



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 04 de mayo del 2018

VISTO:

El expediente N°. 18-004483-001, que contiene el Memorando N°. 024-2018-INCN/OGC, la Nota Informativa N°. 060-2018-OEPE/INCN, el Informe N°. 029-2018-LMLV, Proveído N°. 020-2018-UO/OEPE/INCN, Informe N°. 092-2018-INCN/OGC, Memorando N°. 03-2018-Comité Evaluación GPC-INCN y el Informe N°. 205-2018-OAJ/INCN, sobre la Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple presentada para su revisión y aprobación por la Jefatura del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales 1 y II del Título Preliminar de la Ley N°. 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, mediante Resolución Ministerial N°. 302-2015/MINSA, se aprueba la Norma Técnica de Salud N°. 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", que en el numeral V.- Disposiciones Generales 5.1 define a las Guías de Práctica Clínica como un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuada a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica;

Que, el numeral 6.6.4 de la citada N.T.S dispone que la evaluación de la calidad de la Guía de Práctica Clínica será utilizando el AGREE II, los dominios, alcance, objetivos; rigor científico y aplicabilidad deberán ser aprobados obligatoriamente;

Que, el numeral 6.7.2 de la N.T.S, dispone que los establecimientos de salud de categoría II-1 AL III-2, podrán elaborar las Guías de Práctica Clínica de acuerdo al perfil epidemiológico de su demanda, siempre y cuando no se cuente con las Guías de Práctica Clínica del nivel nacional o regional, siguiendo lo establecido en la presente N.T.S en lo que corresponde. Se aprueba con Resolución Directoral del Establecimiento de Salud;

Que, mediante Resolución Directoral N°. 165-2016-INCN-DG, de fecha 12MAY18, se aprueba la Conformación del Equipo encargado de Evaluar las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;



A. CARRASCO



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



SADRAV B

Que, de los antecedentes se aprecia que la G.P.C denominada: Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple presentada por la Jefatura del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta, dependiente de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología Clínica, tiene como objetivo: Uniformizar criterios para la evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con sospecha o diagnóstico de Esclerosis Múltiple en personas mayores de dieciocho (18) años de edad que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

Que, la G.P.C bajo análisis, cuenta con la opinión favorable de la Directora Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, del Jefe (e) de la Unidad de Organización de la Dirección Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad y, del presidente del Equipo Evaluador de las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, por lo que recomienda su aprobación;

Que, de la revisión se aprecia que la citada Guía de Práctica Clínica se encuentra elaborada conforme las normas legales aplicables para su aprobación, guardando observancia a las disposiciones contenidas en la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud";

Con la Opinión favorable de la Jefatura de la Oficina de Asesoría Jurídica;

Con las visaciones del Directora Adjunta, de la Directora Ejecutiva de la Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico, de la Directora Ejecutiva de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología Clínica, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

De conformidad con lo dispuesto por el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444, Ley del Procedimiento Administrativo General, aprobado por Decreto Supremo N°. 006-2017-JUS, Resolución Ministerial N°. 302-2015/MINSA, que aprueba la Norma Técnica de Salud N°. 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" y la Resolución Ministerial N°. 787-2006/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas que en treinta y tres (33) folios se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución directoral.

Artículo 2°.- ENCARGAR a la Jefatura del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Neurología de la Conducta, como responsable de la difusión, monitoreo, implementación y supervisión de las presente guía en el ámbito de su competencia.

Artículo 3°.- NOTIFICAR la presente Resolución Directoral a las unidades orgánicas correspondientes para los fines pertinentes.

Artículo 4°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones, publique la presente Resolución Directoral y sus anexos en la página Web institucional.

Regístrese y comuníquese,



A. CARRASCO



PEMS/GAVN



G. VARGAS



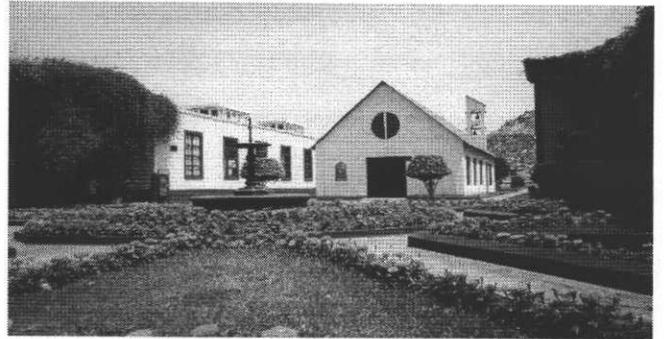
I. TAGLE L.

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Dirección General

Med. Cir. PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Directora de Instituto Especializado (e)



Ministerio de Salud
Personas que atendemos personas



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN,
DOCENCIA Y ATENCIÓN
ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA DE LA
CONDUCTA



G. VARGAS



- 2018 -



I. TAGLE L.



P. MAZZETTI S



A. CARRASCO

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGIA DE LA CONDUCTA - CBI	 INCN
Versión : 2.0	Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple	Pag. 02

GUIA DE PRÁCTICA CLINICA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DIRECTORA GENERAL
MCE Pilar Mazzetti Soler

DIRECTORA ADJUNTA
MCE Isabel Beatriz Tagle Lostaunau

DIRECTORA EJECUTIVA DE INVESTIGACION, DOCENCIA Y ATENCION ESPECIALIZADA EN NEUROLOGIA
Dra. Lucía Rodríguez Miranda

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA
MCE María Meza Vega

CONTACTO: 01-4117727

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
 Servicio de: Neurología de la Conducta
 Centro Básico de Investigación en Demencia y Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso
 Sala: SAN LUIS
 Correo electrónico: mariamezavega@gmail.com

