

**NEUROLOGÍA**

**PROTOCOLO DE ATENCIÓN  
DE MANEJO DE LA  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

# PROTOCOLO DE ATENCIÓN DE MANEJO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos en la edad más productiva de su vida, después de los accidentes de tránsito, que compromete la calidad de vida del paciente. El curso de la enfermedad es muy variable, pero se caracteriza típicamente por periodos de exacerbaciones seguidos por períodos de remisión (EMRR). Sin embargo, hasta en el 50% de los pacientes, este patrón se convierte en un curso progresivo en el que las condiciones clínicas se deterioran lentamente durante un período de años [EM secundaria progresiva (EMSP)].

La EM provoca un cambio en la función de las neuronas. Se caracteriza por un proceso desmielinizante: los linfocitos en la sangre serán capaces de pasar la barrera hematoencefálica, para atacar y alterar la vaina de mielina, responsable de hacer que circule la información de una neurona a otra. Así, estará afectada la conducción eléctrica cerebral.

### 1. OBJETIVO

Mejorar el pronóstico de los pacientes con esclerosis múltiple mediante la utilización oportuna y adecuada de los recursos terapéuticos disponibles, a fin de disminuir la mortalidad y aumentar su calidad de vida.

## **2. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

Médicos especialistas en Medicina Interna, Emergenciología, Neurología, Urología, Oftalmología y Psiquiatría; así como terapeutas del habla y personal de Enfermería.

## **3. POBLACIÓN DIANA**

Pacientes con esclerosis múltiple.

## **4. DEFINICIÓN**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que se caracteriza por una respuesta inflamatoria del sistema nervioso central (SNC). Es considerada la enfermedad desmielinizante más frecuente que existe.

## **5. DIAGNÓSTICO**

### **5.1 Historia clínica**

#### **a. Anamnesis:**

En el 85% de los pacientes, la enfermedad se inicia con brotes, recaídas o exacerbaciones. Los brotes son el cuadro dominante de la esclerosis múltiple. Los brotes traducen la actividad inflamatoria autoinmunitaria recurrente.

#### **b. Síntomas y signos**

En esta enfermedad no se manifiestan todos los síntomas, los cuales pueden ser muy variados:

- Dificultad para moverse.
- Debilidad.
- Trastorno del equilibrio.

- Ataxia.
- Fatiga.
- Disfunciones urológicas:
  - Espasticidad.
  - Trastorno cognitivo.
  - Depresión.
  - Afección pseudobulbar.

### **Fenómenos paroxísticos en la EM:**

- Dolor: neuralgia del trigémino, otros dolores neurálgicos.
- Trastornos de la sensibilidad: parestesias, prurito, signo de Lhermitte.
- Trastornos visuales: diplopía, fenómeno de Uhthoff, oscilopsia.
- Trastornos motores: pérdida súbita de fuerza, espasmos tónicos, temblor paroxístico.
- Trastornos de la coordinación: ataxia paroxística, disartria paroxística.

### **Los trastornos urinarios se pueden dividir en tres tipos:**

- Síndrome irritativo.
- Síndrome de retención.
- Síndrome mixto o disinergia del detrusor.

### **c. Pruebas de laboratorio y medios diagnósticos**

- Demostración de lesiones que se diseminan en tiempo y espacio (McDonald).
- Resonancia magnética cerebral y de columna cervical, dorsal con o sin gadolinio.

- Punción lumbar con presencia de bandas oligoclonales en el LCR. Para buscar la presencia de bandas oligoclonales, síntesis intratecal de inmunoglobulina e IgM.
- Biopsia tisular.  
Debido a la amplia gama de patologías implicadas en el diagnóstico diferencial ante la sospecha de EM, deben ser solicitadas las pruebas de laboratorio siguientes:
- Análisis de sangre, con hematología y bioquímica estándar.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Factor reumatoide.
- Anticuerpos antinucleares (ANA).
  - Anticuerpos anti-DNA.
  - Anticuerpos anticardiolipin.
  - Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
  - Anticuerpos anti-Ro (anti-SSA), anti-La (anti-SSB).
- VDRL.
- HTLV-1.
- VIH.
  - Niveles de ECA (enzima convertidora de angiotensina).
- Vitamina B12.
- Ácido fólico.
  - Anticuerpos anti-NMO (neuromielitis óptica).
- Examen de orina.
- Líquido cefalorraquídeo (conteo celular, bioquímica, panel autoinmune).

