Rev Mex Neuroci ahora en **CONACyT**

Noviembre-Diciembre
Volumen 17, Año 2016 Número 6

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Revista Mexicana de Neurociencia 2016; 17(6): 1-22

Guía de práctica clínica

Oscar Fernández,[1] Carlos Cuevas,[2] Raúl Arcega,[3] Lilia Núñez-Orozco,[4] Humberto Carrasco-Vargas,[5] Laura Ordoñez-Boschetti,[6] Juan Manuel De La Maza,[7] Sergio Sauri-Suárez,[4,8] Georgina Arrambide,[9] Ofelia Padilla,[10] Carlos Blaisdel,[11] Sandra Quiñones,[4] Raúl Carrera [2]

[1] *Servicio de Neurología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Málaga, España.*
[2] *Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.*
[3] *UMAE Puebla, IMSS, México.*
[4] *Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, México.*
[5] *Hospital Central Militar Especialidades, México.*
[6] *Hospital Ángeles de las Lomas, México.*
[7] *Hospital San José, México.*
[8] *Hospital General de Zona IMSS 197, México.*
[9] *Colegio de Barcelona.*
[10] *Centro Médico de Occidente IMSS, México.*
[11] *Hospital Ángeles Villahermosa, México.*

Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras

Multiple sclerosis: current situation and future trends

Resumen

En este artículo se describen las propuestas sobre diversos aspectos de interés actual en la esclerosis múltiple, derivadas de la reunión de especialistas mexicanos en 2013 basada en una revisión detallada de la literatura por grupos de trabajo y discusión plenaria. Se intenta dar respuesta a cuestiones relativas a los criterios clínicos para decidir el seguimiento observacional, el tratamiento médico del síndrome clínico aislado, un inicio de tratamiento racional en la esclerosis múltiple recurrente-remitente, los criterios clínicos para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remitente, la falla terapéutica y los criterios para escalar tratamiento.

Palabras clave

Esclerosis múltiple, falla terapéutica, síndrome clínico aislado, tratamiento escalonado

Abstract

In this article it is described the proposals on various aspects of current interest in multiple sclerosis, which were derived from a scientific meeting with Mexican specialists in 2013 and based on a detailed review of the literature by working groups and plenary discussion. This article intents to provide answer to clinical questions relating with the criteria for deciding the observational monitoring and clinical follow-up, medical treatment of clinically isolated syndrome, a rational treatment initiation of relapsing-remitting multiple sclerosis, clinical criteria to evaluate the evolution of relapsing-remitting multiple sclerosis, therapeutic failure and the criteria for step-by-step treatment.

Keywords

multiple sclerosis, therapeutic failure, clinically isolated syndrome, step-by-step therapy.

Correspondencia:
Dr. Oscar Fernández.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Servicio de Neurología,
Avda. Carlos Haya, S/N; 29010
Málaga, España.
Correo electrónico: ofernand@hch.sas.cica.es

Introdución

En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico, evaluación, predicción pronóstica y, sobre todo, tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Esto hace que haya diversos campos en los que se requiere de una revisión de la situación actual y de las perspectivas futuras para facilitar a los clínicos una guía sobre la conducta a seguir ante éstos pacientes. En un ámbito internacional, hay varios consensos publicados al respecto en América Latina,[1] Alemania,[2] España,[3] y otros países.[4-7] Sin embargo, no se adaptan bien a la realidad mexicana, por lo que se hace necesario establecer unas pautas que permitan reducir la variabilidad en la actuación clínica. En este contexto, fue celebrado en Los Cabos, México (*23-25 de agosto de 2013*) una reunión de expertos mexicanos para debatir las cuestiones más controvertidas y los paradigmas de tratamiento ajustadas a la realidad nacional. Se seleccionaron cinco grandes temas de interés y se formó un grupo de expertos para el análisis de cada uno de ellos. En cada ámbito se plantearon las cuestiones consideradas de mayor interés y se realizó una búsqueda bibliográfica detallada, específica para cada una. Los expertos evaluaron el nivel de la evidencia disponible y la resumieron para presentarla como guía para los clínicos, señalando también aquellos aspectos en los que la información existente es todavía insuficiente para poder hacer recomendaciones. Para la elaboración del consenso se utilizó la técnica de grupo nominal. Se consideró que existía un consenso cuando el acuerdo llegaba al menos al 95% de los participantes.

A) Criterios clínicos para decidir el seguimiento observacional o el tratamiento médico del síndrome clínico aislado.

1. Definición de síndrome clínico aislado.

- Presentación mono o multifocal.
- Riesgo de conversión en esclerosis múltiple definida.

El síndrome clínico aislado (SCA) es el primer síntoma de una EM. Especificando un poco más, podemos definir el SCA como un primer evento neurológico agudo o subagudo bien definido, consistente con una desmielinización (*por ejemplo, neuritis óptica, síndrome medular, síndrome del tallo, etc.*). En un sentido un poco más amplio, que especifica duración, etiología y exclusión de otros trastornos, podemos definir el SCA como un primer episodio sintomático del tipo observado en la EM que dura entre 24 horas y hasta tres semanas en ausencia de fiebre e infecciones, sin evidencia de encefalopatía aguda y causado por inflamación o desmielinización en una o múltiples áreas del sistema nervioso central. La inclusión en la definición de la posibilidad de afección inicial de una o múltiples áreas, lleva a dividir el SCA, según su topografía en:

a) Monofocal, es decir, un solo signo o síntoma neurológico, por ejemplo, un ataque de neuritis óptica.
b) Multifocal, es decir, más de un signo o síntoma, por ejemplo, un ataque de neuritis óptica acompañada de paresia unilateral.

Tras la aparición de un SCA, es de gran importancia poder prever en cada paciente el riesgo de conversión en una EM definida (EMD). Este es sin lugar a dudas el mayor reto al que se enfrenta el clínico cuando evalúa a un paciente con SCA, definir si puede desarrollar EM a futuro. En forma general se ha determinado que, cuando el SCA se acompaña de lesiones cerebrales detectadas en la resonancia magnética (RM) (*criterios de McDonald*),[8,9] existe un

alto riesgo de un segundo evento neurológico y, por tanto, un diagnóstico de EMD es más probable. En cambio, cuando el SCA no se acompaña de lesiones en la RM, existe menor riesgo de desarrollar EM en un determinado período de tiempo (*que se estima en cinco años*), excepto en situaciones clínicas especiales de acuerdo con el juicio clínico. En la *Tabla 1* se presenta una estimación del riesgo de conversión en función de los signos de RM.

Pacientes que pueden tener lesiones en T2 en la primera RM al sufrir el primer ataque	**60 %**
Pacientes con RM anormal que desarrollan una EMD en cinco años	**65 % - 90 %**
Pacientes con RM normal que desarrollan una EMD en cinco años	**3 % - 20 %**

Tabla 1. Riesgo de conversión de SCA a EMD, según la presencia de lesiones en la RM[8,9]

2. Herramientas de apoyo diagnóstico:
Resonancia magnética.

Los criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM fueron revisados en 2010 por Polman y cols.[8,9] En esta revisión se especifica que para establecer un ataque clínico debe haber evidencia clínica objetiva de una lesión (SCA) y que se necesita demostrar la diseminación en tiempo y en espacio (*DIT y DIS*). Diversos estudios [ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis*),[10] CHAMPS (*Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study*),[11] BENEFIT (*Betaferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis For Initial Treatment*),[12] PreCISe (*early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite multiple sclerosis in subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome*)[13] han establecido criterios que se consideran relevantes en la RM para establecer el diagnóstico definitivo de EM, particularmente en casos con SCA:

a. Más de nueve lesiones en T2.
b. Más de una lesión que capte gadolinio.
c. Presentación multifocal.
d. Brote grave.
e. Persistencia de actividad inflamatoria detectada en la RM.