EQUIPO DEL SERVICIO:
 MCE Caparó Zamalloa, César
 MCE Castro Suarez, Sheila
 MCE Cortez Escalante, Jaqueline Genoveva
 MCE Meza Vega, María
 MCE Velasco Valderas, Rosa María

GRUPO ELABORADOR:
 MCE Caparó Zamalloa, César
 MCE Castro Suarez, Sheila
 MCE Meza Vega, Maria

REVISADO POR
 MCE Meza Vega María



APROBADO: Fecha : / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
--------------------------	-----------------------------------	--------------------------

ÍNDICE

I.	HOJA DE PRESENTACIÓN	1
II.	INDICE	2
III.	FINALIDAD	3
IV.	OBJETIVO	3
V.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
VI.	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	3
VII.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
VIII.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
IX.	ANEXOS	19
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA	26



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.

APROBADO: Fecha : / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
---------------------------------	--	---------------------------------

 <p>Ministerio de Salud Personas que atendemos personas</p>	<p>INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA - CBI</p>	 <p>INCEN</p>
<p>Versión : 2.0</p>	<p>Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple</p>	<p>Página 04</p>

III. FINALIDAD

- Estandarizar criterios para la adecuada atención integral de los pacientes mayores de 18 años de edad con sospecha o diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM) que acuden al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCEN).

IV. OBJETIVO

1. General:

- Uniformizar criterios para la evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con sospecha o diagnóstico de EM en personas mayores de 18 años de edad que acuden al INCEN.

2. Específico:

- Establecer los pasos a seguir para la evaluación inicial del paciente con sospecha de EM.
- Determinar los criterios clínicos para el diagnóstico EM.
- Establecer un adecuado tratamiento integral en el paciente con EM.
- Optimizar el seguimiento clínico de los pacientes con EM.
- Orientar desde el punto de vista profesional y social a los profesionales médicos, para seguir una conducta clínica adecuada y con mayor manejo de la enfermedad en los pacientes con EM.

V. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación Institucional (INCEN) o para otros centros de prestación de salud del MINSAL interesados.
- Dirigido a: Médicos Neurólogos.

VI. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

6.1.- NOMBRE Y CÓDIGO:

Nombre : ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Código CIE-10 : G35.00

VII. CONSIDERACIONES GENERALES

7.1.- DEFINICIÓN:

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, inmunológica y degenerativa que ataca al Sistema Nervioso Central (SNC), produciendo lesiones focales en la sustancia blanca de la médula espinal, tronco encefálico, diencéfalo, cerebelo, nervio óptico y hemisferios cerebrales que puede extenderse a la sustancia gris; que se manifiesta clínicamente como defectos focales según la zona lesionada. Afecta a adultos jóvenes en etapa productiva de la vida, siendo la edad de inicio más frecuente entre los 20 y 45 años de edad, su prevalencia es mayor en mujeres que en varones. Es una enfermedad con gran impacto social porque produce discapacidad en la población económicamente activa y como consecuencia los pacientes necesitan de cuidados desde sus actividades de la vida diaria hasta ser totalmente dependientes de otras personas. Actualmente la EM no tiene cura y los tratamientos están dirigidos a modificar el curso natural de la enfermedad (disminuyendo la frecuencia e intensidad de los síntomas y la discapacidad).



APROBADO: Fecha: / /
 ÚLTIMA MODIFICACIÓN: Fecha: / /
 VIGENCIA: Fecha: / /

A. CARRASCO

G. VARGAS

I. TAGLE L.

 Ministerio de Salud Personas que atendemos personas	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y ATENCIÓN ESPECIALIZADA EN NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA - CBI	 INCN
Versión : 2.0	Guía de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple	Pag. 05

La recaída o brote, se define como la aparición de síntomas neurológicos nuevos o agravamiento de los previos que involucren al SNC con una duración de más de 24 horas, en ausencia de fiebre o infecciones y con una separación de al menos 30 días entre una y otra recurrencia. Los criterios de Mc Donald del 2010 aceptan también como recaída una referencia histórica o relato del paciente cuando es consistente con una recaída de EM.

Síndrome clínicamente aislado (CIS), de sus siglas en inglés *Clinical Isolated Syndrome*, es el primer brote sugestivo de EM, donde los síntomas incluyen manifestaciones clínicas típicas de EM (neuritis óptica, disfunción del tronco cerebral/cerebelo o mielitis parcial) que pueden durar horas o días y cuya remisión ocurrirá en unas semanas; la resonancia magnética (RM) puede ser normal o mostrar imágenes compatibles con la enfermedad. Puede ser activa o no activa.

- CIS activa: Presencia de síntoma neurológico o de evento clínico o radiológico con lesión captadora de Gadolinio o aumento de nuevas lesiones en T2.
- CIS no activa: Presencia de síntoma neurológico o presencia de evento clínico en ausencia de imagen captadora de gadolinio en la RM.

Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), es el cuadro clínico más frecuente, caracterizado por aparición de episodios de disfunción neurológica sensorial, motora o cognitiva, con evidencia en la RM de diseminación en el espacio (presencia de una o más lesiones en al menos 2 de las 4 áreas siguientes: periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal), y en el tiempo (Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico). Puede ser activa y no activa dependiendo de la presencia de brotes o actividad inflamatoria en la resonancia magnética.

Esclerosis múltiple progresiva, en esta entidad la acumulación progresiva de la discapacidad se puede observar desde el inicio (Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva, EMPP) o tener un curso inicial con recaídas y luego observar la progresión (Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva, EMSP). Puede ser activa o no, con o sin progresión.