**Nota:** los que están señalados, al no estar disponibles en el país, son enviados a un laboratorio en Estados Unidos con el que tienen acuerdos los laboratorios Amadita y Referencia.

### **Criterios de Barkhof, 1997**

**Deben cumplirse al menos tres de las siguientes cuatro condiciones:**

- 9 lesiones hiperintensas en T2 o una lesión que capte Gd
- 1 lesión infratentorial
- 1 lesión yuxtacortical
- 3 lesiones periventriculares

Para el diagnóstico de dicha patología, es necesaria además la realización de una resonancia magnética cerebral y otra de columna, sin y con gadolinio (medio de contraste), y también la realización de una (Nota: aquí no fue completada la idea).

Ante la NO debemos hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades: (Nota: revisar este mandato).

## 2010 Criterios de McDonald para el Diagnóstico de la EM

El diagnóstico de la EM requiere la eliminación de los diagnósticos más probables y diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio.

Ataques Clínicos	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones <b>O</b> Evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con la EM.
2 o más	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <math>\geq 1</math> lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); <b>O</b></li> <li>➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC</li> </ul>
1	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Lesiones asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b></li> <li>➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b></li> <li>➢ Se espera un segundo ataque clínico</li> </ul>
1	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <math>\geq 1</math> lesión T2 en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular, juxtacortical, infratentorial, o médula espinal); <b>O</b></li> <li>➢ Se espera otro ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC</li> </ul> <b>Y</b> Diseminación en tiempo demostrada por <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento; <b>O</b></li> <li>➢ Una lesión nueva T2 y/o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento sin importar el momento; <b>O</b></li> <li>➢ Se espera un segundo ataque clínico</li> </ul>
0 (progresión desde el comienzo)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) <b>Y</b> por lo menos 2 de estos 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Diseminación en espacio en el cerebro basada en <math>\geq 1</math> lesión T2 en las regiones periventricular, juxtacortical o infratentorial;</li> <li>➢ Diseminación en espacio en la médula espinal basada en <math>\geq 2</math> lesiones T2; <b>O</b></li> </ul> ➢ LCR positivo

Abreviaciones: LCR – Líquido Cefalorraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC- Sistema Nervioso Central

## 5.2 Diagnóstico diferencial

Entre los síndromes monofocales agudos:

- Neuritis óptica.
- Mielitis transversa.
- Neuralgia del trigémino.
- Parálisis facial, vértigo.
- Mielopatía aguda.
- Mielitis transversa.
- Mielopatía progresiva.
- Síndrome del tronco cerebral.
- Ataxia.
- Oftalmoplejía internuclear.

## 5.3 Escalas clínicas en EM

La escala más ampliamente usada hasta el momento es la EDSS. Es una escala del 0 al 10 con incrementos de 0.5 puntos a partir del 1. Se basa en los resultados de la exploración de siete sistemas funcionales (piramidal, cerebelo, tronco, sensibilidad, vesical e intestinal, visual y mental) y en el índice de deambulación (basado en la discapacidad que presenta el paciente para caminar de manera autónoma una determinada cantidad de metros, con apoyo uni o bilateral o de si está restringido a silla de ruedas o cama).

### **Escala EDSS de Kurtzke, criterios de puntuación:**

Escala Funcional (FS)

#### **Piramidal**

- a. Normal.
- b. Signos anormales sin incapacidad.



- c. Incapacidad mínima.
- d. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada.  
Monoparesia grave.
- e. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- f. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- g. Cuadriplejía.

### **Cerebelo**

- a. Normal.
- b. Signos anormales sin incapacidad.
- c. Ligera ataxia.
- d. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- e. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- f. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- g. +. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

### **Tronco del encéfalo**

- a. Normal.
- b. Solamente signos.
- c. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- d. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- e. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- f. Incapacidad para tragar o hablar.

### **Sensibilidad**

- a. Normal.

- b. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- c. 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 tres o cuatro miembros.
- d. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en tres o cuatro miembros.
- e. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de dos miembros.
- f. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- g. 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:

#### **1. Vejiga**

- a. Función normal.
- b. Ligero titubeo, urgencia o retención.
- c. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
- d. Incontinencia < semanal.
- e. Incontinencia > semanal.
- f. Incontinencia diaria.
- g. Catéter vesical.