Se ha demostrado que la aplicación de los criterios de McDonald publicados en 2010 para evaluar las imágenes de RM en el diagnóstico de EM en pacientes que presentan un SCA9 tiene sensibilidad de 66% y especificidad de 88%. Sin embargo, los datos de América Latina indican una sensibilidad de 84% y especificidad de 80%, con una precisión de 82%. Estos resultados pueden contribuir a validar los criterios a nivel internacional.[14]

Los criterios de Swanton son útiles para valorar la diseminación en espacio (DIS). Requieren la demostración de una lesión en T2 en 2 de las 4 áreas siguientes del sistema nervioso central: periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal. No se exige que haya captación de gadolinio para establecer la DIS.[15] Posteriormente aparecieron los criterios del estudio MAGNIMS que establecen la DIS a partir del SCA más la RM, si existe una lesión asintomática con captación de gadolinio o no, como evidencia de diseminación en tiempo (DIT).[16]

3. Herramientas de apoyo diagnóstico:
Líquido cefalorraquídeo.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (*LCR*) puede utilizarse también como herramienta en el estudio del SCA y su progresión. El LCR se considera positivo cuando hay un índice elevado de inmunoglobulinas (IgG) y dos o más bandas oligoclonales, con lo que se puede confirmar la síntesis intratecal de IgG.

El análisis del LCR es útil para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, es de destacar que el LCR no se tiene en cuenta en los criterios de McDonald, ni se evalúa tampoco en los criterios del MAGNIMS. Deberá considerarse la posibilidad de establecer un consenso respecto a su uso.

4. Herramientas de apoyo diagnóstico:

Potenciales evocados.

Los potenciales evocados no se consideran tampoco en los criterios de McDonald. Sin embargo, parece claro que son de utilidad en la evaluación clínica en la práctica diaria. La presencia de tres o más potenciales alterados puede ser considerada indicativa de un alto riesgo de conversión.[17]

5. Tratamiento.

A la hora de decidir la necesidad de tratamiento, se pueden aplicar los criterios estándares de McDonald actualizados en 2010. Sin embargo, el experto puede utilizar también otros criterios clínicos para abordar el tratamiento, por ejemplo la severidad del ataque, la forma de presentación multifocal, la carga de la enfermedad en la RM, el ataque clásico o típico, el daño cognitivo o factores relacionados con el paciente.

B) Criterios para un inicio de tratamiento racional en la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En este ámbito se plantean cuatro cuestiones de interés para englobar la forma de iniciar un tratamiento de la EM y qué razonamientos utilizamos para la elección del medicamento más favorable. Una dificultad que se presenta en ciertos países, como México, es que un mismo clínico puede utilizar razonamientos diferentes ante los pacientes del hospital público o en la consulta privada cuando el paciente dispone de seguro de gastos médicos. Por esta razón, es muy importante que vía un consenso se puedan definir pautas internacionales de manejo. Aquí se ha intentado describir de manera general la forma racional de abordar la elección del tratamiento inicial.

1. Inicio del tratamiento con los diversos interferones: Acetato de glatirámero y los bioequivalentes de cada uno de ellos.

Según la evidencia disponible, no parece haber diferencias significativas de eficacia entre los diversos interferones (IFN) y el acetato de glatirámero (GA) (básicamente en cuanto a tasa de recaídas a dos años), por lo que éste factor no discrimina en la decisión. Sin embargo, se desaconsejan los cambios horizontales de IFN a GA. Los factores que se tienen en cuenta en esta situación son, pues, las preferencias del propio paciente, así como la tolerancia y la adherencia que el paciente pueda tener a cada fármaco. En este aspecto, es importante proporcionar al paciente la cantidad de medicación adecuada para no dar la impresión de que se tiene una postura permisiva respecto a que el paciente haga variaciones respecto a la pauta de uso prescrita. Otra cuestión a tener en cuenta es que la elección debe hacerse según la disponibilidad que haya de cada fármaco, pero hay que evitar cambiar de un preparado a otro. Por otro lado, por el momento no disponemos de evidencia suficiente para recomendar el uso de un bioequivalente como tratamiento de inicio o tratamiento de mantenimiento.

Conclusiones:

Eficacia similar de IFN y GA, evitar el cambio horizontal, individualizar por conveniencia para el paciente (adherencia y tolerancia) y, en México, por disponibilidad en la institución.

Son necesarios estudios clínicos en bioequivalentes.

2. Inicio del tratamiento con fingolimod, teriflunomida, y posibilidades de ácido fumárico y laquinimod.

La situación actual en México se caracteriza por la disponibilidad de fingolimod y recientemente de teriflunomida, así como próximamente dimetilfumarato, ya contando con fingolimod principalmente en algunas instituciones de seguridad social y en casos de disponibilidad de seguro de gastos médicos. Fingolimod requiere una monitorización más estrecha, aunque en apariencia

puede tener mayor eficacia. Teriflunomida podría equipararse a los IFN y al GA en cuanto a la eficacia para la reducción en la tasa de recaídas. El dimetilfumarato en proceso de autorización; no obstante, en México se destaca la impresión de que la seguridad de teriflunomida tiene limitaciones; con este fármaco se insiste mucho a los pacientes en la necesidad de utilizar un método de anticoncepción eficaz. Esto hace que la edad y el deseo de concepción sean herramientas a tener en cuenta en la decisión de uso del fármaco. En el caso de dimetilfumarato, las cifras de eficacia en el estudio fundamental de registro son muy altas (*de más del 80% según datos de RM*).

Finalmente, en el caso de laquinimod, la eficacia es más baja en la reducción de la tasa de brotes. En la publicación de referencia sobre el fármaco, no se usa como variable de valoración primaria la tasa de recaídas, sino la pérdida de tejido cerebral. Esto puede ser útil al momento de tomar decisiones de inicio de tratamiento basándonos en la discapacidad inicial y el componente predominante de la enfermedad (*inflamación/degeneración*).

Conclusiones:
Dimetilfumarato y teriflunomida son opciones de tratamiento eficaces, con un perfil de seguridad reservado en el caso de teriflunomida y a tomar en cuenta la edad y género del paciente. Fingolimod también con una buena eficacia y seguridad. Laquinimod inferior a los IFN-β en tasa de brotes y superior en cuanto a la reducción de la progresión medida por EDSS pero sin disponerse aún en México.
Momentos de inicio del tratamiento: cuando se confirma una EM recurrente-remitente (EMRR).

Individualizar el tratamiento (*edad*, *posibilidades de acceso*, *otras enfermedades*, *etcétera*). Tener en cuenta el papel de la experiencia local.

3. Inicio del tratamiento con anticuerpos monoclonales disponibles.

Natalizumab y alemtuzumab pueden utilizarse en pacientes que no responden a los fármacos de primera línea. En México, pueden usarse en pacientes con una enfermedad altamente activa desde el inicio, para lo cuales es necesaria una definición operativa de la misma.