7.2.- ETIOLOGÍA:

No existe una etiología clara de la EM, pero los datos clínicos, de laboratorio y la respuesta al tratamiento inmunomodulador sugieren un mecanismo inmunológico que actúa sobre una persona con una predisposición genética, sin embargo hay factores no hereditarios y genéticos que desempeñarían un rol en el desarrollo de esta enfermedad y constituiría la denominada entidad poligénica.

7.3.- FISIOPATOLOGÍA:

Una diversidad de mecanismos patogénicos se han expuesto, ya que al momento no existe una patogénesis exacta; lo que podría involucrar la interacción de los linfocitos T, con los linfocitos B y los mecanismos de muerte celular con o sin apoptosis.

Se describe un proceso de desmielinización en áreas localizadas (en placas) de cualquier lugar del SNC con consecuente degeneración axonal que altera la conducción neuronal producto de un proceso inflamatorio.

La EM es una enfermedad autoinmunitaria, desmielinizante crónica mediada por linfocitos T *helper* 1 CD4+ dirigidos contra antígenos del complejo oligodendrocito-mielina, e involucra la participación de otros subtipos celulares como los linfocitos B, monocitos-macrófagos y



APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha: / /	Fecha: / /	Fecha: / /

G. VARGAS

I. TAGLE L.

microglía activada. Las células T autoreactivas en la periferie, es decir fuera del SNC, atraviesan la barrera hematoencefálica y ya en el SNC son reactivadas por células presentadoras de antígeno; este fenómeno produce la liberación de citosinas proinflamatorias que estimulan a las células microgliales y a los astrocitos, recluta células inflamatorias adicionales, e induce la producción de anticuerpos por los plasmocitos (células B); finalmente este proceso produce daño tisular en placas; sin embargo en paralelo, se inicia otro proceso denominado remielinización con el objeto de reparar el tejido dañado, el mismo que a largo plazo es incompleto o nulo.

La lesión activa se caracteriza por la infiltración multifocal perivenular de la sustancia blanca del SNC por linfocitos y monocitos-macrófagos, la presencia de microglía activada y la destrucción de la mielina y de los oligodendrocitos formadores de mielina, con presencia de axones parcialmente mielinizados. A este concepto se ha añadido, en base a los estudios neuropatológicos, la presencia, desde las fases iniciales de la enfermedad, de fragmentación de axones y depósito de proteína precursora de amiloide y los estudios de neuro-imagen muestran concentraciones reducidas de N-acetilaspártato (marcador de integridad axonal) y atrofia cerebral, esto ha llevado a considerar a la EM como una enfermedad inflamatoria pero también neurodegenerativa.

Se debe tener en cuenta que si bien el inicio de la enfermedad es a nivel de la sustancia blanca; actualmente existen estudios que señalan el compromiso de la sustancia gris; tanto a nivel cortical como en núcleos subcorticales como el tálamo.

7.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

La EM es una enfermedad que causa discapacidad neurológica en adultos jóvenes y afecta aproximadamente a 300,000 americanos y más de un millón de personas en el mundo, además es 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en varones, tiene una prevalencia en relación a variables como la lejanía de la línea ecuatorial, donde su prevalencia es mayor; es por ello que se distinguen zonas de alta (> 30 casos/100 000 hab.), media (30-5/100 000 hab.) y baja prevalencia (< 5/100 000 hab.), el Perú estaría en el grupo de baja prevalencia ya que se encuentra muy cerca de la línea ecuatorial.

La prevalencia en Latinoamérica muestra variaciones regionales, en Sudamérica oscila entre 1.2 y 22.0/100 000 habitantes según una revisión realizada el año 2008; se han reportado prevalencias bajas como en Colombia 1.48-4.98/100 000 habitantes y las prevalencias más altas en Argentina y Brasil; es así que la prevalencia en Argentina oscila entre 13.4-21.5 casos/100 000 habitantes. En Perú un estudio de prevalencia del año 2007 encontró en la ciudad de Lima un valor de 7,69 x 100 000 habitantes (intervalo de confianza al 95 % 7,09 a 8,30) con lo cual la prevalencia estimada se encuentra en rango medio bajo. Esta cifra podría ser representativa de la prevalencia del Perú debido a que la ciudad de Lima concentra la mayor población nacional, la misma que es producto de la migración proveniente de los 24 departamentos del Perú.

7.5. FACTORES DE RIESGO:

7.5.1 MEDIO AMBIENTE

- **Latitud geográfica, exposición a radiación ultravioleta y disponibilidad de vitamina D.-** Los valores séricos disminuidos de vitamina D (25-hidroxitamina D) < 50 nmoles/L son considerados como un factor de riesgo para desarrollar EM; sobre todo luego que estudios demostraran que la prevalencia de la enfermedad era mayor en zonas con mayor latitud y por ende con menor exposición a la luz solar.
- **Infección por el virus del Epstein-Barr.-** Hay una asociación entre el virus del Epstein-Bar y la EM, sin embargo el mecanismo por el cual el virus contribuye a gatillar la EM no se conoce. Cerca del 100% de los pacientes con EM son positivos (IgG) para el antígeno nuclear del virus del Epstein-Barr y según

<p>APROBADO: Fecha: / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha: / /</p>
---------------------------------	---	---------------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.



A. CARRASCO



P. MAZZETTI S



estudios realizados la seropositividad para este virus incrementaría el riesgo de padecer EM (OR= 4.46, IC 95%: 3.26 – 6.09; $p = 1.5 \times 10^{-19}$; con una heterogeneidad moderada $I^2=43\%$); además se debe tener en cuenta la edad de adquisición de este virus (infección por mononucleosis en la infancia tardía o en la adolescencia) ya que también es considerado un factor de riesgo padecer la infección en este grupo etario OR= 2.17.