## **2. Intestino**

- a. Función normal.
- b. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
- c. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
- d. Incontinencia < semanal.
- e. Incontinencia > semanal pero no a diario.
- f. Ningún control intestinal.
- g. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

## **3. Visión**

- a. Normal.
- b. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- c. El ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- d. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- e. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- f. 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.
- g. +. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

## **4. Funciones mentales**

- a. Normal.
- b. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- c. Ligera alteración cognitiva.

- d. Moderada alteración cognitiva.
- e. Marcada alteración cognitiva.
- f. Demencia o síndrome cerebral crónico.

### **Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- a. 0 = examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- b. 1.0 = ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- c. 1.5 = ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- d. 2.0 = incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- e. 2.5 = incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- f. 3.0 = incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- g. 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.
- h. 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.

- i. 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.
- j. 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 inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- k. 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.
- l. 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.
- m. 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+.

- n. 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.
- o. 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+.
- p. 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.
- q. 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+.
- r. 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.
- s. 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+.

- t. 10 = muerte por esclerosis múltiple.

Otras escalas de interés en EM son las que se utilizan para síntomas como la fatiga (Fatigue SeverityScale y Fatigue DescriptiveScale, la espasticidad (escala de Ashworth), el dolor (escala visual lineal y cuestionario McGill del dolor) y la depresión (Inventario Beck para la depresión).

### 5.5 Escala de fatiga (Fatigue SeverityScale)

Escala de fatiga (Fatigue SeverityScale)	
Estoy menos atento	0- 1- 2- 3- 4
Ha disminuido mi actividad social	0- 1- 2- 3- 4
He reducido mi trabajo y mis responsabilidades	0- 1- 2- 3- 4
Tengo dificultad para mantener la atención durante un rato	0- 1- 2- 3- 4
Estoy de mal humor	0- 1- 2- 3- 4
No puedo pensar con claridad	0- 1- 2- 3- 4
Ha disminuido la eficacia en mi trabajo	0- 1- 2- 3- 4
Dependo de otro	0- 1- 2- 3- 4
Tengo Dificultad para llevar a cabo actividades en un tiempo limitado	0- 1- 2- 3- 4
Estoy más torpe y coordino peor los movimientos	0- 1- 2- 3- 4
Se me olvidan las cosas	0- 1- 2- 3- 4
Debo ser más cuidadoso al programar la actividad física	0- 1- 2- 3- 4

<b>Escala de fatiga (Fatigue Severity Scale)</b>	
Estoy menos motivado para realizar actividades con esfuerzo físico	0-1-2-3-4
Estoy menos motivado para las relaciones sociales	0-1-2-3-4
La fatiga me limita para salir de la casa	0-1-2-3-4
Tengo problemas para mantener una actividad física sostenida	0-1-2-3-4
Tengo dificultad para tomar decisiones	0-1-2-3-4
Tengo pocos contactos fuera de casa	0-1-2-3-4
La actividad diaria se me hace difícil	0-1-2-3-4
Estoy menos motivado para aquellas actividades que requieran concentración	0-1-2-3-4
Evito situaciones que me producen estrés	0-1-2-3-4
Siento los músculos más débiles	0-1-2-3-4
Noto aumento del malestar físico	0-1-2-3-4
Tengo dificultades para establecer nuevos proyectos	0-1-2-3-4
Soy menos capaz de terminar cosas que requieran esfuerzo intelectual	0-1-2-3-4
Soy incapaz de atender las demandas de familiares y amigos	0-1-2-3-4
He reducido mi actividad sexual	0-1-2-3-4
Encuentro dificultad para organizar mis ideas	0-1-2-3-4
Tengo problemas para terminar actividades que requieren esfuerzo físico	0-1-2-3-4
Me preocupa cómo me verá la gente	0-1-2-3-4



<b>Escala de fatiga (Fatigue Severity Scale)</b>	
Soy menos capaz de emocionarme	0-1-2-3-4
Me encuentro más lento para pensar	0-1-2-3-4
Tengo dificultad para concentrarme	0-1-2-3-4
Tengo dificultad para participar en actividades familiares	0-1-2-3-4
Tengo que reducir mi actividad física	0-1-2-3-4
Necesito periodos de descanso mayores y más frecuentes	0-1-2-3-4
No puedo apoyar a mi familia emocionalmente como quisiera	0-1-2-3-4
Pequeñas cosas me parecen montañas	0-1-2-3-4

