



Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE

Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients.

Pedro Alejandro Aguilar-Juárez,¹ Raúl Antonio Castillo-Lara,² Manuel Ceballos-Godina,³ Héctor Javier Colorado-Ochoa,⁴ Juan Pedro Espinosa-Zacarías,⁵ Francisco Gerardo Flores-Ramírez,⁶ Silvia García,⁷ Lilia Giselle García-Huerta,⁸ Margarita González-Cruz,⁸ María de la Inmaculada Granados-Aguilar,⁹ Carolina León-Jiménez,¹⁰ Leonardo Llamas-López,¹¹ Marco Antonio Martínez-Gurrola,¹² Lilia Núñez-Orozco,¹³ Sandra Quiñones-Aguilar,¹³ Sergio Sauri-Suárez,¹³ Elsa Solórzano-Gómez,¹⁴ Selene Berenice Vega-Gaxiola,¹⁵ Grupo de neurólogos del ISSSTE

¹ Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

² Neurología, Hospital General del ISSSTE, San Luis Potosí, México.

³ Neurología, Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa, ISSSTE Colima, México.

⁴ Neurología, Hospital ISSSTE Veracruz, Ver., México.

⁵ Neurología pediátrica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

⁶ Neurología, Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

⁷ Coordinación de investigación Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁸ Neurología pediátrica, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE Zapopan, Jalisco, México.

⁹ Neurología, Hospital Central Norte PEMEX Azcapotzalco y Clínica de Especialidades Indianilla, ISSSTE, Ciudad de México.

¹⁰ Neurología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

¹¹ Neurología-Medicina Interna, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

¹² Neurología, Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal, ISSSTE Durango, México.

¹³ Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

¹⁴ Neurología pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

¹⁵ Neurología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México.

Resumen

La esclerosis múltiple es una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, que repercute no solo en lo económico, sino también en lo social. El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) dispone de la mayor parte de los tratamientos que modifican la evolución de esta enfermedad y para optimizar su uso, un grupo de neurólogos de la institución se reunió para la realización de un documento sobre aspectos generales de diagnóstico y tratamiento denominado Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple en pacientes del ISSSTE. El objetivo de este documento es dar recomendaciones de las diferentes alternativas terapéuticas contra la esclerosis múltiple.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple; niños; enfermedades desmielinizantes.

Abstract

Multiple sclerosis is one of the main demyelinating diseases of the central nervous system, which impacts not only economically but also socially. The Mexican Institute of Security and Social Services of State Workers (ISSSTE) has most of the disease modifying treatments for this disease and to optimize its use, a group of neurologists from the institution met to make a document on general aspects of diagnosis and treatment called: Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients. The objective of this consensus is to give recommendations on the different therapeutic alternatives against multiple sclerosis for adults and children.

KEYWORDS: Multiple sclerosis; Children; Demyelinating diseases.

Recibido: 19 de junio 2019

Aceptado: 2 de julio 2019

Correspondencia

Sandra Quiñones Aguilar
quinonesa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ y col. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):732-771.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284>



JUSTIFICACIÓN

La esclerosis múltiple es una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, que repercute no solo en lo económico, sino también en lo social. Su causa aún no está clara del todo y los síntomas son muy variados, por lo que su diagnóstico exige el cumplimiento de una serie de criterios clínicos y de imágenes de resonancia magnética. No hay curación para la enfermedad, pero sí tratamientos que modifican su evolución.¹ El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) dispone de la mayor parte de ellos y para optimizar su uso, un grupo de neurólogos de la institución se reunió para la realización de un documento sobre aspectos generales de diagnóstico y tratamiento denominado: Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE.

OBJETIVO

El objetivo de este documento es recomendar los lineamientos generales para los médicos neurólogos que atienden pacientes con esclerosis múltiple en las unidades del ISSSTE que cuentan con atención neurológica, con el fin de optimizar los recursos de diagnóstico y tratamiento y repercutir favorablemente en la evolución de los derechohabientes del ISSSTE con esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se convocaron dos reuniones a las que asistieron neurólogos adscritos a los servicios de neurología de varios hospitales del ISSSTE, donde se expuso la situación actual de la esclerosis múltiple en esta institución, se designaron grupos de trabajo, que desarrollaron los temas que a continuación se exponen.

Además, se hizo una búsqueda de artículos de revisión de esclerosis múltiple y los diferentes aspectos de su tratamiento de los últimos diez años en los buscadores TRIPDATABASE y PUBMED, para el tratamiento modificador de enfermedad y para el tratamiento sintomático de sus principales manifestaciones.

ANTECEDENTES

Alrededor de dos millones de personas en todo el mundo tienen esclerosis múltiple y, de acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia promedio estimada de esclerosis múltiple en el mundo es de 33 casos por 100,000 habitantes; la mayor prevalencia se encuentra en América del Norte, de 140 casos por 100,000 y 108 en Europa, mientras que en la región subsahariana de África es de 2.1 y del este de Asia de 2.2.²

Factores de riesgo y ambientales de esclerosis múltiple

Existen factores asociados con la esclerosis múltiple, entre los que están: infección viral, existencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de esclerosis múltiple de 2.7,³ deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1, mientras que la exposición a otros virus, como citomegalovirus o herpes virus simple no parecen tener relación clara. La conjunción de tres factores de riesgo, HLA-DRB1*15, exposición viral y concentraciones bajas de vitamina D se asocian con riesgo de esclerosis múltiple pediátrica.^{4,5}

Situación de la esclerosis múltiple en el ISSSTE

El ISSSTE cuenta con 14 hospitales regionales/hospitales de alta especialidad que tienen servicio de neurología y que atienden a pacientes con esclerosis múltiple (**Figuras 1 y 2**).⁶

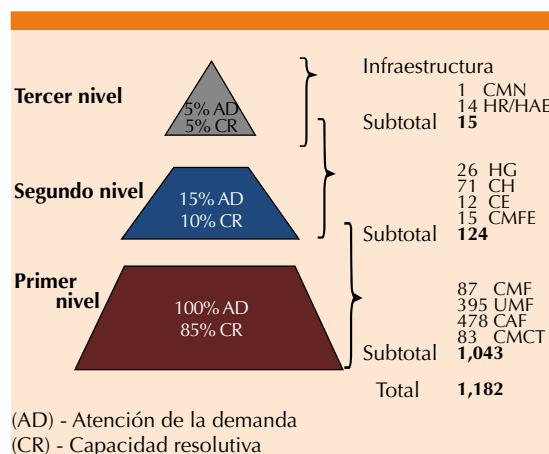


Figura 1. Modelo de atención del ISSSTE.

CMN: Centro Médico Nacional; HR/HAE: hospital regional/hospital de alta especialidad; HG: hospital general; CH: centro hospitalario; CE: clínica de especialidades; CMFE: clínica de medicina familiar con especialidades; CMF: clínica de medicina familiar; UMF: unidad de medicina familiar; CAF: consultorio de atención familiar; CMCT: consultorio médico en centro de trabajo.

Tomado del Catálogo único de Unidades Médicas del ISSSTE, diciembre, 2015. http://www.issste.gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/Catálogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf.

La prevalencia de esclerosis múltiple en México varía entre los hospitales que la reporten, por ejemplo, Alter y Olivares publicaron en 1970 una prevalencia de 1.6 casos por 100,000 habitantes en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE de la Ciudad de México cuando no existía la resonancia magnética y se omitían diagnósticos; años después, Corona reportó 13 casos por 100,000 habitantes en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la Ciudad de México,⁷ mientras que Velázquez reportó 12 casos por 100,000 habitantes en un Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social en Chihuahua, México, y De la Maza reportó 30 casos por 100,000 habitantes en Monterrey, México.

Hasta diciembre de 2018 se capturaron en el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), un total de 1299 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple distribuidos en todo el país,⁸ lo que representa aproximadamente 20% de la consulta total de neurología (25% en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre), la mayoría de los pacientes del sexo femenino (**Cuadros 1 a 4**).

Diagnóstico

La esclerosis múltiple suele evolucionar en brotes (exacerbaciones y remisiones) que afectan diferentes regiones del sistema nervioso central, un brote es el episodio de déficit neurológico focal con duración de más de 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. En los brotes comúnmente se observan síndromes característicos, como neuritis óptica, manifestaciones sensoriales, motoras o ambas de mielitis transversa parcial y síndromes de tallo, como la oftalmoplejía internuclear.⁹

En pacientes con un primer episodio agudo o subagudo con síntomas clínicos neurológicos sugerentes de trastornos desmielinizantes inflamatorios, con imágenes de resonancia magnética (IRM) también sugerentes de lesiones desmielinizantes se trata de un síndrome clínico aislado (CIS por sus siglas en inglés).⁹ No es común que la esclerosis múltiple tenga evolución progresiva, pero lo es, incluso, en 10% de los casos.

El diagnóstico de sospecha de la esclerosis múltiple es esencialmente clínico, pero es necesario hacer exámenes de laboratorio, como el perfil inmunológico y el reumatológico, entre otros, para descartar diagnósticos diferenciales de padecimientos que puedan causar lesiones multifocales en la imagen de resonancia magnética.^{10,11}

Los criterios de McDonald apoyan fuertemente el diagnóstico y son universalmente aceptados,¹⁰

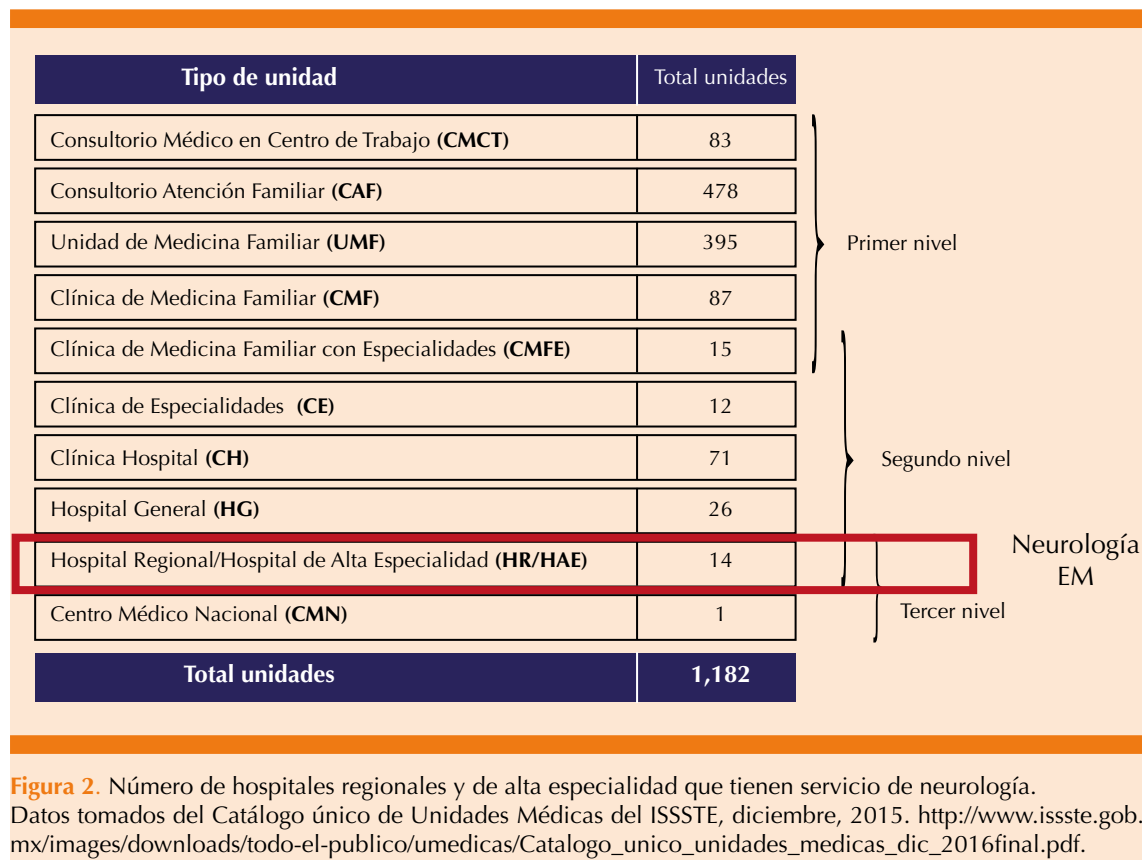


Figura 2. Número de hospitales regionales y de alta especialidad que tienen servicio de neurología. Datos tomados del Catálogo único de Unidades Médicas del ISSSTE, diciembre, 2015. http://www.issste.gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/Catalogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf.

Cuadro 1. Tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. Censo enero de 2019

Fármaco	Número de pacientes
Acetato de glatiramer	237
Interferón beta 1b 8 millones	226
Natalizumab	196
Fingolimod	192
Teriflunomida	162
Interferón beta 1 a 22 µg	155
Interferón beta 1 a 30 µg (6 millones) intramuscular	87
Interferón beta 1 a 44 µg (12 millones)	44
Total	1299

Datos tomados del Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), datos a diciembre de 2018.⁸

en ellos se insiste en que las manifestaciones clínicas y de imagen tengan diseminación en tiempo y en espacio;¹² estos criterios fueron revisados en 2017 y se incluyen en el **Cuadro 5**.¹³

Las lesiones de la esclerosis múltiple afectan la sustancia blanca periventricular predominantemente, pero también el cuerpo calloso, las fibras en U, los lóbulos temporales, el tallo cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Estas lesiones suelen ser redondeadas o de forma ovoide y con sentido perpendicular al sistema ventricular (MAGNIMS) y las lesiones de la médula espinal son habitualmente laterales o posteriores, no abarcan más de dos cuerpos vertebrales y debe haber diseminación en tiempo y en espacio. Se habla de diseminación en espacio cuando

Cuadro 2. Número de pacientes adultos con esclerosis múltiple en 2018*

Hospital	Ciudad	Núm. de neurólogos (adultos)	Núm. de pacientes consulta neurológica en un mes en promedio (adultos)	Núm. de pacientes esclerosis múltiple que acuden a consulta por primera vez en un mes en promedio (adultos)	Total de pacientes adultos diagnosticados actualmente con esclerosis múltiple	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple primaria progresiva	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple remitente recurrente	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple secundaria progresiva	Núm. de pacientes adultos diagnosticados con esclerosis múltiple en tratamiento	Tratamientos modificadores de la enfermedad con los que se cuenta actualmente para adultos
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre	CDMX	6	650	5	275	1	220	55	275	IFN 1b de 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA, MTZ, DMF
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías	Zapopan	4	900	1 a 2 por mes	80	1	73		72	IFN de 6, 8 y 12 millones AG, TFM, NTZ, FTY, AZA, MTZ
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos	CDMX	4								
Hospital Regional	Monterrey	3	780	2	86	1	85	0	86	IFN β 1a 6mio SC e IM, IFNβ 1b 8 mio SC, AG, TFM, NTZ, FTY, MTZ
Hospital Regional	Veracruz	2	60	0.83	12	0	10	2	11	IFN de 8 y 12 millones, AG, FTY, NTZ, AZA, RTX
Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal	Durango	2	120	0.083	30	0	24	6	30	IFN de 8 y 12 millones: AG, FTY, NTZ, AZA, RTX
Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa	Colima	1	240	0.083	10	0	10	0	10	IFN β1a 6 mio IM, IFN β1a 6 mio SC, IFN β1b 8 mio SC, AG, NTZ, FTY, TFM
Hospital General	SLP	2	540	0.2	33	4	24	5	33	IFN 1a, IFN 1b, IFN 6 millones: AG, NTZ, FTY, TFM
Total		24	3290	8.20	526	7	446	68	517	
Porcentaje				0.25%	16.0%	1.3%	84.8%	12.9%	98%	

*Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).

IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; TFM: teriflunomida; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; RTX: rituximab; AZA: azatioprina; MTZ: mitoxantrona; DMF: dimetilfumarato; SC: subcutáneo; IM: intramuscular; mio: millones.



Cuadro 3. Número de pacientes pediátricos con esclerosis múltiple en 2018*

Hospital	Ciudad	Neuro-pediatras	Núm. de pacientes neurológica en un mes en promedio (niños)	Núm. de pacientes con esclerosis múltiple que acuden a consulta por primera vez en un mes en promedio (niños)	Total de pacientes pediátricos diagnosticados actualmente con esclerosis múltiple	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple primaria progresiva	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple secundaria progresiva	Núm. de pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple en tratamiento	Tratamientos modificadores de la enfermedad contra esclerosis múltiple con los que se cuenta actualmente para niños
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre	CDMX	3	200	1	16	0	3	16	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA, MTZ, DMF
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías	Zapopan	1	250	0.5	6	0	6	6	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, AZA, MTZ
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos	CDMX	3	350	0.17	2	0	2	2	IFN 6, 8 y 12 millones, AG, TFM, NTZ, FTY, RTX, AZA, MTZ, DMF
Hospital Regional	Veracruz	0	20	0	0	0	2	0	
Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal	Durango	0	El servicio de neuropediatría se subroga		0	6			
Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa	Colima	0	50	0	0	0	0	0	
Hospital General	SLP	0	40	0	0	0	5	0	
Total		7	910	1.67	24	0	16	24	
%				0.18%	2.6%	0.0%	67.5%	100.0%	100%

* Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).
IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; TFM: teriflunomida; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; RTX: rituximab; AZA: azatioprina; MTZ: mitoxantrona; DMF: dimetil-fumarato.

Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continúa en la siguiente página)

Hospital	Ciudad	Núm. de neurólogos (adultos)	Neuro-pediatras	Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	¿Cuenta con resonador?	En promedio, ¿cada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	Herramientas para el seguimiento de los pacientes. ¿Datos clínicos, de gabinete, de algún otro?	Neuropsicología	Otros	Necesidades no cubiertas
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre	CDMX	6	3	C, RM, PEV, BOC (se subrogan), OFT	Sí, cuentan con dos resonadores	Cada mes a pacientes con NTZ; el resto cada 2.5 a 3 meses con cita abierta. Centro de referencia nacional	Estudios de laboratorio y gabinete, neuropsicología, rehabilitación, OCT, LOKOMAT	Sí (6 médicos residentes de neuro-psicología y 3 médicos de base)	Sala de infusión y monitoreo	No hay área de rehabilitación neuropsicológica, terapia ocupacional, rehabilitación incompleta. No hay rehabilitación ni neuropsicólogos para niños. Bandas oligoclonales propias y no subrogadas. No hay determinación de CD19, JC
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías	Zapopan	4	1	C, RM, PEV, BOC, OFT	No, pero se subroga	Cada mes o tres meses: cada mes a pacientes con natalizumab; cada 6 meses los que van de Colima, Zacoatecas, Tepic, Aguascalientes, Morelia, San Luis Potosí	Estudios de laboratorio y gabinete, así como neuropsicología	Sí (2 neuropsicólogos)		Rehabilitación, OCT, neurólogos
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos	CDMX	4	3	C, RM, PEV y BOC, los cuales se subrogan	Sí	En promedio cada tres meses	Estudios de laboratorio y gabinete, RM, PEV	No		PEV y BOC propios no subrogados; neuropsicología y neurorrehabilitación



Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continúa en la siguiente página)

Hospital	Ciudad	Núm. de neurólogos (adultos)	Neuro-pediatras	Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	¿Cuenta con resonador?	En promedio, ¿cada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	Herramientas para el seguimiento de los pacientes. ¿Datos clínicos, de gabinete, algún otro?	Neuropsicología	Otros	Necesidades no cubiertas
Hospital Regional	Monterrey	3	0	C, RM, PEV, BOC y OFT	Sí	Cada 30 o 60 días	C, RM y gabinete	No	Sala de infusión especial	Neuropsicología
Hospital Regional	Veracruz	2	0	C, RM, PEV	Sí	FTY y NTZ mensualmente, IFN y AG cada 3 meses	Estudios de laboratorio y gabinete, PEV, RM, LOKO-MAT	No	Las infusiones de medicamentos se realizan en urgencias	Comunicación interinstitucional con farmacia, bandas oligoclonales, neuropsicología: volumetría por resonancia y coherencia óptica. Problemática en el surtido de fármacos. Si los medicamentos no se otorgan en el tiempo indicado, los riesgos de los pacientes son muy altos
Hospital General Dr. Santiago Ramón y Cajal	Durango	2	0	Todos se subrogan	No, pero se subroga	En promedio cada dos meses	Estudios de laboratorio y gabinete. RM subrogada	No	Las infusiones de medicamentos se realizan en urgencias	PEV, BOC y RM propios no subrogados; no hay neurorehabilitación ni neuropsicología (se subrogan)

Cuadro 4. Herramientas diagnósticas y de seguimiento por hospital* (continuación)

Hospital	Ciudad	Núm. de neurólogos (adultos)	Neuro-pediatras	Herramientas disponibles en el hospital para el diagnóstico de esclerosis múltiple	¿Cuenta con resonador?	En promedio, ¿cada cuánto tiempo dan seguimiento a los pacientes con esclerosis múltiple?	Herramientas para el seguimiento de los pacientes. ¿Datos clínicos, de gabinete, algún otro?	Neuropsicología	Otros	Necesidades no cubiertas
Clínica Hospital Dr. Miguel Trejo Ochoa	Colima	1	0	C, PEV, RM y BOC se subrogan	No, pero se subroga	En promedio cada dos meses	Estudios de laboratorio y gabinete, RM y BOC subrogados	Solo cuenta con psicólogo	Área especial de infusiones	No hay neurorrehabilitación ni rehabilitación neuropsicológica; RM Falta de medicamentos en ocasiones, no llegan
Hospital General	SLP	2	0	C, RM y PEV se subrogan	No, pero se subroga	Cada mes aproximadamente	Estudios de laboratorio y gabinete, RM	Sí	Área especial de infusiones. Neurorrehabilitación	BOC

* Datos proporcionados por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).

C: Clínica; RM: resonancia magnética; PEV: potenciales evocados visuales; IFN: interferón; AG: acetato de glatiramer; BOC: bandas oligoclonales; OFT: oftalmología; NTZ: natalizumab; FTY: fingolimod; TFM: teroflunomida; AZT: alemtuzumab; OCZ: ocrelizumab; RTX: rituximab; CDB: cladribina; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; OCT: tomografía de coherencia óptica; LOKOMAT: ortesis de marcha robotizada; JC: virus JC.

Cuadro 5. Revisión de los criterios de McDonald 2017^{*,13}

	Núm. de lesiones con evidencia clínica	Datos adicionales para el diagnóstico
Dos o más ataques clínicos	Dos o más	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una, antecedente claro de un ataque previo con una lesión en una localización anatómica distinta	¿Ninguno? RM*
Dos o más ataques clínicos	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del sistema nervioso central o por resonancia magnética
Un ataque clínico	Dos o más	DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR
Un ataque clínico	Una	DIS demostrada por un ataque clínico adicional en diferente sitio del SNC o por IRM y DIT demostrada por un ataque clínico adicional o por RM o la demostración de BOC en el LCR

* Este grupo recomienda complementar el diagnóstico realizando imagen de resonancia magnética.

DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; RM: resonancia magnética; BOC: bandas oligoclonales; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

Tomado de la referencia 13.

se encuentran dos o más lesiones (sintomáticas o asintomáticas) en al menos dos de cuatro localizaciones del sistema nervioso central: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal. Con una sola resonancia que muestre lesiones sin reforzamiento y otras que refuerzan al gadolinio puede diagnosticarse diseminación en tiempo (**Cuadro 6 y Figura 3**).¹⁴

Tratamiento. Generalidades

El tratamiento de la esclerosis múltiple es complejo, porque debe considerarse si el paciente se encuentra en una recaída y la modificación de la enfermedad. El tratamiento puede ser cuando el paciente tiene un brote, para modificar la enfermedad o, bien, sintomático, además, existe

Cuadro 6. Criterios de resonancia magnética para diagnóstico de esclerosis múltiple¹⁵

Subtipo de esclerosis múltiple	Diseminación en el espacio	Diseminación en tiempo
Recurrente-remitente	Una o más lesiones en dos o más localizaciones características* Se consideran todas las lesiones sintomáticas y asintomáticas incluidas las de los síndromes de tallo cerebral y médula espinal	Uno de los criterios siguientes: Nuevas imágenes T2, lesión(es) que captan gadolinio en la IRM de seguimiento (o ambas), independientemente del tiempo de la IRM basal. Lesiones que captan gadolinio con lesiones que no lo captan
Primaria progresiva	Dos de los siguientes criterios: Una o más lesiones T2 en cuando menos un área característica de esclerosis múltiple (excluyendo la médula espinal). Dos o más lesiones T2 en la médula espinal Bandas oligoclonales IgG, índice IgG elevado en el líquido cefalorraquídeo (o ambos)	Un año de progresión de la enfermedad (determinada prospectiva o retrospectivamente)

* Las áreas para lesiones características de esclerosis múltiple incluyen la fosa posterior, regiones corticales-yuxtacorticales, regiones periventriculares y médula espinal.

IRM: imágenes por resonancia magnética.

Modificado de la referencia 15.

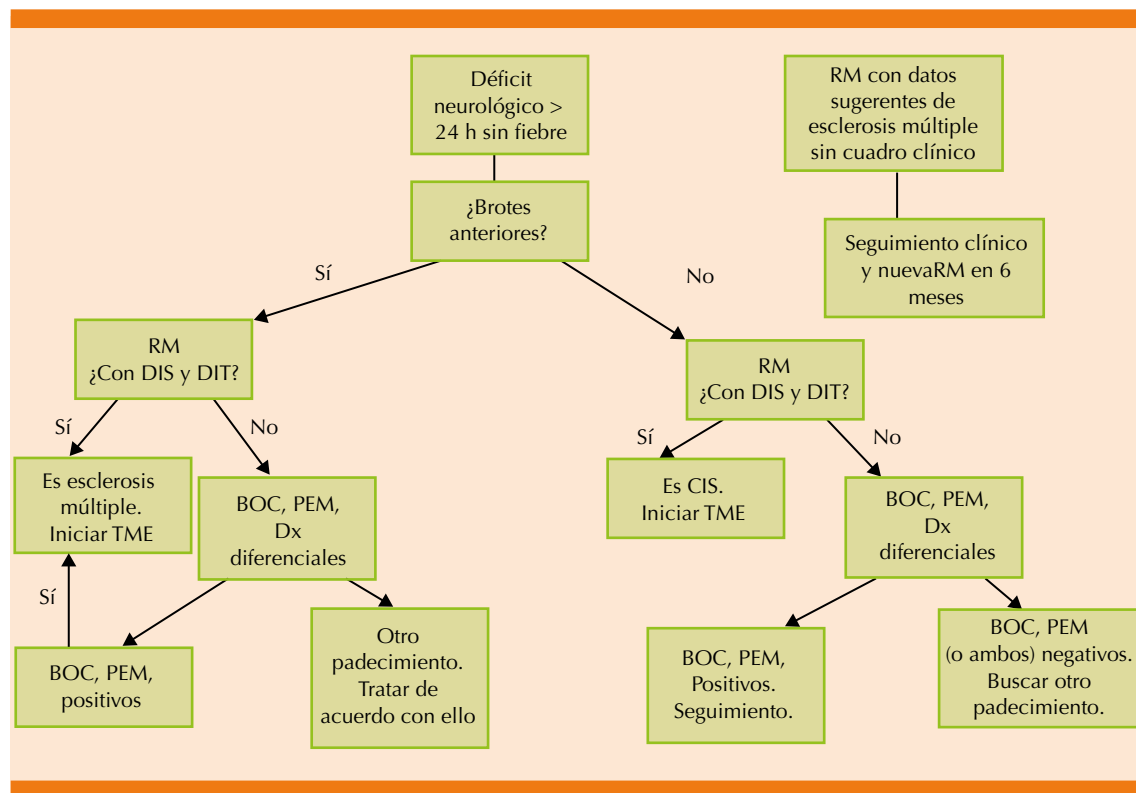


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la esclerosis múltiple sugerido por los neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018). RM: resonancia magnética; DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; TME: tratamiento modificador de la enfermedad; CIS: síndrome clínico aislado; BOC: bandas oligoclonales; PEM: potenciales evocados motores.

la opción de prescribir tratamiento no farmacológico, como es la rehabilitación (**Figura 4**).

Tratamiento del brote: se recomienda la administración de metilprednisolona 1 g IV/día durante tres a cinco días de acuerdo con la severidad del brote. En caso de brotes muy severos puede requerirse plasmáferesis o inmunoglobulina.

El tratamiento modificador de la enfermedad inició en 1993 y actualmente hay tres generaciones de fármacos disponibles, cuya prescripción ha mejorado considerablemente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple. La evidencia ha mostrado la importancia del tratamiento temprano.

Tratamiento de los síntomas: la enfermedad puede causar una gran variedad de síntomas y de acuerdo con cada uno se decide el tratamiento.