En cambio, rituximab aun con menor recomendación actualmente en EM pero sí en los casos de clínica de neuritis óptica y mielitis, neuromielitis óptica con una gran carga lesional en médula y marcadores específicos (*anti-NMO que confirme enfermedad de Devic*) en el bien entendido de que la NMO y su espectro con marcador positivo NMO no es EM sino otra enfermedad distinta.

Finalmente, por lo que respecta a ocrelizumab y ofatumumab, no puede adoptarse una postura ya que por el momento falta evidencia aún para sustentar un tratamiento para EM.

Conclusiones:
Alemtuzumab: puede usarse inicialmente, incrementándose la experiencia de su utilidad en México, y encaso de falla terapéutica.
Rituximab: la evidencia sugiere no usarlo, aunque puede emplearse en casos específicos de forma individualizada.
Natalizumab: puede usarse como tratamiento inicial en casos de EMRR altamente activa, según una definición operativa; también puede usarse en caso de falla terapéutica a medicamentos de primera línea.

4. Inducción y mantenimiento en pacientes recién diagnosticados de esclerosis múltiple recurrente-remitente.

Para la inducción, se puede usar mitoxantrona en casos muy específicos, aunque la postura general es no emplearla, teniendo en cuenta la evidencia existente respecto a su toxicidad. Sí hay evidencia, en cambio, para respaldar el uso en primera línea de ciclofosfamida para la inducción, si no hay otras opciones. Natalizumab no produce inducción. Con este fármaco, hay que prever un uso que no va a ser ilimitado, y por consiguiente hay que tener previsto cuál será la estrategia de seguimiento.

Conclusiones:
Ciclofosfamida es una opción para el tratamiento inicial y como inducción.
El uso de natalizumab puede utilizarse por más de 28 infusiones. Debería preverse a priori una opción de continuación de acuerdo a resultado de virus JC y determinación de anticuerpos neutralizantes así como una estratificación de riesgo para leucoencefalopatía multifocal progresiva.[18] Alemtuzumab pudiera ser una tercera opción cuando se usa inicialmente.

C) Criterios clínicos para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

1. ¿Es la EDSS útil para evaluar la evolución de la esclerosis múltiple recurrente-remitente?

La EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)[19] es la escala más ampliamente utilizada en ensayos clínicos y también en la práctica diaria. Su uso permite obtener resultados equiparables, pero puede requerir el uso de escalas complementarias para una mejor evaluación de los pacientes.

Las principales desventajas de la EDSS son las siguientes:

1. Existen amplias diferencias inter-observador.
2. Su uso requiere una capacitación del evaluador.
3. No tiene en cuenta la fatiga porque no hay ningún aspecto de la escala que la valore.
4. Califica con poco peso las funciones cognitivas, que pueden ser más discapacitantes que las motoras.
5. Aunque califica ocho sistemas funcionales, la puntuación se basa primordialmente en la marcha, lo cual implica un sesgo.

A pesar de ello, es la escala que permite comparar la situación de un paciente con la de otro, ya que es muy ampliamente utilizada, por lo que es conveniente mantener su uso.

2. ¿Existen otras escalas útiles para evaluar la evolución clínica de la esclerosis múltiple recurrente-remitente?

Existen otras diversas escalas de valoración clínica, tal como se indica en la *Tabla 2*. Algunas de estas escalas, como la MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) y la escala de severidad de la EM, tienen un planteamiento muy amplio y abarcan multitud de aspectos. Sin embargo, también las hay que se centran en ciertas cuestiones más especificas dentro de la evolución clínica de la EM.

1. MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) Compuesto Funcional de la EM
2. MSSS (Multiple Sclerosis Severity Scale) Escala de severidad de la EM
3. Scrips Neurologic Rating Scale
4. Escala de empeoramiento en EM
5. Escala de severidad de la fatiga
6. Escala de Ashworth - Espasticidad
7. MSQoL – Calidad de vida
8. Escala de Tinetti – Equilibrio y marcha

Tabla 2. Escalas de evaluación de la evolución clínica de la EMRR, aparte de la EDSS

La MSFC[20-22] tiene una aplicación cada vez más amplia. La designación que se propone en español es la de Compuesto Funcional de la EM, aunque también se la ha denominado Escala Funcional Compuesta para la Evaluación de la EM.

A diferencia de la EDSS que solamente incluye el primero de ellos, esta escala incluye tres aspectos primordiales que la hacen muy válida:

a. Evaluación de la marcha con la prueba de los 7 metros.
b. Evaluación de la motilidad de las extremidades superiores con la prueba de los 9 hoyos (*no incluida en la EDSS*).
c. Evaluación de la cognición con el PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*). Su principal fortaleza es metodológica porque utiliza la normalización para dar igual peso a la función motora de brazos, piernas y cognitiva, pero la desventaja es la complejidad del PASAT, lo cual crea una postura negativa tanto del médico como del paciente.

Otra escala general propuesta ya desde hace tiempo es la MSSS (*Multiple Sclerosis Severity Scale*) o Escala de Severidad de la EM.[23] Utiliza un algoritmo que se basa en la medición de la discapacidad con la EDSS pero lo combina con la duración de la enfermedad para hacer un índice de la severidad.

Es una medida con una mayor sensibilidad a la progresión. En la *Figura 1* se muestra la tabla con la que se evalúa la severidad. Su uso puede tener gran interés en el seguimiento, ya que combina la puntuación en la escala de discapacidad de la EDSS con el tiempo de evolución, para valorar de forma numérica y gráfica la severidad.

Algunos síntomas de la EM tienen tal importancia que justifican el empleo de escalas de evaluación específicas. Entre ellas se encuentra la de Aschworth[24,25] que evalúa la espasticidad. Esta escala es ampliamente utilizada ya que se centra en uno de los signos de mayor frecuencia.

Valora específicamente el tono muscular y la resistencia al movimiento. Su empleo facilita también la evaluación de los tratamientos utilizados para el control de este síntoma, que tarde o temprano aparece en la EMRR.

Otra escala de especial utilidad es la MSQoL (*Multiple Sclerosis Quality of Life*) o Escala de Calidad de Vida en la EM.[26,27] Tiene diversos componentes y resume fundamentalmente los aspectos de salud física, limitaciones funcionales debidas a problemas físicos, bienestar emocional, limitaciones funcionales debidas a problemas emocionales y energía. Es un poco amplia, pero como va dirigida exclusivamente a EM puede ser de utilidad y recomendable.

3. ¿Cómo evaluar la evolución de la esclerosis múltiple en el aspecto neuropsicológico?

Es sabido que muchos pacientes, incluso desde el principio presentan problemas en este campo, que no se evalúa adecuadamente en la escala de discapacidad general.

El principal instrumento para evaluarlo es la Batería de Rao,[28] que ha sido validada en Argentina y ha sido objeto de un estudio multicéntrico con una amplia participación. El instrumento incluye cuatro elementos: prueba selectiva de la memoria, prueba de recuerdo espacial, fluidez verbal, PASAT.

El uso generalizado de esta batería permitiría uniformizar la evaluación de este aspecto insuficientemente considerado.

4. ¿Cuál es la importancia de la evaluación de la evolución con los estudios de imagen?