## 5.6 Escala de espasticidad de Ashworth modificada

- 0: Tono muscular normal.
- 1: Hipertonía leve. Aumento en el tono muscular con “detención” en el movimiento pasivo de la extremidad, mínima resistencia en menos de la mitad de su arco de movimiento.
- 2: Hipertonía moderada. Aumento del tono muscular durante la mayor parte del arco de movimiento, pero puede moverse pasivamente con facilidad la parte afectada.
- 3: Hipertonía intensa. Aumento prominente del tono muscular, con dificultad para efectuar los movimientos pasivos.
- 4: Hipertonía extrema. La parte afectada permanece rígida, tanto para la flexión como para la extensión.

Las escalas de calidad de vida más empleadas hasta ahora en la EM son: MSQOL-54 (MultipleSclerosisQuality of Life-54), MSQLI (MultipleSclerosisQuality of LifeInventory) y FAMS (FunctionalAssessment of MultipleSclerosis).

## **6. TRATAMIENTO**

El tratamiento busca el control completo de la actividad de la EM, tanto en sus aspectos clínicos como de neuroimagen.

### **6.1 Tratamiento del brote**

- Glucocorticoides (GC).
- Metilprednisolona 500 mg/día por cinco días, o 1 g/día por un período de tres a cinco días. La dosis total debe ser administrada en 2-4 horas, con monitorización de la presión arterial y frecuencia cardíaca, para evidenciar de forma temprana cualquier efecto secundario de los corticoides, como la hipertensión arterial.

### **6.2 Brotes severos:**

- Plasmaféresis.

**Nota:** *No se recomienda inmunoglobulina intravenosa, natalizumab ni corticoides por vía oral.*

### **6.3 Tratamientos modificadores de la enfermedad**

Resumen del tratamiento:

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

- Tratamiento inicial: IFN-B1-b (250 µg) sc, IFN-B1-a (30 µg) im, IFN-B1-a(22 o 44 µg) sc y AG (20 mg/sc).

- Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab.
  - Ineficacia de tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab, y mitoxantrona (usada raramente en la actualidad).
  - En aquellos casos muy agresivo con deterioro cognitivo, en los cuales el tratamiento de primera y segunda línea sea ineficaz se recomienda el alemtuzumab.
2. **EMSP con brotes:** IFN-B1-b sc, IFN-B1-a sc, mitoxantrona (raramente usada en la actualidad).
  3. **EMSP sin brotes:** no hay evidencia de tratamiento eficaz.
  4. **EMPP:** no hay evidencia de tratamiento eficaz.

Síndrome desmielinizante aislado: IFN-B1-b sc, 1-a im, 1-a sc, AG y teriflunomide por vía oral.

TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE					
Nombre de la terapia modificadora de la enfermedad	Interferón beta 1a	Peginterferon beta 1 <sup>a</sup>	Interferón beta 1b) (Extavia)	Interferón beta 1a	Acetato de glatiramer
Ruta de administración	Intramuscular	Subcutáneo	Subcutáneo	Subcutáneo	Subcutáneo

**TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Dis- ponible para au- toinyec- ción	No	Lápiz	Sí	Sí	Sí
Jeringa precar- gada	Sí	Sí	Parcial- mente	Sí	Sí
Horario de dosi- ficación	Una vez a la semana	Una vez cada 14 días	Cualquier otro día	Tres veces por semana	Diario
Dosis	30 mcg	125 mcg	0.25 mg	44 mcg	20 mg y 40 mg
Almace- namien- to	Refrige- rado. Debe ser manteni- do a tem- peratura ambiente por hasta 30 días.	Refrige- rado. Debe ser manteni- do a tem- peratura ambiente por hasta 30 días.	Tem- peratura ambiente	Refrige- rado. Debe ser man- tenido a tem- peratura ambien- te por hasta 30 días.	Refrige- rado. Debe ser man- tenido a tem- peratura ambien- te por hasta 30 días.

## TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Efectos adver- sos	Síntomas pseudo- gripales. Ele- vación de las enzimas hepáti- cas.	Categoría en em- barazo C, síntomas pseudo- gripales, reac- ciones cutáneas, dolores de cabe- za.	Síntomas pseudo- gripales, dolores de cabeza, reac- ciones cutáneas, elevación de las enzimas hepáti- cas.	Sínto- mas pseudo- gripales, reac- ciones cutáneas, ele- vación de las enzimas hepáti- cas.	Reaccio- nes cutáneas; Cate- goría en embara- zo B. La reacción idiosin- crásica a la in- yección es rara (parecida a epi- sodios de pánico), dolores, fiebre, escalofri- os (sín- tomas similares a la gripe), enroje- cimiento, dificul- tad en la respira- ción, ansiedad y taqui- cardia.
--------------------------	--	--	---	---	--

## TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Nombre de la terapia modificadora de la enfermedad (Nombre genérico)	Fingolimod	Teriflunomide	Fumato de dimetilo (BG-12)	Natalizumab	Alemtuzumab
Ruta de administración	Oral.	Oral.	Oral.	Infusión intravenosa.	Infusión intravenosa.
Disponible para autinyección	No aplica.	No aplica.	No aplica.	No aplica.	No aplica.
Jeringa precargada	No aplica.	No aplica.	No aplica.	No aplica.	No aplica.
Horario de dosificación	*La primera dosis debe ser tomada bajo supervisión médica.	Una al día.	Dos veces al día.	Cada 28 días.	Diario por cinco días en el primer año, después tres días en el segundo año.

## TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dosis	0.5 mg.	7 mg y 14 mg.	120 mg y 240 mg.	300 mg.	12 mg.
Almacenamiento	Temperatura ambiente, puede ser tomado con o sin la comida.	Temperatura ambiente, puede ser tomado con o sin la comida.	Temperatura ambiente, puede ser tomado con o sin la comida.	No aplica.	No aplica.
Efectos adversos	Disminución de la frecuencia cardíaca en la primera exposición, edema macular (raro), linfopenia.	Categoría en embarazo X tanto para (hombres y mujeres) (Nota: revisar esto, por favor), toxicidad hepática, adelgazamiento del cabello, dificultad para respirar, mareo, dolor de cabeza, elevación presión arterial, dolor muscular y articular, ansiedad.	Categoría en embarazo C, gastrointestinal (náusea, diarrea, vomito, dolor abdominal), enrojecimiento, un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PLM) y linfopenia.	Reacciones de hipersensibilidad, PLM raro (sería infección viral cerebral).	Reacción a la infusión, categoría en embarazo C, enfermedades inmunológicas (tiroides, plaquetas, riñón), infecciones por herpes, entre otras.

## 6.4 Tratamiento sintomático en esclerosis múltiple

### 6.4.1 Tratamiento de los síntomas

#### I. Espasticidad

- **Tratamiento rehabilitador de la espasticidad**

- Se utilizan técnicas de estiramiento de grupos musculares de forma sostenida.
- Ejecución de movimientos pasivos.
- Estimuladores mecánicos por vibración.
- Férulas nocturnas y aparatos de ortesis.
- La práctica regular de ejercicios aeróbicos.
- Los métodos de relajación son beneficiosos para el control de la espasticidad.

- **Manejo farmacológico de la espasticidad**

- Baclofeno oral

La administración debe ser iniciada de forma gradual (5 mg/8 horas) para valorar la tolerabilidad y se puede alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas. La dosis se ha de ajustar individualmente en función de la respuesta y la mejoría funcional.

- Benzodiacepinas

- **Diazepam (10-20 mg/día) y clonazepam (2-8 mg/día).**
- Gabapentina 900 a 3,600 mg/día.

- Otros fármacos



La comotizanidina y el dantroleno se encuentran entre los fármacos utilizados para el control de la espasticidad con variable respuesta clínica; pero no están disponibles en el país.

Otros patentizados prescritos son: clonidina, vigabatrina, mexiletina, ciproheptadina, agonistas dopaminérgicos (espasmos nocturnos), topiramato (espasmos diurnos) y, más recientemente, levetiracetam. En ocasiones, cuando la respuesta es ineficaz y siempre que sean tolerados por el paciente, se pueden asociar diversos fármacos con mecanismo de acción diferente para intentar una respuesta adecuada.