Las recomendaciones generales son:

- Iniciar el tratamiento modificador de la enfermedad de manera inmediata:
 - Una vez corroborado el diagnóstico de esclerosis múltiple sin importar la edad del paciente.
 - Para individuos con CIS e IRM consistentes con esclerosis múltiple, en quienes se han excluido otras causas posibles.

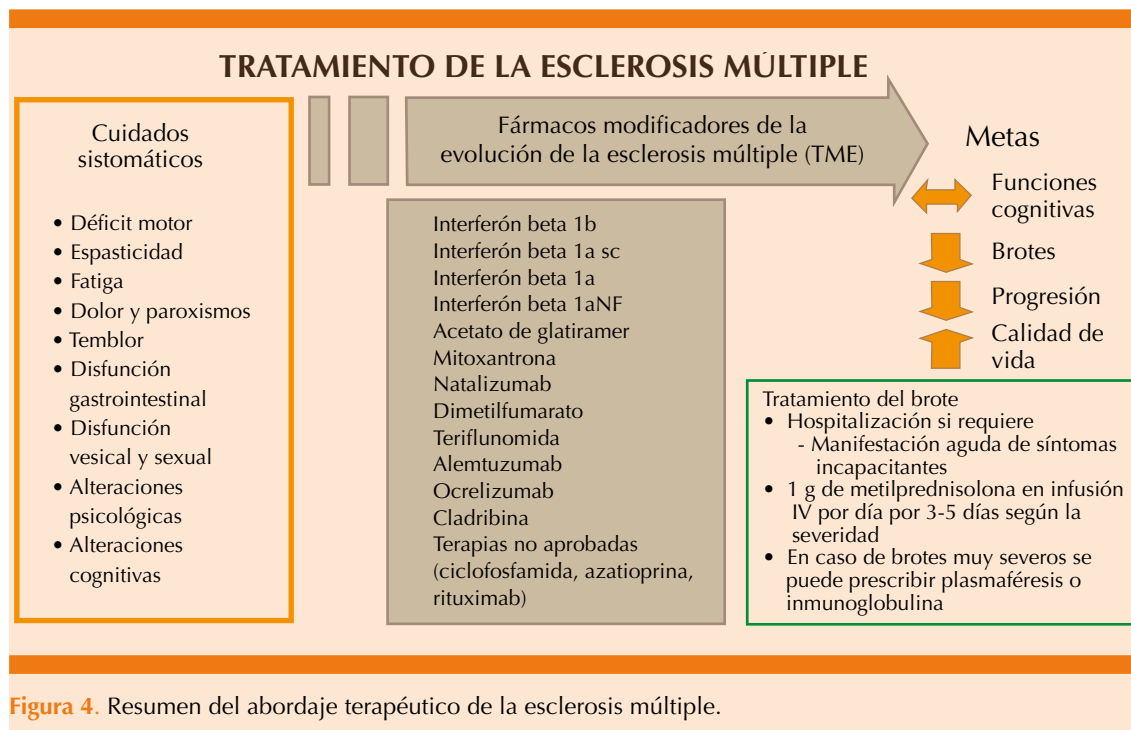


Figura 4. Resumen del abordaje terapéutico de la esclerosis múltiple.

- Para individuos con esclerosis múltiple progresiva que continúan con recaídas, demuestran actividad inflamatoria o ambas situaciones.
- El tratamiento con un fármaco dado debe continuarse por tiempo indefinido a menos que ocurra alguna de las siguientes situaciones:
 - Respuesta subóptima.
 - Eventos adversos (EA) intolerables.
 - Apego inadecuado al régimen de tratamiento por eventos adversos.
 - Disponibilidad de una opción de tratamiento más apropiada.
- El acceso al tratamiento debe darse de manera individualizada, tomando en cuenta la edad, el género y el número de brotes. En los casos de esclerosis múltiple secundaria progresiva debe continuarse con el tratamiento establecido.
- La ausencia de brotes durante el tratamiento no es justificación para suspenderlo.
- El tratamiento no debe suspenderse porque pone en riesgo al paciente de recurrencia de actividad.

Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple

Los tratamientos modificadores de la enfermedad se incluyeron en el cuadro básico del ISSSTE a partir de 1998, el primer tratamiento fue el interferón beta 1a, posteriormente el interferón beta 1a intramuscular de 6 millones, el interferón beta 1b de 8 millones, el acetato de glatiramer, el natalizumab, el fingolimod, el interferón beta 1a de nueva reformulación y la teriflunomida en 2018 y se espera que para 2019 se incluyan alemtuzumab, ocrelizumab y cladribina (**Figura 5**).

En el **Cuadro 7** se describen cuáles son los tratamientos disponibles en la actualidad,

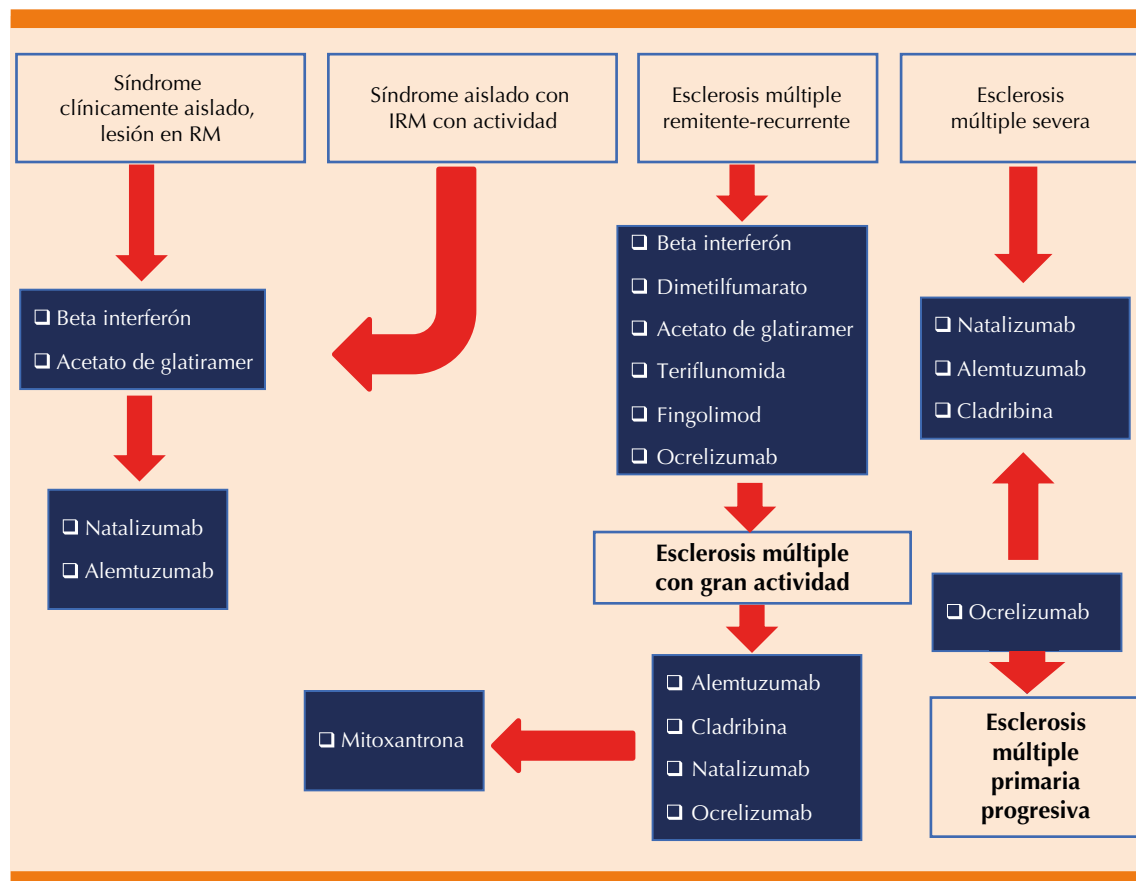


Figura 5. Terapias modificadoras de la enfermedad contra la esclerosis múltiple en el ISSSTE. Recomendaciones del grupo de neurólogos que asistieron al consenso (24-25 agosto, 2018).

aunque no todos están accesibles en México o en el ISSSTE, pero es conveniente conocerlos porque en un futuro pueden estarlo. Se plantea el mecanismo de acción de cada uno, así como sus eventos adversos y precauciones para su prescripción.

Descripción de los tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple

En los **Cuadros 8 a 15** se describe la información más relevante de natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, ocrelizumab y cladribina, así como los estudios clínicos más relevantes de cada uno.

Manejo sintomático de la esclerosis múltiple

En la bibliografía se ha reportado que hasta 44.1% de los pacientes tienen varios síntomas iniciales, como las disestesias (47.4%), parestias (37.1%) y problemas visuales, como neuritis óptica (29%) y problemas de equilibrio a la marcha (24.6%); sin embargo, en las formas recurrentes remitentes se encuentran disestesias (48.4%), parestias (35.8%) y neuritis óptica (30.7%) independientemente del curso de la enfermedad y para las formas primarias progresivas los síntomas predominantes son las parestias (64%), seguidas de problemas de equilibrio a la marcha (32.7%).⁶⁶

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Interferón beta 1-b (IFNβ1-b) ¹⁶ 0.25 mg (8 millones) subcutáneo (SC) cada tercer día Indicado en formas recurrentes de esclero- sis múltiple secundaria progresiva	• Promueve el cambio (<i>shift</i>) de Th1-Th2 • Reduce el paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) • Restaura las células T-reguladoras • Inhibe la presentación de antígeno • Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas	• Síntomas de resfriado • Reacciones en el sitio de inyección • Aumenta las transaminasas hepáticas • Disminuye los leucocitos	• Daño hepático • Anafilaxia y otras reacciones alérgicas • Depresión y suicidio • Enfermedades cardíacas crónicas • Necrosis en el sitio de inyección • Disminución de leucocitos • Síntomas de resfriado • Crisis epilépticas • Microangiopatía trombótica
Interferón beta 1a (IFNβ1a) ^{17,18} 22 µg (6 millones) y 44 µg (12 millones) SC 3 veces por semana Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	• Promueve el cambio (<i>shift</i>) de Th1-Th2 • Reduce el paso a través de la BHE • Restaura las células T-reguladoras • Inhibe la presentación de antígeno • Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas	• Síntomas de resfriado • Reacciones en el sitio de inyección • Dolor abdominal • Depresión • Aumenta las transaminasas hepáticas • Anormalidades hematológicas	• Depresión y suicidio • Daño hepático • Anafilaxia y otras reacciones alérgicas • Enfermedades cardíacas crónicas • Reacciones en el sitio de inyección incluyendo necrosis • Disminución de la cuenta de células sanguíneas periféricas • Crisis epilépticas • Microangiopatía trombótica
Interferón beta 1a (IFNβ1a) ¹⁹ 6 millones 30 µg intramuscular (IM) cada semana Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	• Promueve el cambio (<i>shift</i>) de Th1-Th2 • Reduce el paso a través de la BHE • Restaura las células T-reguladoras • Inhibe la presentación de antígeno • Refuerza la apoptosis de las células T autorreactivas	• Síntomas de resfriado • Depresión • Aumento de las transaminasas hepáticas	• Depresión, suicidio, psicosis • Daño hepático • Anafilaxia y otras reacciones alérgicas • Enfermedades cardíacas crónicas • Disminución de las células sanguíneas periféricas • Crisis epilépticas • Otros trastornos autoinmunitarios • Microangiopatía trombótica
Acetato de glatiramer (AG) ²⁰ 20 mg SC diario o 40 mg SC cada tercer día Indicado en formas recurrentes de esclerosis múltiple	• Promueve la diferenciación hacia TH2 y células T reguladoras conduciendo a una inmunosupresión sostenida en el sistema nervioso central • Incrementa la liberación de factores neurotróficos a partir de las células inmunitarias • Deleción de las células T reactivas a mielina	• Reacciones en el sitio de inyección • Lipoatrofia • Vasodilatación, exantema y disnea • Dolor precordial	• Reacción posinyección inmediata (rubicundez, dolor precordial, palpitaciones, ansiedad, disnea, constricción de la garganta o urticaria) • Lipoatrofia y necrosis de la piel • Efectos potenciales en la respuesta inmunitaria
Natalizumab (NTZ) ^{21*/**/****} 300 mg intravenoso (IV) cada 28 días Indicación: esclerosis múltiple recurrente-remi- tente altamente activa	• Bloquea la alfa4-integrina en los linfocitos, reduciendo el paso de los linfocitos al sistema nervioso central	• Cefalea, fatiga • Infección de las vías urinarias y de las vías respiratorias inferiores • Artralgias • Urticaria • Gastroenteritis, diarrea • Vaginitis • Depresión	• Premedicación • Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) • Hepatotoxicidad • Encefalitis herpética y meningitis por herpes simple y varicela zoster • Reacción de hipersensibilidad • Inmunosupresión/infecciones • **Distribución a través del programa TOUCH por el riesgo de LMP

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Fingolimod (FTY)²² 0.5 mg vía oral (VO) diario Indicado en las formas remitente-recurrente de esclerosis múltiple. Administración pediátrica pendiente por COFEPRIS	• Bloquea los receptores esfingosina-1-fosfato (S1P) de los linfocitos evitando su salida de los órganos linfáticos secundarios	• Bradicardia durante la primera dosis • Cefalea, diarrea, dolor de espalda, tos, edema macular • Influenza, bronquitis, neumonía • Aumento de enzimas hepáticas • Linfopenia	• Bradiarritmias y bloqueo aurículo-ventricular (AV) con la primera dosis • Monitoreo de infecciones durante el tratamiento y dos meses después de discontinuarlo • LMP, edema macular, leucoencefalopatía posterior reversible • Alteración de las pruebas respiratorias • Daño hepático, aumento de la presión arterial, carcinoma de células basales • Riesgo fetal (evitar embarazo dos meses después de discontinuarlo) • Contraindicaciones: infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca clase III o IV, o descompensada, Mobitz tipo II de segundo y tercer grados, bloqueo AV a menos que tenga marcapaso, QTc menor de 500 ms, tratamiento con antiarrítmicos • Disminución de linfocitos dos meses después de suspenderlo
Teriflunomida (TF)²³ tabletas 7 o 14 mg VO diario. Formas remitentes recurrentes de esclerosis múltiple	• Efecto citostático en los linfocitos T y B periféricos que se dividen rápidamente • Inhibe <i>de novo</i> la síntesis de pirimidina • Es un metabolito de la leflunomida administrada en artritis reumatoide	• Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) • Alopecia • Diarrea, náusea • Influenza • Parestesias	• Hepatotoxicidad, la colestiramina y el carbón activado aceleran su eliminación • Riesgo de teratogenicidad • Disminución de neutrófilos, linfocitos y plaquetas • Riesgo de infección incluida tuberculosis (investigar antes del tratamiento) • No administrar vacunas vivas • Riesgo potencial de malignidad • Neuropatía periférica (descontinuar el tratamiento) • Insuficiencia renal aguda, tratamiento de hipercalcemia, aumento de la depuración renal del ácido úrico • Enfermedad pulmonar intersticial • Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica (suspender el tratamiento) • Aumento de la presión arterial • Puede disminuir los leucocitos, biometría hemática reciente antes de iniciar el tratamiento • Monitorear por infecciones, no iniciar si hay una infección, suspender tratamiento si hay una infección grave, no administrar inmunosupresores concomitantes