La RM de cráneo y de médula tiene como principales indicaciones el empeoramiento clínico inesperado del paciente, así como la evaluación de la carga de la enfermedad al inicio de un tratamiento o la sospecha de un diagnóstico secundario. Dado que la presencia de nuevas lesiones en la RM sin traducción clínica es un criterio de evolución, puede recomendarse la realización de RM de encéfalo y médula espinal con una periodicidad de cada 6 meses a un año independientemente de la

evolución clínica, cuando exista la disponibilidad del estudio. Este estudio será importante al momento de decidir si existe falla de tratamiento, como se discutirá más adelante

Conclusiones:

La evaluación de la evolución de la EM se lleva a cabo con las siguientes pruebas:

- EDSS (indispensable).
- MSFC (muy recomendable).
- Escala de severidad de la EM (recomendable).
- Batería de Rao (muy recomendable).
- Resonancia magnética de encéfalo y médula espinal simple y con gadolinio, FLAIR incluido (indispensable).

Años	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.57	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.96	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5,79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	
12	0.15	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.55	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.57	9.75	9.94	
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.58	9.79	9.96	
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.49	9.78	9.96	
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.42	9.81	9.96	
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.43	9.80	9.95	
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.39	9.77	9.96	
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	
26	0.05	0.20	0.45	0.76	1.17	1.58	2.08	2.64	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	

Figura 1. Escala de Severidad de la EM. Tomado de Roxburgh y cols.[22] *(Reproducido de* [22]*)*

D) Falla terapéutica en esclerosis múltiple.

Se entiende por falla terapéutica la situación clínica en la cual no se alcanzan los objetivos del tratamiento que consisten en:

1. Reducir la frecuencia de recaídas.
2. Reducir la actividad y la carga lesional en la RM.
3. Disminuir la progresión de la discapacidad.
4. Prevenir el daño axonal y la atrofia cerebral.

Estos criterios no están especificados en referencias previas y son una propuesta que puede resultar de utilidad. Las descripciones publicadas clasifican la falla terapéutica como primaria o secundaria. La falla primaria se da en aquel paciente en quien la evolución de su enfermedad no se ve afectada desde el principio, mientras que la secundaria es la del paciente en quien la enfermedad se estabiliza inicialmente y luego muestra progresión en la escala EDSS.[29]

1. ¿Puede saberse si un paciente con esclerosis múltiple se verá beneficiado o no con el tratamiento de primera línea? Una vez iniciado el tratamiento, ¿Por qué se suspende?

Lamentablemente no disponemos de marcadores que permitan predecir si habrá respuesta a un tratamiento. Sin embargo, los estudios de vigilancia y seguimiento de pacientes aportan cierta información. Así, en un estudio de seguimiento de 96 meses en alrededor de 100 pacientes tratados con IFN 30 se puso de manifiesto que la mayoría de los abandonos del tratamiento que se producen en el periodo inicial se deben a efectos indeseables de la medicación (*tras una mediana de tiempo de 13 meses*) y no a una falla terapéutica. El resto de pacientes siguen presentando problemas clínicos y progresión, pero la falla terapéutica que lleva a abandonar el tratamiento se produce aproximadamente tras una mediana de 35 meses. Además, esto está en relación con el tratamiento utilizado. Así, los IFN de baja frecuencia se asocian a un mayor índice de recaídas y una falla terapéutica más frecuente.

Por otro lado, en el estudio CLIMB (Comprehensive Longitudinal Investigation of Multiple Sclerosis at the Brigham and Women's Hospital)[31] se observó que, en un seguimiento de alrededor de tres años, 70% de los pacientes se mantienen sin recaídas, mientras que el 30% presentan brotes, aun recibiendo el tratamiento adecuado.

En ese mismo estudio se compararon diversos parámetros para tratar de definir si había alguna diferencia entre los dos grupos de pacientes, respondedores y no respondedores. Se evaluó la edad, el momento de inicio de la enfermedad, la duración de la enfermedad y el tratamiento, la EDSS, etc. que no mostraron diferencias significativas.

En cambio, sí fue estadísticamente significativo el número de lesiones con captación de Gadolinio en la RM en el momento del diagnóstico, con una media ± desviación estándar (rango) de 0.33 ± 0.99 (0-8), frente a 1.93 ± 2.85 (0-10) en respondedores (n = 106) y pacientes con falla terapéutica (n = 28), respectivamente (p = 0.0001).

Así pues, la carga lesional al inicio es un factor importante para tratar de predecir si el paciente va a responder o no al tratamiento.

Algunas revisiones presentan datos de la experiencia mundial en cuanto a los factores asociados a la falla terapéutica, es decir, el riesgo de una enfermedad activa y progresiva desde el momento del diagnóstico.[32,33] En la *Tabla 3* se presenta un resumen de los factores identificados.

2. ¿Influye el tratamiento inicial en el número de pacientes con falla del tratamiento?

El algoritmo de García Merino ilustra adecuadamente la realización del escalamiento terapéutico *(Figura 2)*.[34]

Severidad de los brotes	• > 1 ataque moderado o severo • Se requiere uso de esteroides y hospitalización • Efecto severo en actividades de la vida diaria • > 1 sistema funcional afectado • Afección motora o cerebelosa severa
Recuperación de los brotes	• Incompleta
Resonancia de cerebro	• >2 Lesiones con captación de gadolinionuevaso • >2 lesiones hipointensas enT1 • >2 Lesiones en médula espinal • Atrofia cerebral presente
Edad mayor	
Sexo masculino	
Americanos-Africanos	
Frecuencia de recaídas	• Alta frecuencia de recaídas en los primeros 2 a 5 años y un intervalo breve entre la primera y segunda recaída

Tabla 3. Factores asociados con un riesgo elevado de una enfermedad más activa o progresiva al momento del diagnóstico

El problema que plantea el escalamiento es generalmente determinar en qué lugar se encuentra un paciente en un determinado momento. Hay pacientes que no debutan con un SCA sino directamente con un cuadro grave y una carga lesional elevada ya en la primera RM. En un paciente de este tipo, iniciar un tratamiento de primera línea con un IFN de baja frecuencia y con dosis baja sería un error que conduciría al fracaso terapéutico.

3. ¿Cómo se define la falla terapéutica?

Se utilizan criterios clínicos, criterios de imagen o criterios combinados de ambos.

Criterios clínicos.

a) Tiempo. ¿Cuánto tiempo esperar con el tratamiento para definir una falla terapéutica? La mayoría de las revisiones coinciden en que hay que esperar entre seis meses y un año. Sabemos que los IFN de alta dosis y alta frecuencia producen sus efectos en 3 meses y que GA lo alcanza en 6 meses. Hacer el diagnóstico de falla terapéutica antes de este tiempo comportaría un sobrediagnóstico de fallas y conduciría a error.[28,35,36]

b) Discapacidad. Escala EDSS. Los criterios descritos para identificar la falla terapéutica son el aumento de 1 punto si la escala es < 5.5 o el aumento de 0.5 puntos si la escala está entre 6 y 7, evaluada en un tiempo de 6 meses. Cuando se cumplen estos criterios, la sensibilidades del 76.5% y la especificidad del 89% para definir la presencia de una falla terapéutica. Se intenta evitar la consideración de los supuestos "fallas terapéuticas transitorias", que es como se designan aquellos casos en los que el paciente
logra recuperarse y volver a un valor inferior en la EDSS, puesto que eso no son realmente fallas terapéuticas.[28,33,37,38] Otro valor de corte utilizado es una puntuación inferior a 3.5.

c) Número de brotes o recaídas por año. Este criterio es difícil de aplicar porque exige conocer el número de brotes que el paciente tenía antes de que se estableciera el diagnóstico. Además, a veces no es sencillo determinar el número de recaídas porque los pacientes tienen síntomas vagos o inespecíficos que no pueden clasificarse como brotes.