Como tratamiento intensivo, se puede utilizar la toxina botulínica tipo A, que está indicada en la paraparesia y la monoparesia espástica moderadas en las que la espasticidad interfiere claramente con la marcha o en paresias graves con objeto de mejorar la higiene y manipulación del individuo. El baclofenoin-tratecal puede ser empleados en casos seleccionados de espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Hay estudios recientes que demuestran que la combinación de la toxina botulínica tipo A con la terapia física es superior a la administración de la toxina sola.

## **II. Fatiga**

### **6.4.2 Tratamiento farmacológico**

- Amantadina.
- Habitaul 100 a 200 mg/día.

- Inhibidores de la recaptación de serotonina.
- fluoxetina 20 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día.
- Diaminopiridina.
- Los pacientes con fatiga subjetiva recibieron dosis únicas de rivastigmina y 3-4 diaminopiridina.

## 7. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- Medios ortopédicos.
- Rehabilitación.

Se puede realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos periodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 minutos) y entrenamiento en terapia ocupacional.

### 1. Ataxia y temblor

### 2. Tratamientos farmacológicos

- **Isoniazida**

La dosis eficaz puede variar entre 300 y 1.200 mg/día. Se puede comenzar con 300 mg/día e incrementar la dosis cada tres días en 300 mg. Debe administrarse simultáneamente la piridoxina 100 mg/día.

**Otros tratamientos.** Han sido utilizados con variable eficacia: carbamazepina, primidona, clonazepam, diazepam, propranolol, amitriptilina, neurocirugía estereotáctica (talamotomía y estimulación cerebral profunda), cannabinoides, gabapentina y topiramato.

### **Rehabilitación**

Se han utilizado muñequeras lastradas, ortesis mecánicas de resistencia variable, sillas de ruedas con un soporte rígido para inmovilizar la cabeza y diversos instrumentos de la vida diaria adaptados al temblor (menaje de cocina, peine, bolígrafo, etc.).

### **3. Fenómenos paroxísticos**

Los fenómenos paroxísticos son episodios de disfunción o déficit neurológico de duraciones breves y recurrentes que ocurren en el seno de la EM. Algunos trastornos paroxísticos tienen mecanismos desencadenantes y, en la medida de lo posible, hay que recomendar a los pacientes que los eviten. Cuando los síntomas paroxísticos se presentan de forma reiterada a lo largo de más de 24 horas, se consideran constitutivos de un brote y deben ser tratados en consecuencia con dosis altas de corticosteroides.

## **8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

- a. Carbamazepina: es el fármaco de elección. La dosis es de 200 mg/día en dos tomas y debe ser aumentada progresivamente hasta alcanzar una respuesta eficaz y tolerada.
- b. Oxcarbazepina: es un cetóanálogo de la carbamazepina, de vida media más larga y con un perfil de efectos secundarios inferior. La dosis recomendada es de 600 a 900 mg.
- c. Gabapentina: se ha utilizado como alternativa a la carbamazepina por presentar un perfil de tolerabilidad y efectos secundarios menor. La dosis empleada es de 900 a 3,600 mg/día.

- d. Baclofeno: puede utilizarse en caso de ineficacia de los anteriores solo o en asociación. La dosis es de 25 a 75 mg/día repartidos en tres tomas.
- e. Fenitoína: se utilizará en caso de ineficacia o en asociación con los anteriores. La dosis es de 100 mg/8 horas.
- f. Otros tratamientos: los fenómenos paroxísticos también se tratan con acetazolamida (500 mg/día), lamotrigina (400 mg/día), amitriptilina (25-75 mg/día), clonazepam (1-2 mg/día) o ibuprofeno (1,000 mg/día).

## **8.1 Dolor**

### **I. Tratamiento del dolor:**

Se pueden asociar analgésicos como metamizol a dosis de 0,5 a 2 mg/ 8 horas o tramadol 50 mg/8 horas.

- Dolor subagudo por alteraciones vertebrales, cambios degenerativos debidos a inmovilización prolongada, analgésicos, ejercicios rehabilitadores.
- Osteoporosis por efecto secundario de los corticosteroides: administración de calcitonina y calcio en ciclos periódicos.
- Dolor crónico de tipo disestésico o hiperpático: tratamiento de elección es la amitriptilina (75 mg/día) y la imipramina (75 mg/día), preferentemente administradas por la noche para evitar los efectos secundarios colinérgicos.