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Dimetilfumarato²⁴ (DMF) tabletas 120 mg cada 12 h (inicio) 240 mg VO dos veces al día Indicación: esclerosis múltiple recurrente	• Promueve actividades antiinflamatorias y citoprotectoras mediadas por la vía Nrf2	• Rubicundez • Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náusea) • Prurito, exantema, eritema	• Anafilaxia y angioedema, rubicundez • Linfopenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva
Mitoxantrona (MX)²⁵ Frasco ampola de 20 mg/10 mL 12 mg/m² IV c/3 meses Dosis acumulada: 140 mg/m² Aprobado en varios países europeos y en Estados Unidos para el tratamiento de la esclerosis múltiple agresiva, EMSP, EMRP (esclerosis múltiple recidivante progresiva) p inducción 20 mg/mes/6 meses seguido por TME	• Interrumpe –inhibe la síntesis y reparación de ADN y ARN • Inhibe la proliferación de células T, B y macrófagos; dificulta la presentación de antígeno, así como la secreción de interferón gamma, TNF alfa e interleucina 2 (citocinas)	• Coloración azul de las escleróticas y orina • Náusea, vómito • Alopecia, trastornos menstruales, amenorrea, infertilidad • Infecciones, estomatitis • Toxicidad cardíaca (arritmia, ECG anormal, insuficiencia cardíaca congestiva) • Leucopenia	• Daño tisular severo local en caso de extravasación • Cardiotoxicidad (12%) • Leucemia mielocítica aguda (0.8%), mielosupresión • Cardiotoxicidad y leucemia que requieren monitoreo a largo plazo
Alemtuzumab (ATZ)²⁶ */**/*** 12 mg/día IV por 5 días Un año después 12 mg/día por 3 días Indicación: esclerosis múltiple recurrente, en casos de falla a dos o más TME	• Se liga a CD52, un antígeno de superficie presente en los linfocitos T y B, en las células NK (<i>natural killer</i>), monocitos y macrófagos, lo que resulta en citólisis celular dependiente de anticuerpos, y lisis mediada por complemento	• Reacciones a la infusión en 90% de los pacientes: exantema, fiebre, cefalea, dolor muscular, recurrencia temporal de síntomas neurológicos previos • Raramente anafilaxia y arritmia cardíaca • Más de 10% y menos que con IFN beta 1^a: exantema, cefalea, fiebre, nasofaringitis, náusea, IVU, fatiga, insomnio, infección respiratoria, infección por herpes, urticaria, prurito, trastornos tiroideos, micosis, artralgia, dolor de extremidades y espalda, diarrea, sinusitis, dolor orofaríngeo, parestesia, mareo, dolor abdominal, rubicundez, vómito • Depleción inmediata y significativa de linfocitos • Recién aplicada la infusión puede haber infecciones por herpes simple y zoster. Se recomienda profilaxis con antivirales, durante al menos dos meses o hasta que la cuenta de CD4 supere 200	• Reacciones a la infusión • Autoinmunidad (trastornos tiroideos, trombocitopenia inmunitaria, nefropatías glomerulares, otras citopenias), infecciones • No aplicar vacunas vivas después de la infusión • Malignidad: tiroidea, melanoma, linfoproliferativo • Neumonitis • Distribución restringida bajo el programa REMS (<i>Risk Evaluation Mitigation Strategy</i>)

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Daclizumab */**/***²⁷ 150 mg al mes Indicado en esclerosis múltiple recurrente especialmente tras falla a dos o más TME Restricción del fármaco por las agencias regulatorias actuales 2017²⁸	Modulación de IL-2 mediada por la activación de linfocitos mediante el ligando a CD25, una subunidad del receptor de alta afinidad a IL-2 reduciendo la proliferación de linfocitos inflamatoria y expandiendo las células las células regulatorias NK CD56 <i>bright</i>	- Comparado con interferón beta 1a: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, exantema, influenza, dermatitis, dolor orofaríngeo, bronquitis, eczema, linfadenopatía, amigdalitis, acné. - Comparado con placebo: infección respiratoria superior, depresión, exantema, faringitis, dermatitis aumento de ALT y aspartato aminotransferasa (AST), rinitis, anemia, fiebre	- Daño hepático potencialmente mortal e impredecible, hepatitis autoinmunitaria - Otros trastornos inmunológicos, como reacciones dérmicas, linfadenopatía y hepatitis no infecciosa - Reacciones de hipersensibilidad - Aumento del riesgo de infecciones - Depresión y suicidio
Ocrelizumab (OCZ)²⁹ */**/*** 300 mg/día 1er día: Inducción 300 mg IV 2º día: 300 mg IV Posteriormente 600 mg/IV cada 6 meses Indicaciones EMRR altamente activa y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)	- Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20+ - Depleta linfocitos B CD20+ mediado por: citotoxicidad dependiente de anticuerpos - Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos - Citotoxicidad dependiente de complemento - Apoptosis celular directa	- Reacciones asociadas con infusión - Prurito, urticaria - Malestar faríngeo - Hipotensión - Pirexia - Fatiga - Mareos - Náusea - Taquicardia	- Premedicación* - Reacción de hipersensibilidad - inmunosupresión/infecciones - Serología virus hepatitis B (HBV) - Riesgo en caso de vacunación con virus vivos atenuados - En pacientes con administración previa de natalizumab (NTZ), fingolimod (FTY) y virus JC positivo (JCV+) deberá vigilarse riesgo de LMP
Rituximab (RTX)³⁰ */**/*** 500 mg-1 g IV cada 6-12 meses. Indicaciones EMRR altamente activa – EMSP, EMPP y neuromielitis óptica (NMO) Indicaciones no aprobadas	- Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 localizado en los linfocitos pre-B y B maduros - Depleta linfocitos B – CD20+	Reacciones asociadas con infusión, infección, neoplasia.	- Reportes de seronegatividad después de JCV positivo - No hay casos reportados de LMP hasta la fecha

Cuadro 7. Tratamientos modificadores de la enfermedad en esclerosis múltiple (continuación)

TME	Mecanismo de acción	Eventos adversos	Precauciones
Cladribina (CDB) ³¹ Tabletas 10 mg EMRR altamente activa **/**	• Depletor selectivo de linfocitos T y B • Inhibidor de la adenosindeaminasa, análogo de las purinas • La fosforilación de la cladribina a su forma trifosfato activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP) • El principal mecanismo de acción: inductor de la apoptosis del Cd-ATP: ejerce acciones directas e indirectas sobre la síntesis de ADN y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de ADN a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y compite con la desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al ADN mediante las ADN polimerasas	• Infecciones • Linfopenia, neutropenia • Herpes zoster	• Riesgo de reactivación de tuberculosis (TB), neoplasias malignas, melanoma, carcinoma de páncreas y de ovario • Tumores benignos como leiomioma uterino • Contraindicado en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) y en pacientes con hepatitis B • En pacientes con administración previa de NTZ, FTY y JCV positivo deberá vigilarse el riesgo de LMP
Ciclofosfamida ³² Indicación no aprobada Pulsos mensuales de 250-1500 mg/m ² x12 meses, seguido por cursos bimensuales por un año	• Inmunosupresor • Alquilante con efecto en células T-B,	• Alopecia • Náusea, vómito • Cistitis hemorrágica • Amenorrea, gonadotoxicidad	• Riesgo de reactivación de TB • Neoplasias malignas

* Se recomienda la premedicación con las siguientes terapias: natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab con algún esteroide como metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona; con algún analgésico como el paracetamol; con antihistamínicos como la loratadina o difenhidramina.

** Existe un grupo de pacientes que muestran comportamiento agresivo con deterioro rápido, con rápida acumulación de discapacidad motora y cognitiva a pesar de recibir algún tratamiento modificador de la enfermedad. Distintos autores han propuesto a este subgrupo como esclerosis múltiple altamente activa.

*** Terapias pulsadas: terapias aplicadas en pulsos y que ocasionan una fase de depleción inmunitaria selectiva o no selectiva y una fase de reconstitución, es decir, recuperación inmunitaria, entre los fármacos de aplicación pulsada se incluyen el alemtuzumab, el ocrelizumab y la cladribina.

Síntomas en el curso de la enfermedad

Independientemente de la forma de la enfermedad, la fatiga es el síntoma más prevalente, ocurre en 58.1% de los pacientes, seguido de espasticidad (47.5%) y trastornos de los esfínteres (44%), ataxia y temblor (35.7%), dolor (34.2%), deterioro cognitivo (33%) y depresión (32.5%).⁶⁶

Cuadros 16 a 18

El estreñimiento y la incontinencia fecal se manifiestan en 50% de los pacientes con esclerosis múltiple y son los síntomas que más afectan después de la fatiga y la incoordinación, por lo que se recomienda hacer más hincapié porque en el ISSSTE se tienen pocas alternativas terapéuticas. Las **Figuras 6 a 8** muestran las causas del estreñimiento y de la incontinencia fecal y la importancia de la individualización del tratamiento.

Cuadro 8. Natalizumab

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción
Natalizumab (NTZ)	Tysabri®	Junio 2006 y enero 2008	Junio 2006	Mayo 2011	10000525700	Anticuerpo monoclonal humanizado	Bloqueador de integrinas alfa 4 beta 1 y alfa 4 beta 7

FDA: Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos
SENTINEL ³³ 2003	NTZ vs NTZ/interferón vs placebo	1171	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
AFFIRM ³⁴ 2006	NTZ vs placebo	942	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Inmunosupresión
GLANCE ³⁵ 2014	NTZ + AG vs placebo + AG	110	Fase II	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Reacción a la infusión. Cefalea, brote, nasofaringeo, sinusitis, dolor lumbar
STRATA ³⁶ 2014	Estudio de seguridad de NTZ	1094	Fase III	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
TOP ³⁷ 2014	Programa de observación de NTZ	Abierto 4821	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Infecciones, reacción de hipersensibilidad, carcinomas, LMP, aborto, elevación de pruebas de función hepática
TYGRIS ³⁸ 2015	NTZ a largo plazo (cerrado en 2015)	4938 (76% completaron 5 años)	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Infecciones de las vías urinarias, neumonía, LMP, síndrome de reconstitución inmunitaria inflamatoria
TOUCH ^{38,39} 2016	NTZ y LMP	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Aún sin información
STRATIFY 1 ⁴⁰ 2011	Estudio de prevalencia del virus JC en pacientes con natalizumab	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	Prevalencia de JCV 50-60%
STRATIFY 2 ⁴¹	Estratificación de riesgo de LMP en pacientes con NTZ	Abierto	Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	
STRATIFY JVC Dx ⁴²	Estratificación de riesgo de LMP en pacientes con NTZ		Fase IV	300 mg	Infusión IV	Mensual	Inmunosupresión	

NTZ: natalizumab; AG: acetato de glatiramer; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; JC: virus JC.

Cuadro 9. Alemtuzumab

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción
Alemtuzumab	Lemtrada®	Noviembre 2014	Septiembre 2013	Enero 2014	Sin clave	Anticuerpo monoclonal humanizada	Bloqueador de antígeno CD 52 de timocitos en células NK (<i>natural killer</i>) y B

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos
CAMM-SS223 ⁴³	Alemtuzumab vs interferón	334	Fase II	12 mg	Infusión IV	Aplicar por 5 días y repetir dosis similar por 3 días, 12 meses después	Precaución en niños	Inmunosupresión Trastornos autoinmunitarios Relacionado con eventos infecciosos se recomienda tratamiento con aciclovir previo y posterior a la primera aplicación
Care-MS1 ⁴⁴	Alemtuzumab vs placebo	386	Fase III	12 mg	Infusión IV	Alemtuzumab se administró una vez al día durante 5 días al inicio del estudio y una vez al día durante 3 días a los 12 meses		Reacciones asociadas con la infusión, infecciones leves a moderadas, infección por herpes (cutáneo), eventos relacionados con la tiroides
Care-MS2 ⁴⁵	Alemtuzumab	435	Fase III	12 mg	Infusión IV	Alemtuzumab se administró una vez al día durante 5 días al inicio del estudio y una vez al día durante 3 días a los 12 meses		Reacciones asociadas con la infusión, infecciones, eventos relacionados con la tiroides

Esclerosis múltiple en niños. Definición, diagnóstico y tratamiento

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica que afecta múltiples regiones del sistema nervioso central, al igual que en otros grupos de edad. En términos generales, cerca de 2 a 10% de todos los pacientes con esclerosis múltiple inicia antes de los 18 años y solo 0.3% antes de los 10 años.⁵ A pesar de la baja incidencia,

cuando la enfermedad inicia en la infancia, se asocia con recaídas frecuentes y severas y con alta probabilidad de discapacidad significativa que ocurre dentro de las dos primeras décadas del inicio de la enfermedad.⁸⁵

Factores de riesgo y ambientales de la esclerosis múltiple pediátrica

Existen factores asociados con la esclerosis múltiple, entre los que destacan: infección viral,

Cuadro 10. Fingolimod

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción		
Fingolimod	Gylenia®	Septiembre 2010	Mayo 2013	Marzo 2012	10000581500	Inmunosupresor	Antagonista funcional del receptor S1P de los linfocitos		
Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos	
FREEDOMS I ⁴⁶	Fingolimod vs placebo	854	Fase III	0.5 mg	Oral	Cada 24 horas	No en embarazo	Bradiarritmia	
FREEDOMS II ⁴⁷	Fingolimod vs placebo	728	Fase III	0.5 mg	Oral	Una vez al día	No en niños	Infecciones	
TRANSFORMS ^{48,49}	Fingolimod vs interferón	849	Fase III	0.5 mg/1.25 mg	Oral	Una vez al día	No en cardiopatías	Infecciones, cefalea, bradicardia, hipertensión, edema macular, elevación enzimas hepáticas	
ACROSS ⁵⁰	Estudio a largo plazo de fingolimod	175	Fase III		Oral		No aprobado en niños	Alteraciones hepáticas, linfomas, LMP	