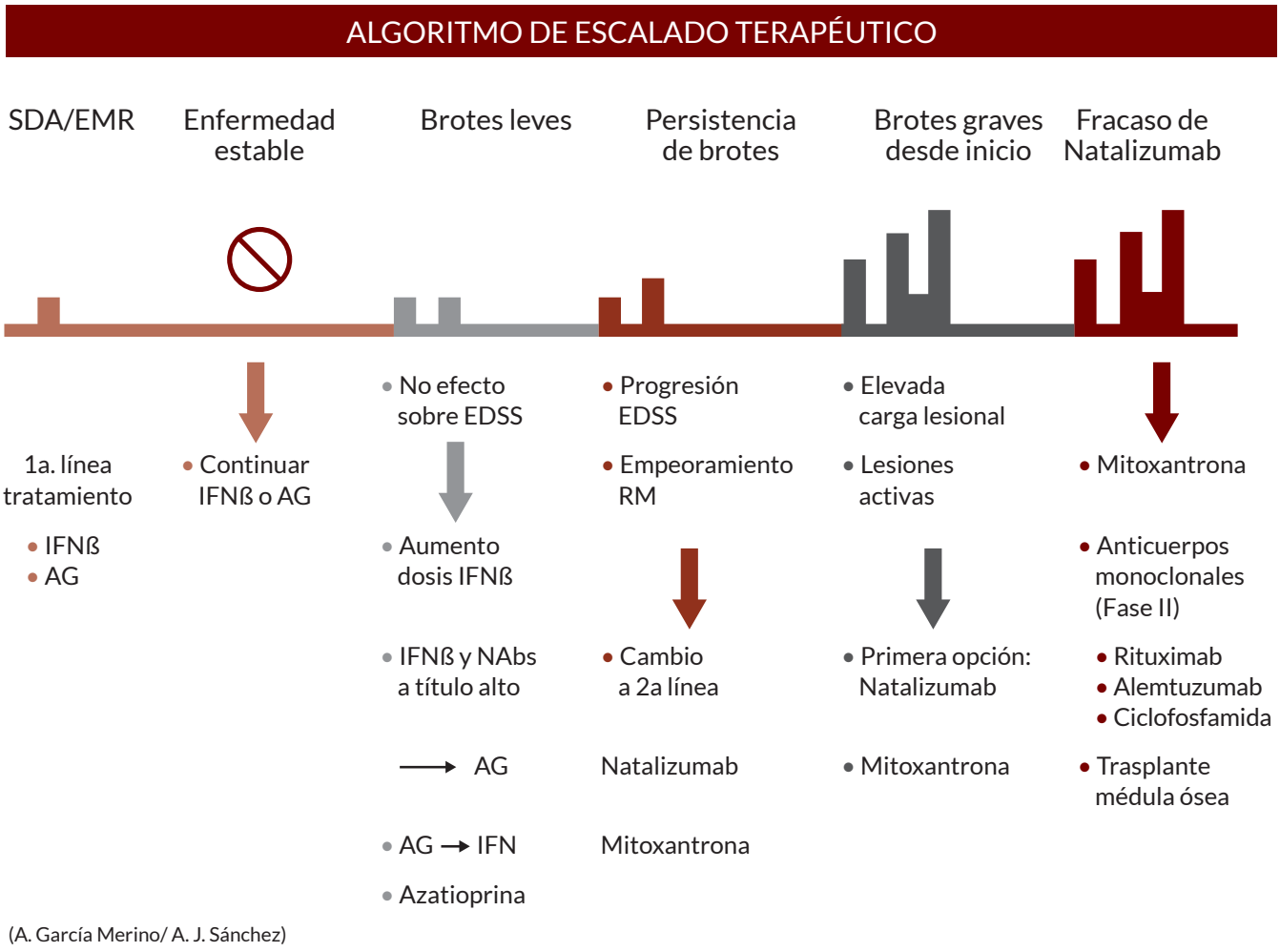

Figura 2. Algoritmo de flujo del tratamiento. (Reproducido de 33)

El criterio utilizado es el de una frecuencia igual o mayor al número de brotes clínicamente evidentes antes de iniciar el tratamiento en un período de 2 años, o bien dos o más brotes o recaídas por año.[29, 37,39]

Criterios de imagen.
Se aplican dos criterios:[5,33]
a) Una RM que muestre enfermedad activa, con ≥ 2 lesiones nuevas o en aumento, con captación de gadolinio.
b) Aumento de la carga lesional en T2/FLAIR.
Sin embargo, la duda se plantea cuando se trata de un paciente con lesiones activas nuevas en las exploraciones de imagen pero sin evidencia de actividad clínica, puesto que hay que decidir si eso se considera una falla terapéutica o solamente hay que estar a la expectativa. Existen opiniones contradictorias al respecto.

Respecto al conjunto de criterios de definición de la falla terapéutica, es importante determinar qué porcentaje de médicos los usa realmente, ya que parece que su empleo no está extendido. En una encuesta realizada a médicos para determinar qué usaban para determinar la presencia de la falla terapéutica,30 el 28.6% (n=8) indicaron que tenían en cuenta la aparición de nuevas lesiones en la RM, el 35.7% (n=10) utilizaban la presencia de una nueva actividad clínica y el 35.7% (n=10) ambas cosas.

En un reciente consenso canadiense,[31] se han definido recomendaciones de actuación de distintos grados para decidir cuándo actuar cambiando el tratamiento ante un paciente que puede presentar una falla, clasificándola por niveles de preocupación baja, media o alta.

Los autores establecen como motivo de preocupación alta la presencia de más de una recaída en el primer año de tratamiento, el que el ataque sea severo según los criterios antes comentados, o bien el que haya una recuperación incompleta a los 6 meses o un deterioro funcional. También consideran motivo de preocupación alta los criterios antes comentados de la EDSS, así como un aumento igual o superior al 100% y confirmado a los 6 meses en el tiempo que tarda el paciente en caminar 25 pies (7.5 m).

Finalmente, se contemplan también como motivo de preocupación alta respecto a la posible falla, los parámetros de RM, basándose en la presencia de 3 ó más lesiones nuevas con captación de Gadolinio o la acumulación de nuevas lesiones en T2.

Estos autores recomiendan realizar la RM a los 6 a 12 meses de iniciar el tratamiento, o en un caso clínicamente aislado si no se ha hecho. En algunos centros optan por obtener una RM de manera más frecuente.

