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montegro AC, Góngora MC, Quiñones JA, Díaz A, Tobón A. *Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. Neuroepidemiology 2007;28:33-38.*

GUIA DE MANEJO	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	CODIGO	HP-NEUR-GM-03	VERSION	02
		Página:	21 de 21		

APROBACIÓN				
	NOMBRE	CARGO	FECHA	FIRMA
ACTUALIZÓ	Dr. Antonio Meza	Neurólogo	Diciembre de 2015	
REVISÓ	Dr. Gabriel Centanaro	Líder Área Neurología	Diciembre de 2015	
APROBÓ	Dr. Eliana Ramirez Cano	Jefe Unidad de Seguridad y Defensa- Unidad Medico Hospitalaria	Diciembre de 2015	
	BG. MD. Clara Esperanza Galvis	Subdirector de Sector Defensa-Subdirección Médica	Diciembre de 2015	
PLANEACION –CALIDAD Revisión Metodológica	SMSM. Maritza Corredor Vargas	Coordinadora Grupo Gestión de Calidad (E)	Diciembre de 2015	