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuadro 11. Teriflunomida

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción		
Teriflunomida	Aubagio®	Septiembre 2012	Agosto 2013	Junio 2014	Sin clave	Inmunosupresor selectivo	Inhibidor de síntesis de pirimidinas (dihidro-orotato-deshidrogenasa)		
Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos	
TEMPO ⁵¹	Teriflunomida vs placebo	1088	Fase III	14 mg	Oral	Cada 24 horas	No en hepatopatías	Pancitopenia	
TOWER ^{52,53}	Teriflunomida vs placebo	1169	Fase II	7 mg/14 mg	Oral		No en infecciones	Insuficiencia hepática grave	
TOPIC ⁵⁴	Teriflunomida vs interferón en dosis de 7 y 14 mg	618	Fase III	7 mg/14 mg	Oral		No en insuficiencia renal	LMP	
TENERE ⁵⁵	Teriflunomida vs interferón	324	Fase III	7 mg/14 mg	Oral	Cada 24 horas	No en embarazo		
TERACLES ⁵⁶	Teriflunomida vs interferón	534 (1455 planeados)	Fase III	7 mg/14 mg	Oral		No en niñas		
TERI-PRO ⁵⁷	En proceso	Abierto	Fase IV					Desconocido en niños	

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuadro 12. Dimetilfumarato

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción
Dimetilfumarato	Tecfidera®	Marzo 2013	Noviembre 2013	Diciembre 2015	10000604800	Antipsoriásico, antiinflamatorio y neuroprotector	Posible activador de la respuesta oxidativa

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos
DEFINE ⁵⁸	Dimetilfumarato vs placebo	1237	Fase III	120 mg por 7 días y continuar con 240 mg/día como sostén	Oral	Cada 12 horas	No en embarazo	Rubicundez, alteraciones gastrointestinales (náusea, dispepsia, epigastralgia, vómitos), linfopenia
CONFIRM ⁵⁹	Dimetilfumarato vs placebo	1430	Fase III	240 mg	Oral	Dos o tres veces al día	Desconocido en niños	Rubicundez, alteraciones gastrointestinales (náusea, dispepsia, epigastralgia, vómitos), linfopenia
ENDORSE ⁶⁰	Estudio de extensión de dimetilfumarato (más de 5 años)	1736	Fase III	240 mg	Oral	Dos o tres veces al día		Infecciones oportunistas, riesgo de LMP

LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuadro 13. Ocrelizumab EMRR

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción
Ocrelizumab	Ocrevus®	Marzo 2017	Noviembre 2017	Agosto 2018 222M2018 SSA	-	Anticuerpo monoclonal humanizado	AntiCD20+

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos
OPERA I ⁶¹	Ocrelizumab vs interferón beta 1a 44 µg	821/835	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg y posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis inicial; a los 15 días y posteriormente cada seis meses	Tuberculosis activa VIH Hepatopatía No en embarazo	Reacciones dérmicas Hipersensibilidad
OPERA II ⁶¹	Ocrelizumab vs interferón beta 1a 44 µg	817/834	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg y posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis inicial; a los 15 días y posteriormente cada seis meses	Tuberculosis activa VIH Hepatopatía No en embarazo	Reacciones dérmicas Hipersensibilidad

Cuadro 14. Ocrelizumab en esclerosis múltiple primaria progresiva

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase	Mecanismo de acción
Ocrelizumab	Ocrevus®	Marzo 2017	Noviembre 2017	Agosto 2018 222M2018 SSA	-	Anticuerpo monoclonal humanizado	AntiCD20+

Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Administración	Contraindicaciones	Eventos adversos
ORATORIO ⁶²	Ocrelizumab vs placebo	821/244	Fase III	300 mg dosis inicial, a los 15 días 300 mg posteriormente cada 6 meses	IV	Dosis inicial; a los 15 días y posteriormente cada seis meses	Tuberculosis activa VIH Hepatopatía No en embarazo	Reacciones dérmicas Hipersensibilidad Infecciones activas

Cuadro 15. Cladribina

Fármaco	Nombre comercial	Aprobación FDA	Aprobación EMA	Aprobación COFEPRIS	Clave institucional	Clase		Mecanismo de acción
Cladribina		Revisión – En proceso	Mayo 2017	En proceso	-	Análogo sintético de la desoxiadenosina - antimetabolito		Efecto linfocito-tóxico a células B y T
Estudios clínicos de soporte	Descripción	Número de pacientes	Categoría	Dosis	Vía	Adminis-tración	Contraindicaciones	Eventos adversos
CLARITY ⁶³	Cladribina 3.5 mg y 5.25 mg vs placebo	1326	Fase III	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24 horas	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad. Uso de tratamiento inmunosupresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito-penia Neoplasia Infección
CLARITY EXTEN-SION ⁶⁴	Cladribina 3.5 mg y 5.25 mg vs placebo	806	Fase III (extensión)	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24 horas	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad. Administración de tratamiento inmu-no-supresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito-penia Neoplasia Infección
ORACLE ⁶⁵	Cladribina 3.5 mg y 5.5 mg vs placebo	616	Fase III	3.5 mg/kg; 5.25 mg/kg	Oral	Cada 24hrs	No se recomienda durante el embarazo ni en TB activa, ni en malignidad. Administración de tratamiento inmu-no-supresor previo. Pacientes con terapia previa de NTZ determinación de índice JCV	Nasofaringitis Cefalea Linfopenia Neutropenia Trombocito-penia Neoplasia Infección

TB: tuberculosis; NTZ: natalizumab; JCV: virus JC.

Cuadro 16. Prevalencia de síntomas según el tipo de esclerosis múltiple

Síntoma	Recurrente remitente (%)	Primaria progresiva (%)	Secundaria progresiva (%)
Fatiga	57.5		
Espasticidad		74.2	81.9
Trastornos de los esfínteres	31.3	61.8	72.9
Ataxia/temblor	26.8	49.8	56.7
Trastornos sexuales	9.5%	18.4	20

Tomado de la referencia 66.

existencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de esclerosis múltiple de 2.7,³ deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1, mientras que la exposición a otros virus, como citomegalovirus o herpes virus simple, no parecen tener relación clara. La conjunción de tres factores de riesgo, HLA-DRB*15, exposición viral y concentraciones bajas de vitamina D se relacionan con riesgo de esclerosis múltiple pediátrica.^{4,5}

Cuadro 17. Los diez síntomas más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple

Síntoma	Prevalencia del síntoma en cada una de las formas de esclerosis múltiple en el curso de la enfermedad (%)			Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento farmacológico ⁶⁶	Porcentaje de pacientes que no reciben tratamiento ⁶⁶
	Remitente recurrente	Primaria progresiva	Secundaria progresiva		
Depresión ⁶⁶	Se manifiesta de manera temprana y durante las recaídas, permanece constante en las formas progresivas ⁶⁷			59.6	25.5
Dolor ⁶⁶	Afecta considerablemente la calidad de vida y es discapacitante. Su prevalencia varía entre 29 y 86% según su localización, duración y fisiopatología ⁶⁸			57.1	26.1
Ataxia/temblor ⁶⁶	26.8	49.8	56.7	8.7	43.8
Espasticidad ⁶⁶		74.2	81.9	36.5	22
Fatiga ⁶⁶	57.5			14.9	65.2
Deterioro cognitivo ⁶⁶	Afecta en 30 a 75% de los pacientes con predominio en las formas primaria progresiva y secundaria progresiva, lo que se debe al componente patogénico de la neurodegeneración y a los cambios severos por la atrofia cortical ⁶⁹			3.9	73.2
Trastornos de los esfínteres ⁶⁶	31.3	61.8	72.9	31.5	44.7
Alteraciones oculomotoras ⁶⁶	La neuritis del nervio óptico es el trastorno oculomotor más frecuente. Se manifiesta en 70% de los pacientes en el curso de la enfermedad. Los síntomas que sobrevienen son visión borrosa, diplopía, oscilopsia, mareos y fatiga ocular ⁷⁰			11.1	79.1
Trastornos intestinales ⁶⁶ (disfunción neurogénica del intestino)	Entre 39 y 73% de los pacientes con esclerosis múltiple pueden padecer trastornos intestinales (estreñimiento e incontinencia fecal), que son el tercer síntoma más común, después de la fatiga y la incoordinación. Los síntomas parecen estar correlacionados con la escala del estado de discapacidad (EDSS, <i>Expanded Disability Status Scale</i>). Se estima que entre menos EDSS mayor es el estreñimiento ⁷¹			31.6	50.6
Trastornos sexuales ⁶⁶	9.5	18.4	20	13.4	48.8
Disfunción de la vejiga ⁷²	El 75% de los pacientes tienen disfunción de la vejiga por discinesia del esfínter detrusor a lo largo de la evolución de la esclerosis múltiple ⁷²				

Tomado y adaptado de las referencias 66 a 72.

Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Síntoma	Porcentaje de pacientes afectados	Fármaco	Vía de administración	Dosis	Cuadro básico ISSSTE	Manejo NO farmacológico	Comentarios
Fatiga	58.1 ⁶⁶	Amantadina ^{72,74} Modafinilo ^{72,73} Metilfenidato*	Oral	200-400 mg/día 200-400 mg/día 10-30 mg/día*	No No Sí	Tomar periodos de descanso	*Recomendación del grupo de neurólogos
Espasticidad	47.5 ⁶⁶	Baclofeno ^{72,75}	Oral	10-75 mg/día	No		Se recomienda aumentar la dosis gradualmente
		Baclofeno ^{72,75,76}	Intratecal	10 mg/día (50 µg/infusión)	No		
		Tizanidina ^{72,75}	Oral	2-4 mg hasta 36 mg	No		
		Cannabinoides en aerosol (delta-9-tetrahidrocannabinol THC + cannabidiol CBD) ^{72,75,77}	Aerosol	1-12 disparos (un disparo = 2.7 mg TCH/2.5 CBD mg/etanol 0.04 g/	No		
		Toxina botulínica A ^{72,75}	IM	Depende del músculo afectado. Dosis máxima: 600 U Onabotulinum; 1000 Abobotulinum; 600 Incobotulinum*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Gabapentina*	Oral	300-1200 mg*	No		*Recomendación del grupo de neurólogos
Marcha		Clonacepam ⁷⁵	Oral	2-8 mg/día	Sí		
		Fampridina ^{78,79}	Oral	10-20 mg/día	No		
Temblores	35.7 ⁶⁶	Propranolol ⁸⁰	Oral	20-40 mg/día*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Primidona ⁸⁰	Oral	250 mg/día*	Sí		
		Ondansetron ⁸⁰	Oral	4-8 mg/día*	Sí		
		Gabapentina ⁸⁰	Oral	600-1500 mg/día*	No		
		Isoniacida ⁸⁰	Oral		Sí		
		Toxina botulínica A ⁸⁰	Intra-muscular		Sí		
Paroxismos		Antiepilépticos como carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, topiramato y gabapentina	Oral	Dosis según prescripción	Todos disponibles, excepto la gabapentina		*Recomendación del grupo de neurólogos



Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Síntoma	Porcentaje de pacientes afectados	Fármaco	Vía de administración	Dosis	Cuadro básico ISSSTE	Manejo NO farmacológico	Comentarios
Dolor neuropático	29-86 ⁶¹	Pregabalina ⁶¹	Oral	75-300 mg/día*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Carbamacepina ⁶¹	Oral	200-600 mg/día*	Sí		
		Gabapentina ⁶¹	Oral	300-900 mg/día*	No		
		Antidepresivos tricíclicos ⁶¹	Oral	Dosis según prescripción*	Sí		
Deterioro cognitivo	33	Duloxetina ^{61,62}	Oral	30-120 mg/día ⁶²	Sí		
		Donepezilo ⁷²	Oral	5-10 mg/día*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Memantina ⁷²	Oral	10-30 mg/día*	Sí		Causa pseudoexacerbación, cefalea, visión borrosa, fatiga, debilidad muscular y marcha inestable secundario al bloqueo de las vías glutaminérgicas
							*Recomendación del grupo de neurólogos
Trastornos del ánimo (depresión)	40-70 ⁷²	Rivastigmina*	Subcutánea	9 y 18 mg*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Inhibidores de la recaptura de serotonina ⁷²	Oral			Ejercicio ⁷²	
		Fluoxetina	Oral	20 mg/día*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Paroxetina	Oral	20 mg /día*	Sí		
Trastornos del sueño		Sertralina	Oral	50 mg/día*	Sí		
		Amitriptilina*	Oral	25-50 mg/día*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Mirtazapina*	Oral	15- 30 mg/día*	Sí		
		Benzodiacepinas*	Oral	Según benzodiacepina*	Sí		
		Valeriana*	Oral	500 mg/noche*	No		
		Zolpideno*	Oral	10-20 mg*	Sí		
		Melatonina ⁷²	Sublingual	3- 5 mg/día*	No		

Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continúa en la siguiente página)

Síntoma	Porcentaje de pacientes afectados	Fármaco	Vía de administración	Dosis	Cuadro básico ISSSTE	Manejo NO farmacológico	Comentarios
Trastornos digestivos							
Disfagia							
Estreñimiento	50 ⁷¹	Poca evidencia de la administración de laxantes en esclerosis múltiple ⁷¹ Prucaloprida (agonista de 5-HT4 altamente selectivo) que ha mostrado ser eficaz en pacientes con estreñimiento crónico ⁷¹	Oral	2 mg una vez al día			Medidas higiénico-dietéticas, mayor consumo de agua y en caso de estreñimiento de más de tres días, enemas evacuantes (de fosfato y citrato), medidas mecánicas. Psyllium plantago, polietilenglicol. Biotroalimentación, irrigación transanal (la mayor evidencia es en pacientes con daño a la médula espinal, pero también se ha demostrado su eficacia en pacientes con esclerosis múltiple); neuromodulación sacra (estimulación de las raíces nerviosas S2-S3, lo que se puede lograr a través de la vía del nervio sacro o periféricamente a través del nervio tibial) ⁷¹
Incontinencia fecal	Afecta alrededor de 50% de los pacientes en algún momento y es un síntoma continuo en un 25% ⁷¹						*El grupo de neurólogos recomienda poner más hincapié en estos síntomas, porque institucionalmente se tienen pocas alternativas terapéuticas; sólo se cuenta con laxantes, no hay neuroestimulación ni cirugía intestinal.
Trastornos sexuales	50-90% en hombres y 40-80% en mujeres ⁸³						
Disfunción eréctil		Sildenafil ^{72,83}	Oral	50-100 mg*	Sí		*Recomendación del grupo de neurólogos
		Tadalafil ⁸⁴	Oral	5 mg/día	No		
Eyacuación precoz		Gabapentina*	Oral	300-600 mg*	No		*Recomendación del grupo de neurólogos
Disminución de la libido, disminución de la lubricación, dispareunia (mujeres)							Psicoterapia, lubricantes vaginales, terapia pélvica ⁷²



Cuadro 18. Manejo de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple (continuación)

Síntoma	Porcentaje de pacientes afectados	Fármaco	Vía de administración	Dosis	Cuadro clínico ISSSTE	Manejo NO farmacológico	Comentarios
Trastornos de la vejiga (urgencia urinaria)	75 ⁷²	Oxibutinina ⁷²	Oral	2.5 mg dos veces al día hasta 20 mg al día dividido en 2 o 3 dosis	Sí		
		Onabotulinum toxina ⁷²	Injectada en el músculo detrusor	200 a 300 unidades	Sí		

Tomado y adaptado de las referencias 66, 71 a 84.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica toman en cuenta la actividad inflamatoria de la enfermedad en su distribución y en el tiempo en que aparecen las lesiones; sin embargo, los criterios previos eran válidos únicamente para niños mayores de 10 años. En la actualidad los criterios incluyen signos clínicos de afectación del sistema nervioso central, como se describe en el Cuadro 19.