También se han utilizado, con variable respuesta, fármacos antiepilépticos con las siguientes dosis orientativas: carbamazepina, 600 mg/ día; fenitoína, 300 mg/día; gabapentina, 1,200 mg/día; lamotrigina, 200 mg/día; topiramato, 200 mg/día, y pregabalina, 300 mg/día. Recientemente se ha comunicado respuesta positiva, aunque variable, con los nuevos antidepresivos, como venlafaxina y duloxetina.

En caso de control inadecuado del dolor crónico en la EM a nivel dorsal o lumbar, puede resultar eficaz la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS).

## **2. Trastornos urológicos**

### **Tratamiento farmacológico:**

#### **a. Anticolinérgicos:**

- La oxibutininase debe ser administrada comenzando con una dosis de 2.5 mg dos veces al día y aumentando progresivamente hasta un máximo de 20 mg/día, repartidos en dos o tres tomas.
- La tolterodina, a la dosis recomendada de 2 mg/12 h y el trospio, 20 mg/12 h, son fármacos anticolinérgicos más selectivos y con menos efectos secundarios.
- Otros anticolinérgicos empleados son: flavoxato, 100-200 mg/8 horas y emepronio, 50-100 mg/ 8 h, propantelina, 15-20 mg/6 horas y diciclomina, 20 mg/6 horas.

- b. Antidepresivos tricíclicos.** Los antidepresivos tricíclicos con propiedades antimuscarínicas, como la amitriptilina o la imipramina, pueden ser de utilidad solos o asociados a anticolinérgicos a dosis bajas.

- c. **Desmopresina.** La nicturia en pacientes que no responden a los anticolinérgicos. Se administra mediante nebulizador nasal.
- I. **Fármacos intravesicales:** se han empleado anticolinérgicos (atropina y oxibutinina), capsaicina y toxina botulínica A. Pueden mejorar la sobreactividad del detrusor y disminuir la actividad del esfínter uretral externo.
- II. **Estimulación neural sacra:** se ha utilizado como alternativa para modular la disfunción vesical. Podría ser eficaz en pacientes que no responden al tratamiento anticolinérgico.

### **Síndrome de retención:**

1. **Disminuir la resistencia uretral**
- a. **Alfabloqueantes:** tamsulosina, 0,4 mg/día; fenoxibenzamina, 5-10 mg/ 8 horas; doxazosina, 4-16 mg/día; prazosina, 1-2 mg/12 h; nicergolina, 15- 30 mg/día. Sus efectos adversos son hipotensión ortostática, síncope vasovagales y eyaculación retrógrada.
- b. **Cateterismo intermitente.**
- c. **Cirugía endoscópica desobstructiva.** Puede comportar la necesidad de usar colector de por vida y, por tanto, sólo está indicada en el varón y en caso de que fallen todos los tratamientos conservadores.

## **2. Aumentar la actividad vesical**

- a. Ritmo miccional.
- b. Potenciar la prensa abdominal.
- c. Parasimpaticomiméticos (betanecol, 10-30 mg/d).
- d. Coadyuvantes: sonda con válvula de vaciado vesical intermitente.

### **Trastornos de la marcha**

Fampridina: está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad para caminar (EDSS 4-7). La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg, dos veces al día, cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). Los comprimidos se deben tomar sin alimentos.

## **9. INFORMACIÓN PARA PACIENTES Y FAMILIARES**

### **Orientar al paciente:**

1. Hacia la rehabilitación, promoviendo la autonomía personal.
2. Mejorar la calidad de vida a través de expertos de distintas disciplinas.
3. Hacer un plan terapéutico que involucre a la familia.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents, Alessandro Finkelsztejn<sup>1</sup>, et al. 2012.
2. The systematic search for risk factors in multiple sclerosis, Keith A Josephs Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, 2013. Disponible en: josephs.keith@mayo.edu
3. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011; 76 (Suppl1):S7—13. Disponible en. [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology)
4. 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, and placebo controlled trial. *Neurology*. 1993; 43:655—61.
5. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*. 1996; 39:285—94.
6. Johnson K, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995; 45:1268—76.