4. Evolución tras el cambio de tratamiento.

En una revisión se ha observado que hay cambios significativos en los porcentajes de pacientes sin recaídas antes y después del cambio de tratamiento.[39]

Se registra un aumento del porcentaje de pacientes con ausencia de recaídas tras el cambio de IFN de baja frecuencia a IFN de alta frecuencia, o a GA (*sobre todo si es por eficacia insuficiente, pero también si es por eventos adversos*), y también tras el cambio de IFN a mitoxantrona o del de GA a IFN si es por eficacia insuficiente (*no así, si es por eventos adversos, lo cual tiene sentido, puesto que GA tiene menos efectos adversos y de carácter más local y no sistémico*).

Escala de discapacidad	• Aumento de 2 puntos en la escala cuando está es < 3,5 puntos • Aumento de 1 punto si la escala está entre 4 y < 5,5 • Aumento de 0,5 puntos si la escala está entre 6-7 • En un tiempo mínimo de 6 meses.
Número de brotes	• Una frecuencia igual o mayor al número de brotes clínicamente evidentes antes de iniciar el tratamiento en un periodo de 2 años o… • Dos o más brotes o recaídas por año de severidad suficiente para afectar las actividades de la vida diaria, con afección motora o cerebelosa, multifocales o con poca o nula respuesta al tratamiento con esteroides.
Criterios de imagen	• Una resonancia magnética que revele enfermedad activa, con ≥ 2 lesiones nuevas o en aumento, con captación de gadolinio, o bien aumento de la carga lesional en T2 /FLAIR

Tabla 4. Criterios de falla terapéutica en esclerosis múltiple, 2013

Conclusión:
Es importante considerar los factores de riesgo para falla terapéutica que se hayan identificado, antes de iniciar el tratamiento. Partiendo de estos factores, se podrá definir si se puede tratar al paciente con opciones de aumento de tratamientos de primera línea o hay que pasar directamente a los de segunda línea. Las recomendaciones que cabe plantear tras la revisión de las publicaciones existentes se resumen en la *Tabla 4*.

Tienen especial interés los parámetros evaluados durante el primer año de tratamiento que permiten predecir la respuesta a IFN al combinar varios criterios en vez de considerarlos de forma aislada.

En el estudio de Rio y cols.[40] se observó que al combinar RM, progresión clínica y número de recaídas, la determinación del riesgo de progresión de la enfermedad o de recaída era significativamente más alto que al utilizar uno solo o dos de los criterios.

E) Criterios para escalar y combinar el tratamiento en esclerosis múltiple.

1. ¿A qué llamamos escalar el tratamiento en esclerosis múltiple?

Existen dos definiciones del escalado o escalamiento terapéutico (*ambos términos se usan en español*). Según Rieckmann, se define como una estrategia terapéutica basada en una decisión razonable en la cual un medicamento con el mejor riesgo-beneficio es iniciado y si es necesario se agregan medicamentos más potentes y con mayor toxicidad (*no necesariamente más efectivos*).[41]

Esta es la que es preferible aplicar, aunque también cabe optar por la de García Merino y cols., que lo definen como la utilización secuencial de medicamentos con mayor eficacia aunque también con mayor toxicidad de acuerdo a un esquema preestablecido en un intento de maximizar el equilibrio riesgo-beneficio de modo que medicamentos con mayor potencial de toxicidad queden reservados para pacientes con formas más agresivas de la enfermedad.[34]

Los esquemas de escalamiento terapéutico tienen a su favor la evidencia de clase I para los fármacos aprobados, pero esta evidencia va disminuyendo a medida que se avanza en el escalamiento. La evidencia es mayor para los fármacos que llevan más tiempo utilizándose. Obviamente el riesgo se va incrementando a medida que se avanza en el escalamiento hasta llegar al trasplante de médula ósea.

Otro término diferente del de escalamiento terapéutico que es importante definir, es el de inducción del tratamiento. Se trata de un abordaje más agresivo en el que inmunosupresores más potentes son utilizados al inicio de la enfermedad para atacar el proceso de la enfermedad en forma agresiva y temprana. El objetivo es realizar una especie de reajuste del sistema inmune y prevenir un daño estructural temprano.

Estos tratamientos inmunosupresores tienen un potencial riesgo de efectos adversos serios por lo que esta estrategia se reserva para pacientes con un inicio de la enfermedad muy agresivo.

2. ¿Cómo escalamos el tratamiento en esclerosis múltiple?

Se inicia con un tratamiento inmunomodulador de primera línea para posteriormente avanzar en el tratamiento si existe respuesta inadecuada. Una vez definido que existe una falla del tratamiento, el primer paso sería cambiar a otro de primera línea de mayor dosis y/o frecuencia de aplicación y posteriormente a uno de segunda línea, de una forma individualizada.

Hay muchas formas posibles de iniciar el tratamiento, pero se sugiere empezar con un tratamiento de primera línea, tal como se indica en la *Tabla 5*.

- ✔ INF β 1b s.c. o INF β 1a s.c. o i.m.
- ✔ Acetato de glatirámero (GA)
- ✔ Fingolimod
- ✔ Natalizumab en casos agresivos
- ✔ Azatioprina (*no aprobado de forma general, pero utilizado en México y otros países en primera línea cuando el paciente no dispone de otro tratamiento*)
- ✔ BG 12
- ✔ Teriflunomida

Tabla 5. Inicio con un tratamiento de primera línea

En el caso de que haya una persistencia de brotes con escasa o nula recuperación sobre el estado funcional así como una actividad por resonancia magnética (RM), las opciones son las que se indican en la *Tabla 6*. No se contemplan aquí de momento los nuevos tratamientos como dimetilfumarato (BG12) por no contar disponibilidad aún en México, ya que no hay muchas publicaciones al respecto por lo que se refiere a los cambios de tratamiento.

- ✔ Si INF-β: aumentar frecuencia o dosis
- ✔ Si INF-β de alta dosis y frecuencia: valorar cambio a GA
- ✔ Si GA: valorar cambio a INF-β
- ✔ Si fingolimod como primera línea: considerar INF-β o GA
- ✔ Si natalizumab como primera línea: considerar INF-β o GA
- ✔ Natalizumab
- ✔ Fingolimod

Tabla 6. Opciones de escalado del tratamientoen caso de persistencia de brotes con escasa o nula recuperación funcional o de actividad por resonancia magnética

En los pacientes con intolerancia a natalizumab o fingolimod o con baja respuesta terapéutica a estos fármacos, cabe optar por el uso de mitoxantrona o alemtuzumab.

Tanto en el caso de una persistencia de brotes con poca recuperación o actividad en la RM, como en el caso de intolerancia o baja respuesta a natalizumab o fingolimod, una vez lograda la remisión de la enfermedad o agotada la dosis de inmunosupresor, hay que valorar el regreso a la terapia inmunomoduladora con un agente diferente al que se utilizó al inicio.

Si no ha habido ninguna respuesta a los tratamientos previos, se valorará la posibilidad de un trasplante de médula ósea.

Existen diversos algoritmos que pueden servir de guía, como son el del consenso latinoamericano, que se inicia también con GA o IFN-β y que de hecho contempla ya el uso de rituximab (ya comentado como no indicado en EM) o alemtuzumab, a pesar de que se trata de fármacos. El algoritmo incluye también una indicación de la reducción de la evidencia y el aumento de la toxicidad que se asocian a los tratamientos que se van aplicando sucesivamente en el escalamiento terapéutico[42] (*Figura 3*).

Otro algoritmo de interés es el publicado por Rio y cols.[43] que se basa únicamente en tratamientos aprobados y cita tan solo la opción de recurrir a otros tratamientos sin especificarlos (*Figura 4*).