El 97% de los casos de esclerosis múltiple pediátrica se manifiesta con brote-remisión; los niños menores de 11 años tienen síntomas multifocales, 46% son de tipo déficit sensitivo leve (síntomas visuales), mientras que los niños entre 14 y 16 años tienen síntomas más severos, que incluyen manifestaciones del tallo cerebral o déficit motor.⁸⁷

Una manifestación común de la esclerosis múltiple son las parestesias unilaterales que afectan las extremidades; los trastornos sensoriales generalmente remiten, pero a veces evolucionan a dolor neuropático crónico, que en ocasiones es la primera manifestación de esclerosis múltiple pediátrica.⁸⁸ El síndrome clínicamente aislado se define como el primer evento monofocal o multifocal con afección al sistema nervioso central que sugiere desmielinización inflamatoria con ausencia de historia clínica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, como neuritis óptica, mielitis transversa, síndromes hemiparéticos o afección de tallo, sin cuadro de encefalopatía y en la resonancia magnética basal no se cumplen los criterios de esclerosis múltiple.⁸⁹

En los niños con sospecha de esclerosis múltiple pediátrica debe realizarse resonancia magnética de cerebro, pero no se solicita de manera rutinaria la resonancia magnética de médula espinal, porque las lesiones medulares en la etapa pediátrica generalmente son silenciosas; sin embargo,

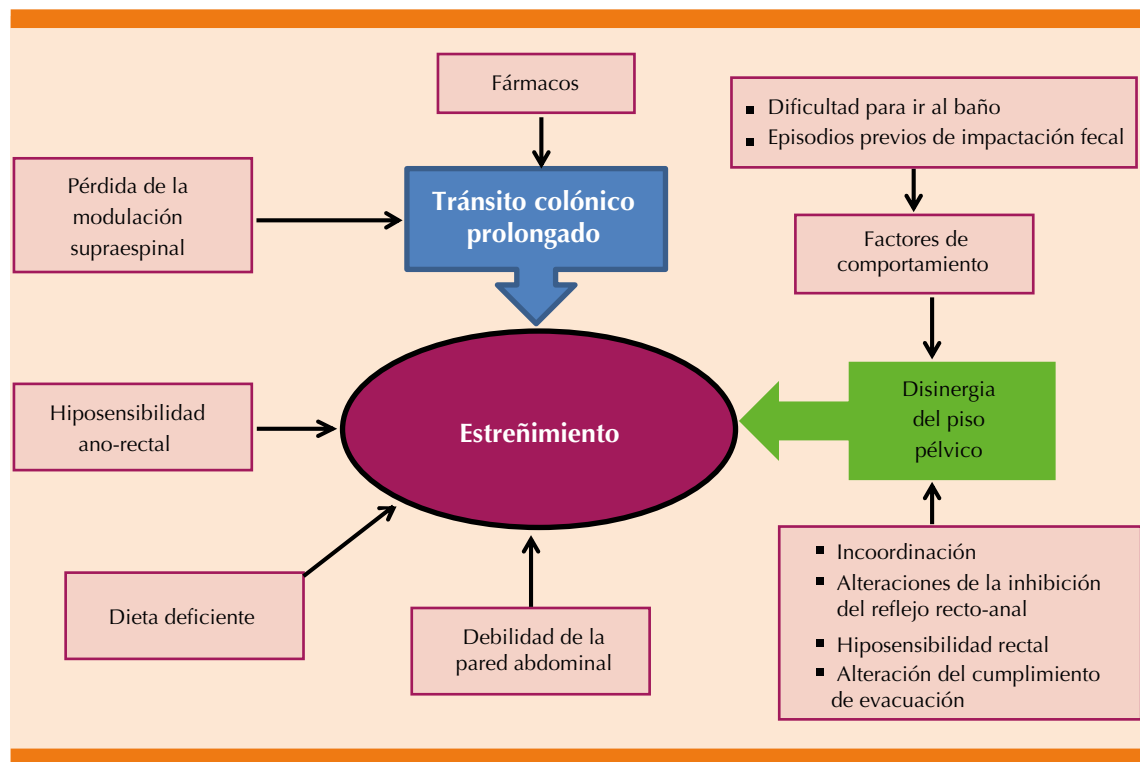


Figura 6. Origen multifactorial del estreñimiento.⁷¹
Tomada de la referencia 71.

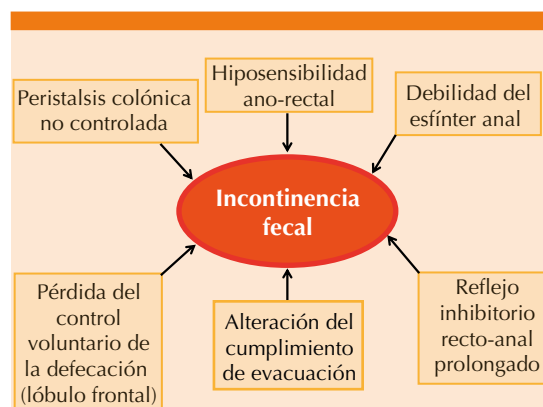
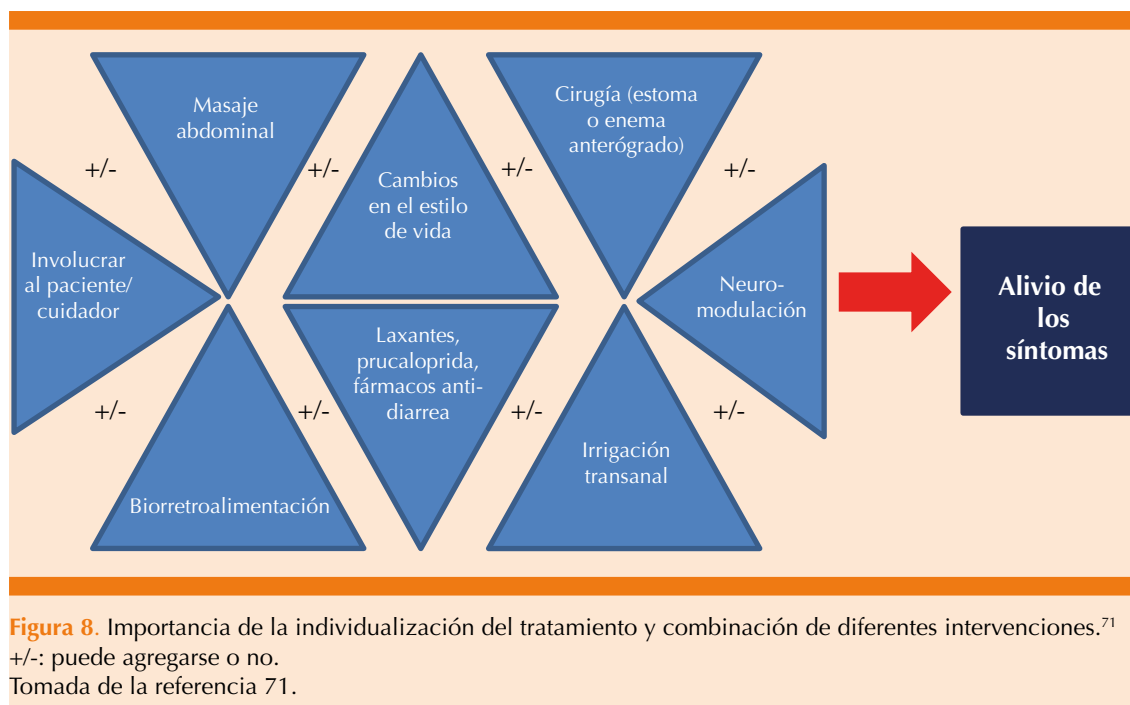


Figura 7. Origen multifactorial de la incontinencia fecal.⁷¹
Tomada de la referencia 71.

contribuyen al diagnóstico de esta enfermedad en 10%, por ello es indispensable solicitarla.⁵

Evolución

Los pacientes pediátricos tienen mayores índices anuales de recaídas en comparación con los adultos (1.13 vs 0.40). El mayor porcentaje de las recaídas ocurre en los primeros años de la enfermedad; sin embargo, su escala de discapacidad muestra cifras en intervalos menores que en los adultos, lo que es válido al inicio de la enfermedad porque con el tiempo de seguimiento la discapacidad llega a ser mayor en niños que en adultos.⁹⁰ En estudios de seguimiento se ha visto que 29% de los niños, a pesar de haber



Cuadro 19. Consenso diagnóstico de esclerosis múltiple pediátrica⁸⁶

Número de eventos clínicos en el sistema nervioso central de causa inflamatoria o desmielinizante	Edad (años)	Núm. IRM	Primer evento clínico SNC	Periodo entre los eventos	Segundo evento clínico SNC	Diseminación en espacio	Diseminación en tiempo	Nota
≥ 1	≥ 12	≥ 1	Sin encefalopatía			Sí	Sí	
≥ 1		≥ 2	Sin encefalopatía			Sí	Sí	Segunda IRM ≥ 1 nueva lesión
≥ 2		≥ 1		> 3 días	Sin encefalopatía			≥ 2 en SNC
≥ 2		≥ 2	Encefalomielitis aguda diseminada	≥ 3 meses	Sin encefalopatía	Sí		IRM con 2 eventos de diseminación en espacio

Tomado de la referencia 86.
 SNC: sistema nervioso central.

recibido terapias modificadoras de la enfermedad, muestran daño cognitivo en distintas áreas, como las funciones ejecutivas, el procesamiento del lenguaje, la integración visuo-motora o problemas de atención.⁹¹

Imagen de resonancia magnética en esclerosis múltiple pediátrica

Muchas de las lesiones mostradas en la resonancia magnética en los niños, al igual que en

los adultos, son subclínicas. La esclerosis múltiple en el cerebro en desarrollo tiene algunas peculiaridades. Estudios de seguimiento han demostrado que con la evolución de tres años de la enfermedad, el volumen cerebral disminuye en su totalidad más de una desviación estándar con respecto a los controles y que las estructuras que más se afectan son el tálamo y el cuerpo calloso.⁵

Estudios recientes establecen reducción en el volumen de la sustancia gris en esclerosis múltiple pediátrica después de 3.5 años de seguimiento con resonancia magnética.⁹²

Líquido cefalorraquídeo en esclerosis múltiple

Algunas características del líquido cefalorraquídeo distintivas en los pacientes con esclerosis múltiple menores de 11 años son que pueden mostrar pleocitosis a expensas de polimorfonucleares, sólo 43% tiene bandas oligoclonales detectables durante el ataque, pero esto se incrementa hasta 91% cuando se miden en ataques posteriores. Este grupo poblacional también muestra aumento de síntesis intratecal de IgM y en los niños mayores de 11 años los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo son similares a los de los adultos.⁸⁷

Los anticuerpos contra la proteína básica de mielina se encuentran en alrededor de 25 a 50% de los pacientes pediátricos con síndrome desmielinizante adquirido y únicamente en 22% de los niños con esclerosis múltiple; en cuanto a la respuesta celular, se encuentra aumento en la expresión de interleucina 17, lo que sugiere una respuesta de memoria inmunitaria central en esclerosis múltiple pediátrica.^{93,94}

El diagnóstico clínico de esclerosis múltiple pediátrica se establece cuando el paciente cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Dos o más eventos clínicos del sistema nervioso central sin encefalopatía (no como encefalomielitis aguda diseminada), con presunta causa inflamatoria, separados por más de 30 días y que afectan más de un área del cerebro, los nervios ópticos o la médula espinal.
- En niños de 2 a 18 años que cumplan los criterios de McDonald de 2010 para diseminación en espacio (mayor o igual a una lesión en T2 en 2/4 localizaciones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) y diseminación en tiempo (imágenes en T1 clínicamente silenciosas con o sin realce de gadolinio) en resonancia magnética basal.
- Un evento clínico sin encefalopatía de esclerosis múltiple típica demostrada en imagen por resonancia magnética (IRM) o al menos una nueva lesión en IRM 30 días después del ataque inicial.
- Un evento inicial que cumpla con los criterios de ADEM seguido por un segundo evento de ADEM no agudo (con intervalo mayor a tres meses entre ambos cuadros), además, se asocia con nuevas lesiones de diseminación en espacio de acuerdo con los criterios de McDonald de 2010.

En la actualidad se establecen los criterios de McDonald 2017, incluido el valor de las bandas oligoclonales en pacientes que cumplan criterios de diseminación en espacio, tomando en cuenta las lesiones atípicas en estudios de resonancia como hallazgos ante evidencia radiológica aislada, también las lesiones corticales y subcorticales para cumplir el criterio de diseminación en espacio, las lesiones sintomáticas y asintomáticas para criterios de diseminación en tiempo y espacio, porque en los criterios de McDonald 2010 no se tomaban en cuenta cuando un paciente tenía un brote en el tallo o la médula.⁹⁵ En

la **Figura 9** se muestra el diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple pediátrica.