- **Tabaquismo.**- A pesar de la variabilidad en la calidad de los estudios, estos muestran la influencia del consumo de tabaco en el riesgo de desarrollar EM; sin embargo el mecanismo por el cual el tabaco afecta la susceptibilidad de padecer EM no está claro, así como tampoco está claro que quizá las variables confusoras podrían ser responsable del efecto observado.

7.5.2 ESTILOS DE VIDA

- **Obesidad en adolescentes.**- La asociación entre obesidad y EM fue estudiada en 75 participantes entre las edades de 2 y 18 años diagnosticados con EM pediátrica, de quienes se obtuvo el índice de masa corporal previo a la aparición de los síntomas y fueron comparados con 913.097 niños sin la enfermedad. El estudio encontró que el riesgo de desarrollar EM fue mayor entre adolescentes moderado y extremadamente obesos, mayor riesgo de EM/CIS en mujeres ($p=0.005$).
- **Ingesta incrementada de sal.**- Una dieta con concentraciones incrementadas de sal estaría asociada a progresión e inicio temprano de la EM. La sal en concentraciones elevadas modularía la diferenciación de los linfocitos Th17, estas células bajo estas condiciones muestra un fenotipo altamente patogénico caracterizado por la sobreexpresión de las citoquinas pro-inflamatorias GM-CSF, TNF e IL – 2; lo cual juega un papel fundamental en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes como la EM.

7.5.3 FACTORES HEREDITARIOS

La EM es una enfermedad compleja, con patrón de herencia poligénica; resultante de la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Los genes del haplotipo HLA-DR2+ (cromosoma 6p21.32) son los que han mostrado una mayor asociación con la susceptibilidad de desarrollar EM; como fue demostrado en un estudio que incluyó a 100 pacientes con EM y 100 controles, donde se utilizó 11, 555 polimorfismo de nucleótido único estratificados por HLA-DR2+ y más de 500 mostraron diferencias entre casos y controles. En más de un 80 % de pacientes con EM se halló HLA-DR2+. Sin embargo, los estudios de asociación del genoma completo tienen identificado aproximadamente 110 variantes de riesgo de EM en 103 loci fuera del complejo de histocompatibilidad, que influyen en la susceptibilidad de padecer EM, aunque en pequeña escala.

VIII CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Aproximadamente un 50% de los pacientes con EM manifiesta como síntoma inicial debilidad, insensibilidad y dolor en una o más extremidades, estos síntomas varían en cuanto a intensidad y forma de presentación.

8.1. CUADRO CLINICO:

8.1.1: Signos y síntomas:

Aproximadamente un 50% de los pacientes con EM manifiesta como síntoma inicial debilidad, insensibilidad y dolor en una o más extremidades, estos síntomas varían en cuanto a intensidad y forma de presentación. Se conocen los siguientes síndromes típicos de la EM.

- **Neuritis óptica:** Representa el 25% de la manifestación inicial de la EM. El paciente presenta disminución o pérdida de la agudeza visual en unos días, previo a ello se presenta dolor ocular a la palpación, a los movimientos oculares o infraorbitarios. La pérdida visual puede ser progresiva e irreversible, en uno o ambos ojos simultáneamente; sin embargo un 50% se recupera del todo y una gran mayoría recupera la visión parcialmente; iniciándose la recuperación aproximadamente a las dos semanas de iniciado el cuadro, persistiendo la discromatopsia. El papiledema se encuentra en un 10% de los pacientes, y en la mayoría de casos la papila es normal lo que representaría una neuritis retrobulbar. Se debe buscar también defecto pupilar aferente y campimétrico.

- **Mielitis aguda:** Es una lesión inflamatoria, desmielinizante rápida de la médula espinal, que abarca sólo parte de los fascículos ascendentes y descendentes largos por lo tanto la paraplejia o la hipoestesia son incompletas, presentan pérdida de la sensibilidad profunda, nivel sensitivo, disfunción de esfínteres y signo de Babinski bilateral. Puede ser un síntoma inicial de la EM y puede ser recurrente.

- **Ataxia cerebelosa:** Se acompaña de nistagmo, habla entrecortada, disartria cerebelosa, inestabilidad rítmica de la cabeza y el tronco; temblor intencional e incoordinación de movimientos voluntarios de la marcha.

- **Síndromes de tronco encefálico:** Puede presentarse vértigo central, dolor o insensibilidad facial, disartria o diplopía. La presencia de oftalmoparesia internuclear en un paciente joven debe hacer pensar en una etiología desmielinizante.

Los síntomas y signos pueden presentarse de forma aislada o mixta con manifestaciones que abarquen nervios ópticos, tallo encefálico y médula espinal. También se han reportado otras manifestaciones neurológicas como crisis epilépticas u otros eventos paroxísticos como mano distónica, disartria paroxística con ataxia y espasmos tónicos en extremidades.

Cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico establecido de EM en el transcurso de la enfermedad tendrá algún grado de deficiencia cognitiva que inicia con disminución de atención, bradipsiquia, compromiso de funciones ejecutivas y deterioro de la memoria; algunos pacientes pueden desarrollar demencia subcortical.

- **El síndrome pseudobulbar,** euforia, fatiga, depresión, irritabilidad, mal humor y psicosis son síntomas que pueden presentarse en el curso de la enfermedad.

Dentro de otras manifestaciones clínicas remarcamos las siguientes:

- **El compromiso del estado cognitivo** es descrito aunque muchas veces no evaluado; sin embargo fue descrito desde los reportes iniciales sobre EM. No existe un patrón típico del compromiso cognitivo, pero se sabe que las funciones frecuentemente afectadas son la velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, la atención, la memoria de trabajo, las habilidades visuoespaciales y visuoespaciales.