3. ¿En quiénes escalamos el tratamiento?

Para tomar adecuadamente esta decisión, es preciso considerar siempre una línea basal antes de iniciar cualquier tratamiento, con objeto de tener una referencia con la que comparar luego, y utilizando para ello escalas objetivas y RM. Esta es la única forma de establecer si un tratamiento da o no resultado. Una vez evaluada la situación de partida, habrá que iniciar el escalamiento en los pacientes con falla terapéutica, es decir, con un empeoramiento sostenido al menos en dos evaluaciones clínicas (*que deben hacerse en 6-12 meses si se usa medicación para determinar la progresión*), o bien una falta de reducción de la

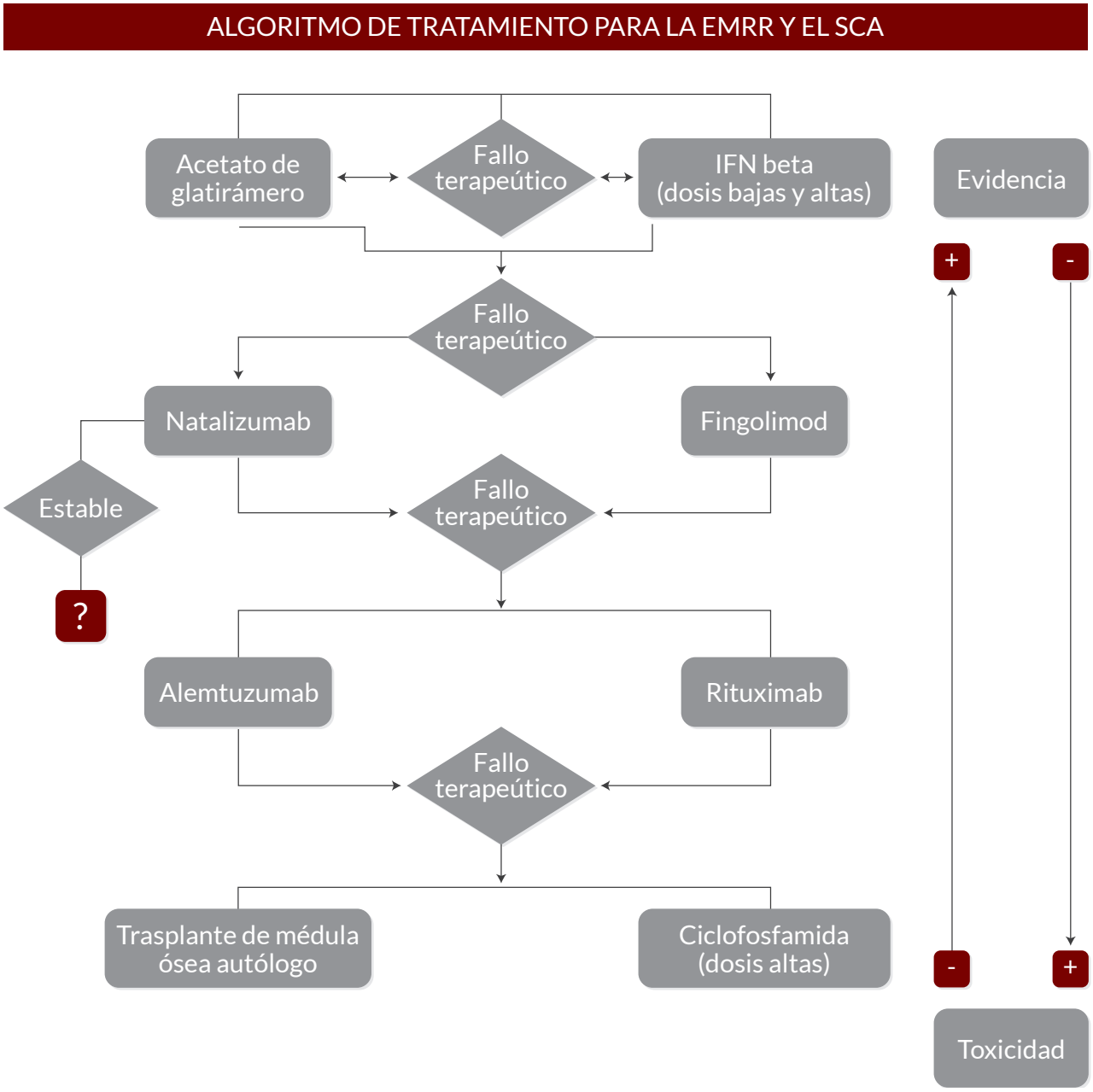

Figura 3. Algoritmo latinoamericano para el tratamiento de la EM recurrente-remitente con el empleo de fármacos modificadores de la enfermedad. Tomado de Finkelsztejn y cols. [41] *(Reproducido de [41])*