Tratamiento

Las modalidades de tratamiento incluyen tres apartados: a) tratamiento en evento agudo; b) terapias modificadoras de la enfermedad y c) tratamiento sintomático. El tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica es multidisciplinario e incluye no solo al neurólogo pediatra, sino también a psicólogos, oftalmólogos, fisioterapeutas y psiquiatras. El objetivo de la terapia es modificar el curso natural de la enfermedad.

En los niños con esclerosis múltiple son frecuentes las recaídas, sobre todo en el primer año del diagnóstico, alta carga lesional y un severo componente inflamatorio, lo que justifica la

administración de terapias modificadoras de la enfermedad, incluso en los menores de 12 años de edad.⁹⁷

El tratamiento del evento agudo incluye: esteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.

Metilprednisolona (MTP): en exacerbaciones agudas se recomienda el siguiente régimen: MTP IV 20-30 mg/kg/día (máximo 1 g/día) durante 3 a 5 días, seguido de prednisona oral 1 a 2 mg/kg/día durante una o dos semanas y reducción en un periodo de dos a seis semanas. Debe combinarse con vitamina D, calcio y un neuroprotector gástrico. Sus eventos adversos incluyen trastornos del humor, insomnio, hipertensión, disgeusia, pirosis, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, intolerancia a la glucosa, retención de sodio y

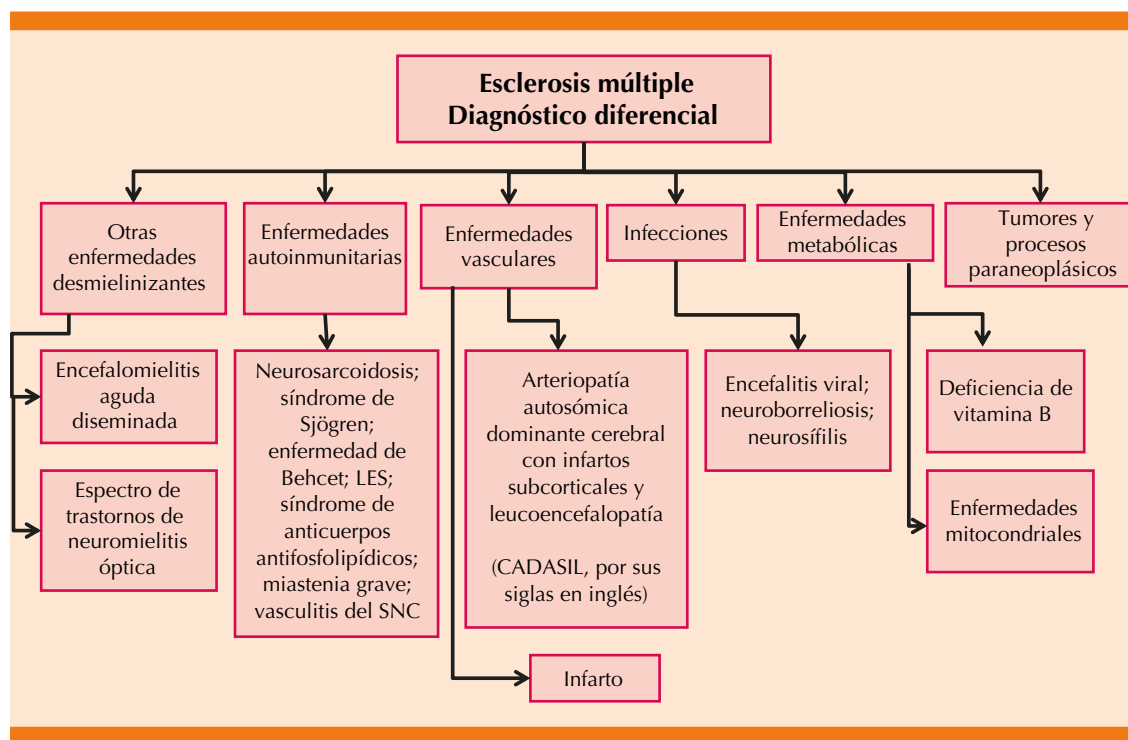


Figura 9. Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple pediátrica.⁹⁶

LES: lupus eritematoso sistémico; SNC: sistema nervioso central.

Adaptada de la referencia 96.

líquidos, edema, exantema, aumento de presión intraocular, ansiedad y su administración prolongado causa retardo en el crecimiento y osteoporosis.⁹⁸

Inmunoglobulina (IgG IV): cuando no hay respuesta al esteroide puede prescribirse IgG IV a dosis de 0.4 mg/kg/día durante 5 días o 1 g/kg/día durante dos días. Los eventos adversos son cefalea, dolor precordial, mialgias, náuseas, fatiga, trombosis venosa o arterial, anafilaxia, que es mayor si hay atopia o deficiencia hereditaria de IgA.⁹⁸

Plasmaféresis: la finalidad es remover los anticuerpos y citocinas inflamatorias circulantes. Se recomienda en pacientes pediátricos con recaídas severas, recaídas consecutivas en un periodo de dos a tres semanas, o respuestas terapéuticas incompletas.⁹⁸

Terapia modificadora de la enfermedad

1. Primera generación: interferón beta-1 a y b, acetato de glatiramer.
2. Segunda generación: natalizumab, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, azatioprina, rituximab y dimetilfumarato.

El interferón beta y el acetato de glatiramer se han probado en estudios fase IV en alrededor de 600 pacientes tratados con interferón y seguidos durante al menos dos años, y se ha corroborado su eficacia y seguridad.

Interferón β 1a. Existen varias presentaciones de 6, 8 y 12 millones, que se administran vía intramuscular (IM) una vez por semana y las presentaciones de 22 y 44 μ g se administran vía subcutánea (SC) tres veces a la semana. Recientemente se publicó que los pacientes incluso menores de 10 años pero mayores de 2 pueden recibir esta última presentación de

interferón, que tiene buen perfil de seguridad. Los interferones actúan inhibiendo los receptores específicos que regulan la cascada de señalización e inhiben las células T autorreactivas, las citocinas proinflamatorias reducen la migración de linfocitos e inducen mediadores antiinflamatorios.^{96,97} Al iniciar la terapia con IFN- β , es importante considerar iniciar con 25 a 50% de la dosis recomendada para el adulto, por tres dosis y, si la tolerancia es buena, aumentar la dosis al 100%. La respuesta clínica debe evaluarse cada tres a seis meses, mientras que la evolución radiológica cada 6 a 12 meses. Deberá evaluarse la tolerancia y la seguridad del fármaco de manera periódica cada 3 a 6 meses mediante estudios de biometría hemática, pruebas de función renal y perfil tiroideo.

Ghezzi resumió los eventos adversos que ocurrieron en cinco series de pacientes, dividiéndolos en mayores y menores de 12 años; encontró que los eventos fueron diferentes en ambos grupos. Los eventos adversos incluyen mialgias, cuadro pseudogripal, fatiga, astenia, anomalías en la biometría hemática, hipertransaminasemia y disfunción tiroidea, que son más frecuentes en los menores de 12 años, mientras que el dolor en el sitio de inyección y la cefalea lo son en los mayores de 12 años. En estos pacientes está indicado el manejo con ibuprofeno o paracetamol. La administración de este fármaco requiere vigilancia hematológica y de enzimas hepáticas cada mes durante los primeros seis meses y posteriormente cada tres meses. Alrededor de 30% de los pacientes no responden a esta modalidad de tratamiento, por lo que se requiere evaluar el cambio a acetato de glatiramer.^{96,97} La hipertransaminasemia puede aliviarse al disminuir la dosis y una vez normalizados puede reintentarse el incremento.

Los pacientes tratados con interferón pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (Nabs), lo que reduce la actividad biológica del fármaco



e incrementa el riesgo de recaídas, éstos deben evaluarse cada 12 a 24 meses después de iniciado el tratamiento si hay evidencia de actividad de la enfermedad y repetirse cada tres a seis meses para decidir el cambio de tratamiento modificador de la enfermedad.⁹⁷

Acetato de glatiramer (20 mg SC cada 24 horas). Tiene estructura parecida a la de la proteína básica de mielina. Actúa como señalador de los anticuerpos producidos localmente, como los linfocitos T y son neutralizados antes de ocasionar lesiones en el sistema nervioso central. Se ha reportado reducción de 29% de las recaídas, con eficacia similar a la de IFN- β en la imagen de resonancia magnética. Ha demostrado buena tolerancia y los eventos adversos sobrevienen en 30%, como reacción en el sitio de inyección, reacciones sistémicas transitorias, incremento en las enzimas hepáticas y anormalidades en el recuento sanguíneo. Se recomienda vigilancia de las enzimas hepáticas los primeros seis meses de tratamiento. La **Figura 10** resume el tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica.

Terapias de segunda generación

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa en la alfa-4 beta1-integrina y bloquea la migración de los linfocitos T y B en la barrera hematoencefálica. Se recomienda en formas agresivas de la enfermedad con gran carga lesional o con falla a fármacos de segunda línea. Se administra en infusión mensual a dosis de 3-5 mg/kg o 300 mg. Este fármaco disminuye la actividad de la enfermedad y el índice de recaídas en 68%. Entre sus eventos adversos están la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) e hipersensibilidad e infecciones. Hay pocas series con la administración de natalizumab en población pediátrica.^{89,96}

La mitoxantrona es un agente quimioterapéutico que se administra cada tres meses a dosis de

10 a 20 mg (dosis máxima 200 mg.). Se prescribe en formas agresivas de la enfermedad (secundariamente progresiva). Los eventos adversos más comunes son cardiotoxicidad, leucopenia, náusea, infección, alopecia, fatiga y amenorrea.⁹⁶

El fingolimod representa una terapia oral interesante en niños a dosis de 0.5 mg/d. Actúa en el receptor de esfingocina 1 fosfato de los linfocitos y previene su depósito en los nódulos linfáticos. Sus eventos adversos incluyen bradicardia, que puede observarse durante las primeras 6 horas de su administración, misma que revierte, por lo que está contraindicado en pacientes con problemas cardiovasculares, edema macular, leucopenia e infecciones virales.^{96,99}

La teriflunomida es otro fármaco oral de 7 y 14 mg que se administra una vez al día y cuyos eventos adversos incluyen alopecia y hepatotoxicidad. Los estudios en población pediátrica aún están en desarrollo.⁹⁶

La azatioprina es un fármaco que antagoniza el metabolismo de las purinas y cuya dosis es de 2.5 a 3 mg/kg/día. Sus eventos adversos son: exantema, síntomas gastrointestinales, citopenias, toxicidad hepática y el riesgo de cáncer.⁹⁶

La ciclofosfamida es un inmunosupresor con efectos citotóxicos. Se prescribe a población pediátrica y sus efectos adversos incluyen: vómito, amenorrea, alopecia transitoria y osteoporosis.⁹⁶

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa en receptores CD20, donde reduce la circulación de células B de memoria preservando las células plasmáticas maduras que no expresan CD20 en su superficie. Se administra a dosis de 208-584 mg/m² en infusión (máximo 1 g), iniciando con 50 mg por hora e incrementando 50 mg por hora cada 30 minutos, hasta llegar a 400 mg por hora, con intervalos de dos semanas. Se recomienda la premedicación

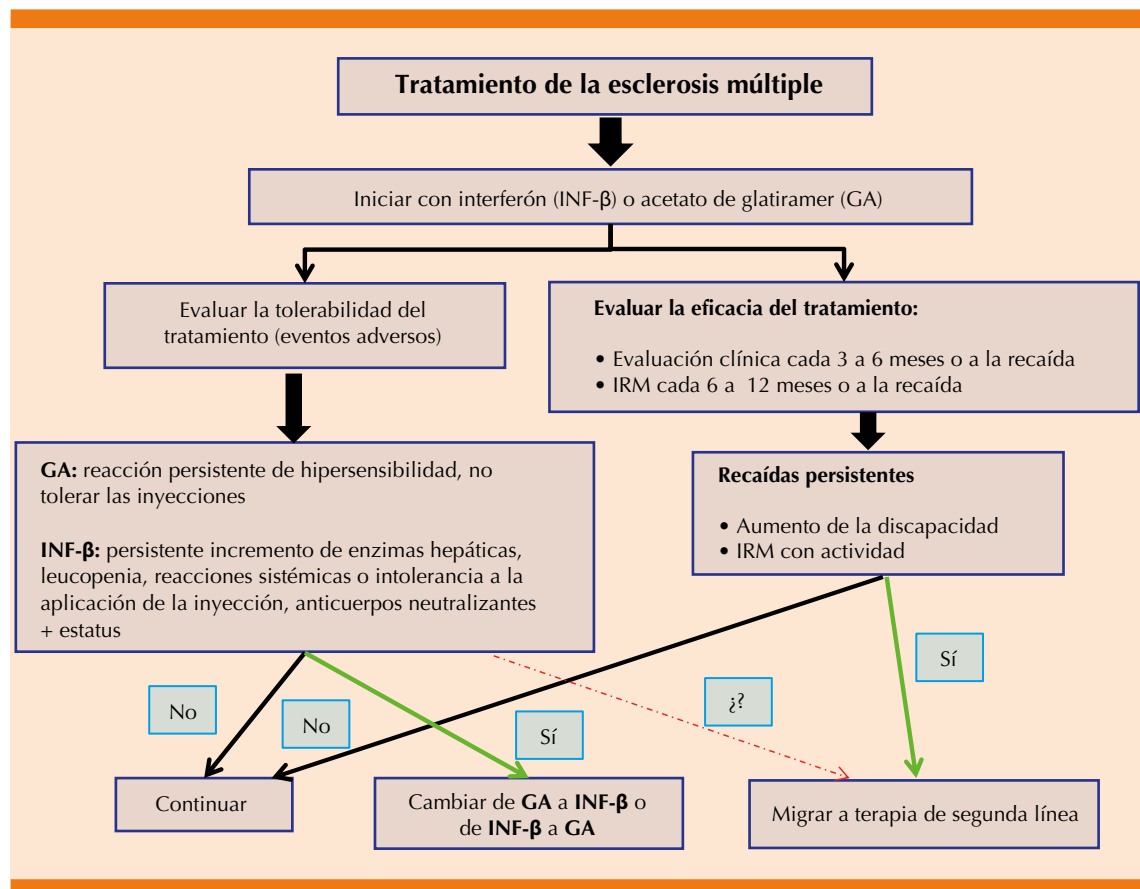


Figura 10. Tratamiento de la esclerosis múltiple pediátrica.⁹⁷
Adaptada de la referencia 97.

con acetaminofén 15 mg/kg (máximo 650 mg) y difenhidramina 0.5 mg/kg (máximo 50 mg) 30 minutos antes de iniciar la infusión; en algunos casos se recomienda la dexametasona IV 0.2-0.5 mg/kg (máximo 50 mg) como pretratamiento. Reduce las recaídas en adolescentes. Existen pocos casos de LMP reportados en pacientes con lupus eritematoso. No existen estudios pediátricos que recomienden su administración en estas edades.^{96,100}

El dimetilfumarato promueve las actividades antiinflamatorias y citoprotectoras mediadas por la vía Nrf2. Reduce las citocinas y la actividad migratoria de las células inmunes a través de la

barrera hematoencefálica. Se administra a dosis de 120 a 240 mg dos veces al día. Sus eventos adversos más comunes incluyen: náusea, vómito, dolor abdominal, prurito, rubicundez, diarrea, linfopenia reacción alérgica, exantema, problemas visuales, linfopenia, encefalopatía multifocal progresiva y urticaria.⁹⁶

Propuesta de definición de trabajo para la respuesta al tratamiento inadecuado en la esclerosis múltiple pediátrica:

- Tiempo mínimo en la terapia de dosis total de seis meses.
- Tratamiento completo.