- **Síntomas de vías urinarias y función sexual:** Dificultad para la emisión de chorro, urgencia para la micción, polaquiuria, retención urinaria, incontinencia e impotencia sexual.

- **Espasticidad.**

- **Fatiga.**

8.1.2: Interacción cronológica:

Existe una fase pre sintomático, conocido como síndrome radiológico aislado en la cual el paciente presenta imágenes en la RM cerebral compatible con enfermedad desmielinizante tipo EM pero no manifiesta ninguna sintomatología. La EMRR clínicamente definida cursa con síntomas neurológicos e imágenes en RM que cumplan criterios de diseminación en tiempo y espacio que se presentan en brotes o recaídas y que a largo plazo lleva al paciente a discapacidad severa.

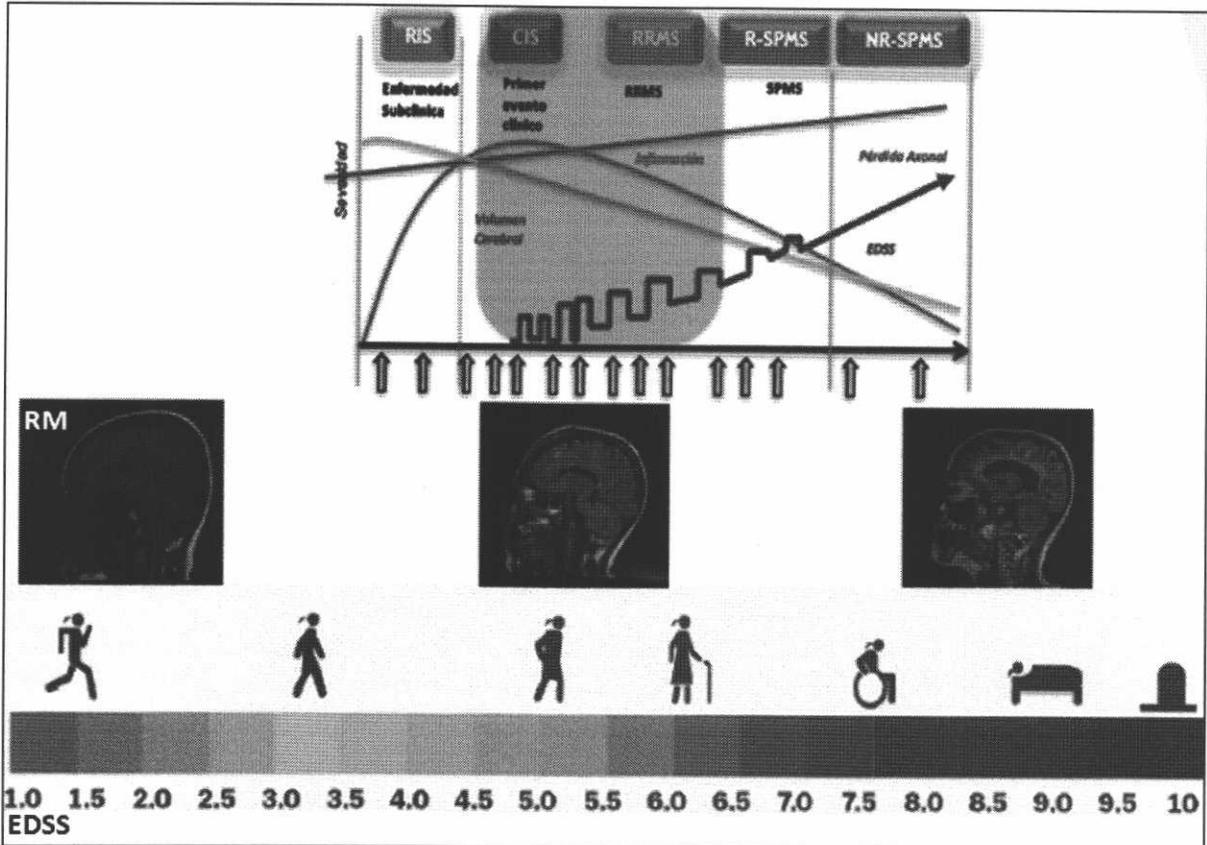
<p>APROBADO: Fecha: / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha: / /</p>
---------------------------------	---	---------------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.

8.1.3: Gráficos, diagramas, fotografías:

Grafico 1. Historia natural de la enfermedad



RIS: síndrome radiológico aislado. **CIS:** síndrome clínico aislado. **RRMS:** esclerosis múltiple remitente recurrente, **R-SPMS:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva con brotes, **NR-SPMS:** Esclerosis múltiple secundaria progresiva sin brotes **RM:** resonancia magnética cerebral. **EDSS:** Escala expandida del estado de discapacidad.
 Tomado de la presentación del Dr. Navas y Dra. María Zuluaga.