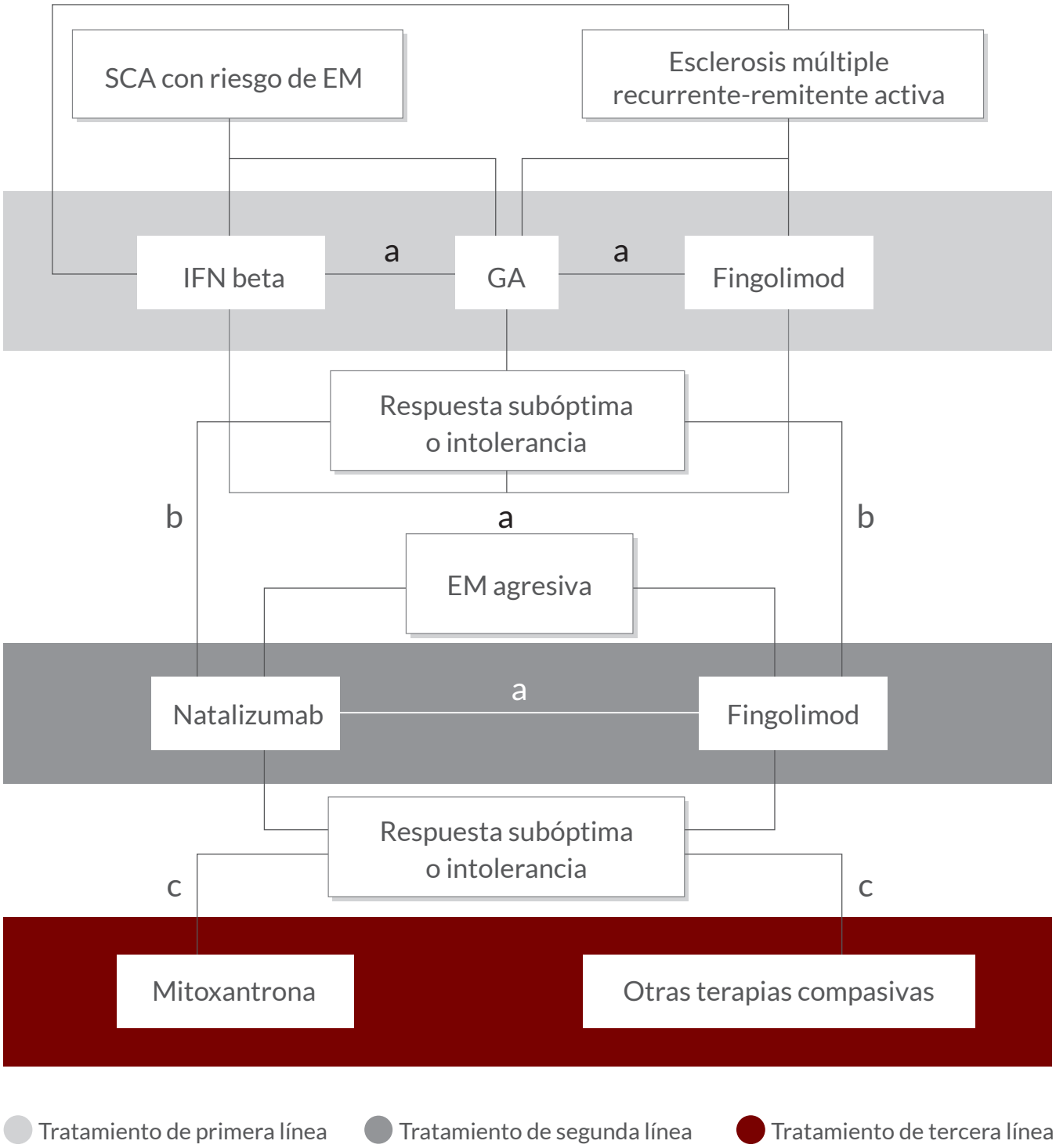

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la EM. Tomado de Río y cols.[42] *(Reproducido de [42])*

frecuencia de las recaídas, así como en los casos en los que se considera que el tratamiento no es adecuado para el paciente o cuando se demuestra actividad en la RM.

Otro motivo para iniciar el escalamiento puede ser la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente que ocasione deterioro clínico.

4. ¿Cómo evaluamos la respuesta después de escalar el tratamiento?

Tal como se ha indicado, es preciso realizar una evaluación estandarizada antes de pasar a un nuevo tratamiento, con objeto de establecer una línea basal con la que valorar la eficacia en el futuro. Ello se basará en el empleo de evaluaciones clínicas cuantitativas que incluyan escalas EDSS y MSFC, RM y si es pertinente potenciales evocados. Se recomienda elegir el tratamiento inicial conjuntamente con el paciente.

Una vez iniciado, se llevarán a cabo evaluaciones cada tres meses durante el primer año y después cada seis meses en los años siguientes.

La evaluación se realizará clínicamente comparando con el estado basal y si no hay evidencia de actividad de la enfermedad debe continuarse el tratamiento de primera línea.

5. ¿Cómo y en quién combinamos el tratamiento?

Las débiles evidencias disponibles no permiten recomendar el uso de combinaciones terapéuticas entre fármacos ABCR (*Avonex®*, *Betaferón®*, *Copaxone®*, *Rebif®*).

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran haber recibido compensación económica y de los gastos asociados a la transportación por parte de Merck Serono, para que la reunión de la que derivó el presente documento científico tuviera lugar.

Fuentes de financiamiento

Merck Serono proporcionó financiamiento para el desarrollo de la presente investigación documental y la preparación del escrito, sin embargo no tuvo ningún papel en la selección de la literatura, en la recolección de datos, en el análisis e interpretación de la información o en la decisión para envío a publicación. El compromiso de Merck Serono es apoyar las reuniones de carácter científico a favor de mejorar el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple.

Referencias

1. Carra A, Macias-Islas MA, Gabbai AA, Correale J, Bolana C, Sotelo ED, et al. Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4: 349-360.
2. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. Eur Neurol 2006; 56: 78-105.
3. Garcia-Merino A, Fernandez O, Montalban X, de Andres C, Oreja-Guevara C, Rodriguez-Antiguedad A, et al. Consensus Statement on medication use in multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology's study group for demyelinating diseases. Neurologia 2013; 28: 375-378.
4. Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P. Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: a consensus statement. J Neurol 2013; 260: 2959-2963.
5. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. Curr Med Res Opin 2013; 29: 611-621.
6. Yamout B, El-Salem K, Gebeily S, Khoury S, Abu Zeid N, Hamoulila K, et al. Multiple sclerosis in the Levant: a regional consensus statement. Int J Neurosci 2013; 124: 377-382
7. Miller RM, Happe LE, Meyer KL, Spear RJ. Approaches to the management of agents used for the treatment of multiple sclerosis: consensus statements from a panel of U.S. managed care pharmacists and physicians. J Manag Care Pharm 2012; 18: 54-62.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121-127.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69: 292-302.
10. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 1489-1496.
11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000; 343: 898-904.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 2007; 370: 389-897.
13. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 1503-1511.
14. Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. Mult Scler 2013; 19: 1297-1301.
15. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 830-833.
16. Geurts JJ, Roosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. Neurology 2011; 76: 418-424.
17. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? Mult Scler 2010; 16: 55-61.
18. Butzkueven H, KapposL,PellegriniF, et al. J Neurol Neurosur Psychiatry 2014; 85: 1190-1197.
19. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
20. Whitaker JN, Mitchell GW, Cutter GR. Clinical outcomes and documentation of partial beneficial effects of immunotherapy for multiple sclerosis. Ann Neurol 1995; 37: 5-6.

1. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. Ann Neurol 1996; 40: 469-479.
2. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999; 122: 871-882.
3. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. Neurology 2005; 64: 1144-1151.
4. Ashworth B. Preliminary Trial of Carisoprodol in Multiple Sclerosis. Practitioner 1964; 192: 540-542.
5. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 1987; 67: 206-207.
6. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. J Clin Epidemiol 1997; 50: 557-569.
7. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res 1995; 4: 187-206.
8. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41: 685-691.
9. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis.Austrian-German- Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG. Eur Neurol 1999; 42: 121-127.
10. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. Mult Scler 2005; 11: 46-50.
11. Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M, Tsagkaropoulos A, Neema M, Stankiewicz J, et al. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study. J Neurol Sci 2009; 284: 116-119.
12. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations. Can J Neurol Sci 2013; 40: 307-323.
13. Kantarci OH, Weinshenker BG. Prognostic Factors in Multiple Sclerosis. In: Cook S, editor. Handbook of Multiple Sclerosis. 3 ed. ed. New York: Marcel Dekker; 2001, p. 449-463.
14. Garcia Merino A, Fernandez O, Montalban X, de Andres C, Arbizu T. Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy. Neurologia 2010; 25: 378-390.
15. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. Eur J Neurol 2006; 13: 61-71.
16. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. Neurology 1996; 46: 12-18.
17. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al. LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants. Rev Neurol 2012; 55: 737-748.
18. Rio J, Nos C, Tintore M, Borras C, Galan I, Comabella M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. Ann Neurol 2002; 52: 400-406.
19. Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. Eur J Neurol 2008; 15: 386-393.
20. Rio J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. Mult Scler 2009; 15: 848-853.
21. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2009; 277: S42-5.
22. Finkelsztejn A, Gabbai AA, Fragoso YD, Carra A, Macias-Islas MA, Arcega-Revilla R, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. Arq Neuropsiquiatr 2012; 70: 799-806.
23. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. Curr Opin Neurol 2011; 24: 230-237.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2016; 17(6): 1-122
www.revmexneuroci.com

Diseño por:

Design Cortex
designcortex.mx