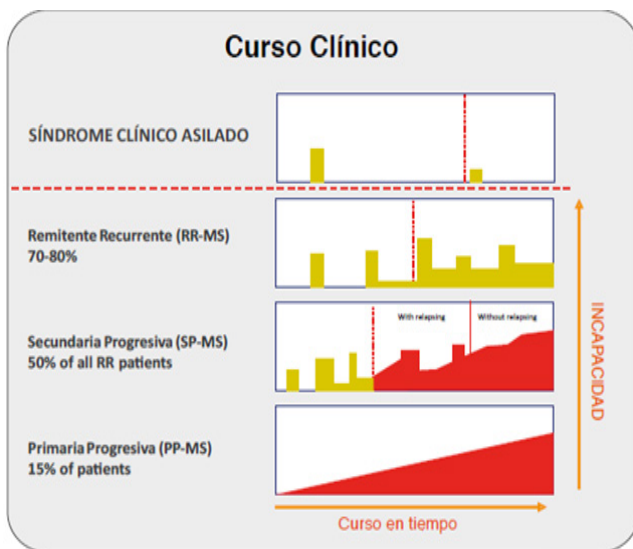
7. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352:1498—504.
8. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:899—910.
9. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354:965—7.
10. García-Merino , Ó. Fernández, X. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple 15 de enero de 2013. Disponible en: [www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:402—15.
12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:387—401.

13. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD003982.
14. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiplesclerosis. *Lancet*. 1998; 352:1491—
15. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicenter trial. *Lancet*. 2002; 360:2018—25.
16. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD006643.
17. Joep Killestein, Richard A Rudick, Chris H Polman. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1026–34
18. Lazaros Belbasis, Vanesa Bellou, Evangelos Evangelou, John P A Ioannidis, Ioanna Tzoulaki; Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263–73.

19. Marina Romano et al. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(8):549-555.
20. Martin CL, Phillips BA, Kilpatrick TJ, et al. Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Mult Scler* 2006; 12: 620–28.
21. Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009; 23: 108–16.
22. Cattaneo D, Jonsdottir J. Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 59–67.
23. Hoang PD, Gandevia SC, Herbert RD. Prevalence of joint contractures and muscle weakness in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2014; 36: 1588–93.
24. Kjolhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler* 2012; 18: 1215–28.
25. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005029.
26. Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in multiple sclerosis—a brief review. *J Neurol Sci* 2012; 323: 9–15.

27. Bakke A, Myhr KM, Gronning M, Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis--a cohort study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996; 179: 61–66.
28. Das Gupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003; 63: 153–66.
29. Rizzo MA, Hadji michael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 589–95.
30. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154: 632–42.
31. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 967–81.
32. Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing remitting MS. *Neurology* 2013; 80: 150108.
33. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1116–21

## ANEXOS



## Información adicional para el diagnóstico de la EM<sup>1</sup>

### ¿Qué es un ataque/recaída o exacerbación?

- Cualquier alteración neurológica que se ven en la EM
- Reporte subjetivo u observación objetiva
- Se excluye sudo-ataques, o único sintoma paroxístico (se acepta múltiples síntomas paroxísticos que duren más de 24 horas o más son aceptables como evidencia)
- Algunos eventos históricos con síntomas y patrón típico de la EM puede proveer evidencia razonable de un evento previo demielinizante, aún en la ausencia de hallazgos objetivos.

### Determinando el tiempo entre los ataques

30 días entre el comienzo del primer evento y el comienzo del segundo evento

### ¿A qué se le considera evidencia de diseminación en espacio?

- ≥ 1 lesión T2 en por lo menos dos de las cuatro áreas en el SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial o médula espinal)
- Lesiones realizadas con gadolinio no se requirieren para diseminación en tiempo y espacio (DIS por sus siglas en inglés)
- Si el tallo cerebral, las lesiones sintomáticas se excluyen y no se cuentan en el total de las lesiones

### ¿A qué se le considera evidencia en la RM de diseminación en tiempo?

- Una lesión nueva T2 y/o realizada por gadolinio en una RM de seguimiento, con relación a un escáner de base, sin tomar en consideración el momento en que se tomó el escáner; **O**
- Lesiones simultáneas asintomáticas vistas con y sin contraste en cualquier momento.

### ¿Qué es un LCR positivo?

Bandas oligoclonales IgG en el líquido cefalorraquídeo (y no en el suero) o un índice elevado de IgG

<sup>1</sup>Polman C, et al. *Annals of Neurology* (2011)69:292-302 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22366/abstract>  
<sup>2</sup>Swanton KL, et al. *J Amet Neurology* 2007;6:677-686 /Swanton KL, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830-833.  
<sup>3</sup>Montalban X, et al. *Neurology* 2010;74:427-434