A. CARRASCO



G. VARGAS



I. TAGLE L.

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha : / /	Fecha: / /	Fecha : / /

8.2. DIAGNÓSTICO:

8.2.1: Criterios de Diagnóstico: son basados en los criterios diagnósticos de Mac Donald del 2010:

TABLA 1. Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple^a	
Presentación Clínica	Necesidad de información adicional para el diagnóstico de EM
≥ 2 ataques ^b ; evidencia objetiva clínica de ≥ 2 lesiones o evidencia objetiva clínica de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior ^c	- Ninguna ^d
≥ 2 ataques ^b ; evidencia objetiva clínica de 1 lesión.	Diseminación en el espacio demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 lesión T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas del SNC relacionadas a EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medula espinal)^e; o - Esperar otro ataque clínico^b implicando a un sitio diferente del SNC.
1 ataque ^b ; evidencia objetiva clínica de ≥ 2 lesiones.	Diseminación en el tiempo demostrado por: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia simultánea de lesiones captadoras de contraste asintomáticas y lesiones no captadoras en cualquier tiempo; o - Una nueva lesión en T2 y/o lesión captadora de contraste en la RM de seguimiento con relación a una imagen basal, independientemente del tiempo de esta última.; o - Esperar un segundo ataque clínico^b.
1 ataque ^b ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (Síndrome clínico aislado).	Diseminación en espacio y tiempo demostrado por: Para DIS: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 lesión T2 en al menos 2 de las 4 regiones típicas del SNC relacionadas a EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medula espinal)^e; o - Esperar otro ataque clínico^b implicando a un sitio diferente del SNC. Para DIT: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia simultánea de lesiones captadoras de contraste asintomáticas y lesiones no captadoras en cualquier tiempo; o - Una nueva lesión en T2 y/o lesión captadora de contraste en la RM de seguimiento con relación a una imagen basal, independientemente del tiempo de esta última; o - Esperar un segundo ataque clínico.

EM: Esclerosis Múltiple; **DIS:** diseminación en espacio; **DIT:** diseminación en tiempo.

^a Si los criterios son cumplidos y no hay mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es "EM"; si es sospechoso, pero los criterios no están totalmente cubiertos, el diagnóstico es "EM posible" si otro diagnóstico emerge durante la evaluación que explicara mejor la presentación clínica,

APROBADO Fecha: / /	ÚLTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha: / /
------------------------	-----------------------------------	-------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.

diagnóstico es "no EM".

^b Un ataque (recaída, exacerbación) es definida como suceso típico, observados objetivamente o reportados por el paciente, de un evento agudo inflamatorio desmielinizante en el SNC, actual o histórico, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. Debería ser documentado mediante una examinación neurológica contemporánea; sin embargo, algunos eventos históricos con síntomas y evolución característica de EM, que no cuenten con evidencia objetiva neurológica documentada, pueden proveer evidencia razonable de un evento desmielinizante anterior. Reportes de síntomas paroxísticos (históricos o actuales) deberían, sin embargo, consistir en múltiples episodios que ocurran no menos de 24 horas. Antes de que se pueda realizar un diagnóstico definitivo de EM, al menos 1 ataque debe ser corroborado por los hallazgos en un examen neurológico, una respuesta en los potenciales evocados visuales en pacientes que reportaron episodio anterior de alteraciones visuales o RM compatible con desmielinización en las áreas del SNC implicadas en el reporte histórico de los síntomas neurológicos.

^c diagnóstico clínico basado en los hallazgos clínicos objetivos para 2 ataques es más seguro. Evidencia histórica razonable para 1 ataque anterior, en ausencia de signos neurológicos objetivos documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y evolución característica para un evento desmielinizante anterior; al menos un ataque, sin embargo, debe ser soportado por hallazgos objetivos.

^d No se requieren pruebas adicionales. Sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea realizado con acceso a imágenes basadas en estos criterios. Si las imágenes u otra prueba (por ejemplo, LCR) son realizadas y los resultados obtenidos son negativos, se necesita mucho cuidado antes de realizar un diagnóstico de EM y debería ser considerado un alternativo diagnóstico. No debe haber una mejor explicación para la presentación clínica y una evidencia objetiva debe estar presente para soportar un diagnóstico de EM.

^e Lesiones captadoras de contraste no son requeridas; lesiones sintomáticas son excluidas para su consideración en sujetos con síndromes de tronco cerebral o medulares.

TABLA 2. CRITERIOS RM MCDONALD 2010 PARA LA DEMOSTRACIÓN DE DISEMINACIÓN EN ESPACIO

Diseminación en espacio puede ser demostrado por ≥ 1 lesión^a en T2 en al menos 2 de 4 áreas del sistema nerviosos central:

- Periventricular
- Yuxtacortical
- Infratentorial
- Medula Espinal^b

^a Lesiones captadoras de contraste no son requeridas para la demostración de diseminación en espacio.

^b Si un paciente tiene un síndrome de tronco cerebral o medular, las lesiones sintomáticas son excluidas de los criterios y no son contributarias para el conteo de las lesiones.

TABLA 3. CRITERIOS RM MCDONALD 2010 PARA LA DEMOSTRACIÓN DE DISEMINACIÓN EN TIEMPO

Diseminación en tiempo puede ser demostrado por:

1. Una nueva lesión en T2 y/o lesión captadora de contraste en la resonancia magnética de seguimiento con relación a una imagen basal, independientemente del tiempo de esta última.
2. Presencia simultánea de lesiones captadoras de contraste asintomáticas y lesiones no captadoras en cualquier tiempo.

Criterios de severidad que nos indican el pronóstico: Dentro de la escala de discapacidad en EM la Escala Expandida del Estado de la Discapacidad de Kurtzke es ampliamente utilizada en el mundo.

APROBADO: Fecha: / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha: / /
-------------------------	-----------------------------------	-------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.

8.2.2.- Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EM únicamente puede establecerse si se han descartado los posibles diagnósticos diferenciales que podrían explicar el cuadro clínico del paciente. El diagnóstico diferencial de la EMRR es muy amplio e incluye todas las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes. En el caso de la EMPP el repertorio de posibilidades es aún más variado y es donde más dudas diagnósticas suelen plantearse. La mayoría de las enfermedades que pueden simular una EM tienen un diagnóstico positivo por el laboratorio o la neuro-imagen.