Y al menos uno de los siguientes:

- Aumento o ninguna reducción en la tasa de recaídas, o una nueva T2 o con aumento de lesiones con contraste en la resonancia magnética en periodo de pretratamiento.
- Dos o más recidivas (recaídas clínicas o imagen de resonancia magnética) en un periodo de 12 meses o menos.

En los casos de respuesta inadecuada al tratamiento, las opciones para cambiar los tratamientos incluyen el cambio entre las terapias de primera línea (interferón beta y acetato de glatiramer) o cambiar a un agente de segunda línea, como el natalizumab y la ciclofosfamida. La metilprednisolona puede prescribirse por periodos cortos (6 a 12 meses) en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento.

Existen consideraciones futuras que pueden ser válidas para la población pediátrica, entre ellas tener un fenotipo clínico de la enfermedad de acuerdo con los criterios de Lublin de 2014, el papel del nervio óptico en pacientes pediátricos como inicio de la enfermedad, así como el papel de las lesiones atípicas como el síndrome radiológico aislado y las lesiones inflamatorias solitarias en pediatría. Para ello, se tendrán futuras áreas de investigación relacionadas con validar los criterios de McDonald de 2017 en las diversas poblaciones, incluidas áreas pediátricas, utilidad de los anticuerpos anti-MOG, criterios de resonadores de mayores teslas en la definición de otras lesiones y de la atrofia cerebral que se ha establecido y la utilidad de otros biomarcadores diagnósticos que no sean de imagen.

REFERENCIAS

1. Martínez-Altarriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen* 2015;41(6):324-328. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.07.011.
2. Markowitz CE. Multiple sclerosis update. *Am J Manag Care*. 2013;19(16):S294-S300.
3. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013 June;19(7):891-895. doi: 10.1177/1352458512469693.
4. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(5):436-445. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70045-X.
5. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* 2014 September;13(9):936-948. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70093-6.
6. Catálogo único de Unidades Médicas del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), diciembre de 2015. http://www.issste.gob.mx/images/downloads/todo-el-publico/umedicas/Catalogo_unico_unidades_medicas_dic_2016final.pdf
7. Corona T, Flores J. Esclerosis múltiple (EM) en América Latina. *Rev Española Esclerosis Múltiple* 2009 Septiembre; 12:5-8.
8. Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), datos a diciembre 2018. Datos proporcionados por la Dra. Sandra Quiñones.
9. Sand K. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015;28:193-205. doi: 10.1097/WCO.0000000000000206.
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the MacDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
11. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174. doi: 10.1177/1352458508096878. E
12. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015;11:471-482. doi: 10.1038/nrneurol.2015.106.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
14. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol* 2006 October;5(10): 841-852. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70572-5.
15. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016 March; 15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.

16. Información para prescribir del interferón beta 1-β 8 millones SC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_es.pdf
17. Información para prescribir del interferón beta 1-α 6 millones IM. http://www.medicamentosplm.com/home/productos/avonex_solucion/51/101/6454/146
18. Información para prescribir del interferón beta 1-α 6 millones SC. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/rebif_nf_solucion/115/101/50804/146
19. Información para prescribir del interferón beta 1-α 12 millones SC. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/rebif_solucion_inyectable/115/101/9515/162
20. Información para prescribir del acetato de glatiramer. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/copaxone_solucion_inyectable/182/101/7036/162
21. Información para prescribir del natalizumab. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/tysabri_solucion_inyectable/51/101/33807/162
22. Información para prescribir del fingolimod. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/gilenya_capsulas/122/101/44575/14
23. Información para prescribir teriflunomida. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_es.pdf
24. Información para prescribir de dimetilfumarato. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_es.pdf
25. Información para prescribir mitoxantrona. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/bresnix_solucion_inyectable/2337/101/60473/162
26. Información para prescribir alemtuzumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf
27. Información para prescribir daclizumab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinbryta-epar-product-information_es.pdf
28. Daclizumab retiro del mercado. <https://www.fundacion-femeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/alertas-de-seguridad-retiro-del-mercado-de-daclizumab-45415>
29. Información para prescribir amplia ocrelizumab. Proporcionada por el laboratorio
30. Información para prescribir rituximab. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/mabthera_solucion_inyectable/154/101/8514/162
31. Información para prescribir cladribina. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_es.pdf
32. Información para prescribir ciclofosfamida. http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/formitex_solucion_inyectable/134/101/44805/162
33. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al; SENTINEL investigators: Natalizumab vs. interferon beta 1-a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:911-923.
34. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM investigators: A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397.
35. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009; 72: 806-812. doi: 10.1212/01.wnl.0000343880.13764.69.
36. Rudick R, Goodman A, Kappos L. Six-year natalizumab efficacy and safety data from STRATA study. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. October 2-5 2013. Copenhagen, Denmark.
37. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-1197. doi: 10.1136/jnnp-2013-306936.
38. Foley J, Carrillo-Infante C, Wenten M, et al. Long-term safety of natalizumab treatment in multiple sclerosis (MS) in clinical practice: results from the Tysabri global observational program in safety (TYGRIS). <http://online-library.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145912/john.foley.long-term.safety.of.natalizumab.treatment.in.multiple.sclerosis.html>
39. Avasarala J. The TOUCH program and natalizumab: Fundamental flaw in patient protection [version 3; referees: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2016;4:1450. doi: 10.12688/f1000research.7513.3.
40. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham Virus prevalence in multiple sclerosis patients. Baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011;70(5):742-750. doi: 10.1002/ana.22606.
41. JC Virus Antibody Study of Participants with Relapsing Forms of MS receiving Treatment with Natalizumab (STRATIFY-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01070836>.
42. Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013; 57:141-146. doi: 10.1016/j.jcv.2013.02.002.
43. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology* 2012;78:1069-1078. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7.
44. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *CARE-MS I Lancet* 2012;380:1819-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
45. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase III trial. *CARE-MS II investigators. Lancet* 2012;380:1829-1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
46. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *FREE-*



- DOMS Study Group. N Engl J Med 2010;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
47. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. Lancet Neurol 2012;11:420-428. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70056-X.
48. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. TRANSFORMS Study Group. N Engl J Med 2010;362(5):402-415. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
49. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011;10:520-529. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70099-0.
50. Derfuss T, Sastre-Garriga J, Montalban X, et al. The ACROSS Study: Long-term efficacy of fingolimod in patients with RRMS (follow-up at 10 years).
51. O'Connor P, Wolinski JS, Confavreux C, et al. Randomized trial for oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. TEMSO Trial Group. N Engl J Med 2011;365: 1293-1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1014656.
52. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurology 2014;13(3):247-256. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
53. Kappos L, Comi G, Confavreux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER (extended) Study a phase III placebo controlled study. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Mult Scler October 2012;18.
54. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13:977-986. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
55. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. TENERE Trail Group. Mult Scler J 2014 May;20(6):705-716. doi: 10.1177/1352458513507821.
56. Freedman MS, Wolinsky J, Comi G, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. TERACLES Study Group. 8th World Congress on Controversies in Neurology, 2014. <http://www.comtecmed.com/cony/2014/Uploads/Editor/Freedman.pdf>
57. Rog D, Stalla-Bourdillon A, Brette S, Coyle PK. Teriflunomide in clinical practice: TERI-PRO study design. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(10):A1-A57. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-309236.144>.
58. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. DEFINE Study Investigators. N Engl J Med 2012;367:1098-1107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287.
59. Fox RJ, Miller DH, Phillips T, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. CONFIRM Study Investigators. N Engl J Med 2012;367:1087-1097. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
60. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethylfumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. Mult Scler J 2017;23(2):253-265. doi: 10.1177/1352458516649037.
61. Hauser SL, Bar-Or G, Comi G, et al. Ocrelizumab *versus* interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. N Engl J Med 2017;376:221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
62. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab *versus* placebo in primary progressive multiple sclerosis ORATORIO Clinical Investigators. N Engl J Med 2017;376:209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
63. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. CLARITY Study Group. N Engl J Med 2010;362:416-426. DOI: 10.1056/NEJMoa0902533.
64. Giovannoni G, Sorensen PS, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler J 2017. DOI: 10.1177/1352458517727603.
65. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol 2014;13:257-267. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5.
66. Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D, et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. Mult Scler J 2018; DOI:10.1177/1352458518799580. doi: 10.1177/1352458518799580.
67. Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. Acta Neurol Scand 2016;134(Suppl 200):47-54. doi: 10.1111/ane.12648.
68. Turri M, Teatini F, Donato F, et al. Pain modulation after oromucosal cannabinoid spray (SATIVEX®) in patients with multiple sclerosis: a study with quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. Medicines 2018;5:59. doi:10.3390/medicines5030059.
69. Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2017;83:568-578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.

70. Höh AE, Beisse C. Okulomotorik und multiple sklerose. *Ophthalmologe* 2014;111:727-732.
71. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2018;8:79-90. doi: 10.2147/DNND.S138835.
72. Dubey D, Sguigna P, Stüve O. Managing disability in progressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:27. doi: 10.1007/s11940-016-0412-7.
73. Tur C. Fatigue management in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:26. doi: 10.1007/s11940-016-0411-8.
74. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Clin Neurophysiol* 2017;47:139-171. doi: 10.1016/j.neucli.2017.02.004.
75. Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2013;57(8):359-373. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.5708.2013374>.
76. Rivera-Díaz RC, Arcila-Lotero MA, Campuzano-Escobar D. Baclofeno intratecal para el tratamiento de la espasticidad. Reporte de caso con revisión sistemática. *Rev Colomb Anestesiol* 2013;41(3):229-235. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.03.004>.
77. Lorente-Fernández L, Monte-Boquet E, Pérez-Miralles F, et al. Experiencia clínica con los cannabinoides en la terapia de la espasticidad en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2014;29(5):257-260. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.06.014.
78. Motl RW, Goldman MD, Benedict RHB. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: exercise training as a treatment option. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2010;6:767-774. doi: 10.2147/NDT.S10480.
79. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373:732-738. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60442-6.
80. Ojeda-López MC, Rodríguez-Weber F, Amaya-Sánchez LE. Diagnóstico diferencial del temblor. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2009;7(3):143-149.
81. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol* 2010;50(2):101-108. <https://doi.org/10.33588/rn.5002.2008613>.
82. Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Mult Scler Rel Dis* 2017;18:177-180. doi: 10.1016/j.msard.2017.10.004.
83. Pöttgen J, Rose A, van de Vis W, et al. Sexual dysfunctions in MS in relation to neuropsychiatric aspects and its psychological treatment: A scoping review. *PLoS ONE* 2018;13(2):e0193381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193381>.
84. Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2017 Mar;40(3):275-279. doi: 10.1007/s40618-016-0557-y.
85. Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? *Multiple Sclerosis Demyelinating Disorders* 2017;2:5.
86. Chou JJ, Whitehouse WP, Wang HS, Tanasescu R, Constantinescu CS. Diagnostic modalities in multiple sclerosis: Perspectives in children. *Biomed J* 2014; 37(2):50-59. doi: 10.4103/2319-4170.129269.
87. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol* 2014 Mar;21(3):441-446. doi: 10.1111/ene.12327.
88. Waldman A, Ness J, Pohl D, et al. Pediatric multiple sclerosis. Clinical features and outcome. *Neurology* 2016;87(Suppl 2):S74-S81. doi: 10.1212/WNL.0000000000003028.
89. Chou JJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric multiple sclerosis: Update on diagnostic criteria, imaging, histopathology and treatment choices. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:68. doi: 10.1007/s11910-016-0663-4.
90. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009 Jan;66(1):54-59. doi: 10.1001/archneurol.2008.505.
91. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2011 May;25(3):319-332. doi: 10.1037/a0022051.
92. De Meo E, Meani A, Moiola L, et al. Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. *Neurology* 2019;92(15). doi: 10.1212/WNL.0000000000007267.
93. O'Connor KC, López-Amaya C, Gagne D, et al. Anti-myelin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010 Jun;223(1-2):92-99. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.02.019.
94. Vargas-Lowy D, Kivisäkk P, Gandhi R, et al. Increased Th17 response to myelin peptides in pediatric MS. *Clin Immunol* 2013 Mar;146(3):176-184. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.008.
95. Fernández O, Tintoré M, Saiz A, et al. Revisión de las novedades del Congreso ECTRIMS 2017, presentadas en la X Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol* 2018;67(1):15-27. <https://doi.org/10.33588/rn.6702.2018193>.
96. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, et al. Multiple sclerosis in pediatrics: current concepts and treatment options. *Neurol Ther* 2016;5:131-143. DOI: 10.1007/s40120-016-0052-6.
97. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis. *Conven-*



- tional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87(Suppl 2):S97-S102. doi: 10.1212/WNL.0000000000002823.
98. Tenenbaum SN 2013. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2013 Dec;115(Suppl 1):S21-S29. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.016.
99. Fragoso YD, Alves-León SV, Barreira AA, et al. Fingolimod prescribed for the treatment of multiple sclerosis in patients younger than age 18 years. *Pediatr Neurol* 2015 Aug;53(2):166-168. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.024.
100. Van Haren K, Waubant E. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *J Peds* 2013 September;163(3):631-637. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.028.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.