No existe consenso sobre las exploraciones mínimas que deben realizarse de rutina en un paciente con sospecha de EM. El diagnóstico diferencial de un paciente con una sospecha de EM debe adecuarse a sus características concretas (edad, presentación clínica, evolución, hallazgos en la RM, etc.) y debe ser tan exhaustivo como sea necesario. Aún en los casos en que el diagnóstico de EM pueda parecer muy obvio resulta imprescindible descartar sistemáticamente, entre otras, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

- **Enfermedades inflamatorias**, Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic, encefalomiелitis diseminada aguda, neuromielitis óptica, síndrome antifosfolipídico, síndromes paraneoplásicos
- **Enfermedades infecciosas**, Enfermedad de Lyme, neurosífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas, toxoplasmosis.
- **Enfermedades vasculares**, Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolia múltiple, CADASIL, malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac.
- **Enfermedades degenerativas y genéticas**, Ataxia y paraplejas hereditarias
- **Enfermedades metabólicas**, deficiencia de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofiametacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido de cobre, enfermedad de Fabry, enfermedad de Krabbe, leucoencefalopatía con esferoides neuroaxonales,
- **Neoplasias**: Linfoma del sistema nervioso central, glioma.
- **Otros**: Mielopatía cervical, Arnold-Chiari.

8.3.- EXÁMENES AUXILIARES

8.3.1 De Patología clínica:

Hematológicos:

- Hemograma.
- VSG, PCR.
- Glucosa, úrea y creatinina.
- Perfil hepático.
- Examen de orina.
- HIV.
- RPR o VDRL.
- Aglutinaciones anti tifi y brucella.
- Pruebas de función tiroidea: TSH y T4 libre.
- Dosaje de vitamina B12 y ácido fólico.
- ANA, ANCAc, ANCAp.
- Dosaje de 25 hidroxivitamina D.
- LES, Síndrome Antifosfolípídico
- Otros, los exámenes varían dependiendo de cada caso.

- Estudio de secreciones

- Bk seriado (esputo, orina, jugo gástrico)

APROBADO: Fecha : / /	ÚLTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
--------------------------	-----------------------------------	--------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.



- **Estudio de líquido cefalorraquídeo.**
 - Citoquímico y bandas oligoclonales.
 - Se ampliará estudios dependiendo de cada caso.
- **Cuadro de exámenes de inicio y seguimiento de tratamiento por fármaco:**

<p align="center">Tabla 4. Pruebas al inicio y en el seguimiento del tratamiento inmunomodulador</p>	
Interferón beta 1a, 1b	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Perfil hepático • Aglutinaciones anti tifi y brucella
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil hepático • Hemograma completo mensual por 6 meses y luego cada 6 meses. • Medición de presión arterial • Radiografía de tórax • Pruebas para tuberculosis (esputo seriado) • PPD • Test de embarazo
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma basal y a las 6 horas de primera toma de medicación • Evaluación oftalmológica (solicitar tomografía de coherencia óptica de acuerdo a criterio médico) • Evaluación dermatológica para descarte de carcinoma • Pruebas de función hepática y hemograma basal y luego cada 6 meses • Anticuerpos para Varicela Zoster • Test de embarazo
Acetato de Glatiramer	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Perfil Hepático
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Índice JC, Resonancia magnética de encéfalo cada 6 meses en pacientes en riesgo. • Hemograma y pruebas de función hepática basal y cada 6 meses.
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma mensual. • Pruebas de función renal mensual. • Conteo de plaquetas mensual. • TSH mensual. • Enzimas hepáticas • Test de embarazo • Virus JC • Anticuerpos para Varicela Zoster
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Screening de hepatitis B y C • Radiografía de tórax • Pruebas para tuberculosis (esputo seriado) • PPD • Test de embarazo



ELABORADO: / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha: / /
----------------	-----------------------------------	-------------------------

Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Screening de hepatitis B y C • Radiografía de tórax • Pruebas para tuberculosis (esputo seriado) • PPD • Test de embarazo
-----------	---

8.3.2. De Imágenes:

- **Radiológicos:**
 - Radiografía de tórax
- **Neuro-imágenes:**
 - **La resonancia magnética de encéfalo.-** Tiene una sensibilidad cercana al 100% para detectar lesiones desmielinizantes características de la EM, lo que la hace idónea para demostrar la diseminación espacial y temporal que caracteriza a la enfermedad, a la vez que permite descartar otros procesos inflamatorios, vasculares o tumorales que inicialmente pudieran comportarse como una EM. Permite visualizar la actividad inflamatoria: Lesiones activas, lesiones nuevas en T2 y lesiones que captan contraste. Se debe considerar realizar los siguientes protocolos de RM en el estudio de enfermedad desmielinizante sospechosa de EM:

TABLA 5. Protocolo de imágenes de resonancia magnética cerebral en EM (diagnóstico y seguimiento).

1.- FLAIR	Axial y sagital
2.- T1	Axial
3.- Con contraste	Axial, sagital y coronal
4.- T2	Axial

TABLA 6. Protocolo de imágenes de resonancia magnética de médula espinal en EM (Diagnóstico y/o brote)

1.- STIR	Axial, sagital más panorámica
2.- T2	Axial y Sagital
3.- Con contraste	Axial y sagital

TABLA 7. Protocolo de imágenes de resonancia magnética de órbitas en EM (Diagnóstico y/o brote).

1.- STIR	Coronal
2.- Con contraste	Axial, sagital y coronal
3.- T2	Coronal y axial

- Tomografía de coherencia óptica dependiendo de cada caso

8.3.3. De exámenes especializados complementarios.

- **Neurofisiológicos:**
 - Potenciales evocados visuales.
 - Potenciales evocados auditivos y somatosensoriales dependiendo del caso.

APROBADO	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha: / /	Fecha: / /	Fecha: / /

G. VARGAS

I. TAGLE L.



- **Interconsultas especializadas:**

- I/C a Neuro-oftalmología.
- I/C a Otorrinolaringología para descartar focos infecciosos.
- I/C a Odontología para descartar focos infecciosos.
- I/C a Medicina Física y Rehabilitación.
- Otras dependiendo de estado de cada paciente: Ejemplo Interconsulta a Urología.

8.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

En la presente guía nos referiremos fundamentalmente al manejo del paciente con EMRR tanto de las recaídas como de la terapia modificadora de la enfermedad.

8.4.1.- Medidas generales y preventivas

Ingresarán al servicio de hospitalización los pacientes con sospecha de EMRR a quienes:

- El médico asistente realizará una nota de ingreso, dejará indicaciones, la historia clínica neurológica completa será realizada por el residente que se encuentre rotando en el servicio.
- Considerando que la mayoría de pacientes provienen de consultorio externo, el médico asistente colocará en la historia clínica el tratamiento indicado sea de brote agudo o terapia modificadora de enfermedad según corresponda e informará al personal de enfermería.
- El médico asistente formulará un plan de trabajo para el período entre el ingreso y la visita médica ambulatoria más próxima. Realizar o completar los exámenes auxiliares para diagnóstico diferencial de EM en caso que aún no estén definidos.
- Las indicaciones iniciales incluirán el monitoreo de la presión arterial, pulso, temperatura. En pacientes con déficit neurológico moderado a severo, se monitorizará balance hídrico, electrolitos, glicemia y la oxigenación si así lo requiriera el paciente.
- En la primera consulta ambulatoria se establecerá el plan de trabajo mediano, que entre otros, debe cumplir con lo siguiente:
 - Definir en una lista, todos los déficits neurológicos que presenta el paciente y si son susceptibles de iniciar tratamiento de rehabilitación, cursará la interconsulta (IC) correspondiente desde el primer día del paciente en el Servicio.
 - Retirar todos los dispositivos, como catéteres IV, sonda vesical, sonda nasogástrica, tubo de traqueotomía, etc., que no resulten necesarios para la continuidad del manejo.
 - El neurólogo responsable de la visita médica, definirá si el paciente puede recibir visitas familiares en horario normal, si la visita será restringida o si no debe recibir visitas, más aún si va recibir tratamiento inmunosupresor.
 - De acuerdo a la norma vigente sobre la materia, informará al familiar más cercano, sobre el estado del enfermo, sobre el pronóstico y dará las primeras orientaciones del cuidado en el hogar cuando sea pertinente.



A. CARRASCO



P. MAZZETTI S



G. VARGAS



I. TAGLE L.

<p>APROBADO:</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN</p>	<p>VIGENCIA:</p>
<p>Fecha : / /</p>	<p>Fecha: / /</p>	<p>Fecha : / /</p>

8.4.2 Terapéutica:

La EM es una enfermedad que no tiene cura; sin embargo actualmente existen tratamientos que pueden modificar el curso de la enfermedad, además del tratamiento de los brotes.

La terapia actual de la EM se puede agrupar en tres:

- Tratamiento del brote agudo.
- El tratamiento modificador del curso de la enfermedad.
- El tratamiento sintomático.

Tratamiento del brote agudo:

El objetivo de este tratamiento es disminuir la duración del brote; actualmente se cuenta con:

- 1.- Glucocorticoides: Metilprednisolona 1 g EV/d en infusión de dos horas por 5 días sin disminución posterior con corticoides por vía oral.
- 2.- Plasmaféresis: Como tratamiento de segunda línea usado sólo en ocasiones excepcionales.

Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

El tratamiento modificador del curso de la enfermedad se considera teniendo en cuenta el cuadro clínico, la actividad de la enfermedad y la discapacidad que presente el paciente; el objetivo es disminuir el número y la severidad de los brotes o recaídas, alcanzar EDSS altos lo más tardío posible. Dentro de los fármacos con eficacia aprobada para la EMRR, algunos casos de EMSP y SCA tenemos aquellos de administración por vía oral, intramuscular, subcutánea y endovenosa.

Para elegir la primera opción de tratamiento se debe tener en cuenta desde el punto de vista clínico, epidemiológico y de RM algunos factores de pronóstico, por ejemplo dentro de los factores de mal pronóstico tenemos:

- Edad mayor de 40 años
- Sexo masculino
- Raza afrodescendiente, latina.
- Inicio multifocal
- Sistema eferente afectado (motor, cerebeloso, vejiga)
- Recuperación parcial o no recuperación de una recaída
- Alta tasa de recaída en los primeros 2 años
- Discapacidad posterior a 5 años
- RM anormal con alta carga lesional
- Lesiones de fosa posterior
- Atrofia cerebral
- Bandas oligoclonales positivas en líquido cefalorraquídeo.

Valorar estos factores de pronóstico nos permite identificar la actividad, la agresividad, de la enfermedad y el grado de discapacidad de cada paciente para poder optar por uno u otro fármaco modificador de la enfermedad.

Una vez que el paciente inicia su tratamiento con uno de los fármacos (interferones, teriflunomida, acetato de glatiramer o fingolimod) que de acuerdo a las características de cada paciente se haya elegido se debe realizar una monitorización mensual de los efectos adversos y al año del tratamiento revalorar el continuar o escalar el tratamiento teniendo en cuenta de forma individualizada la actividad de la enfermedad (clínica, RM y de discapacidad) así mismo se debe tener en cuenta la tolerabilidad y adherencia al tratamiento.

Interferones beta: El interferón beta es un polipéptido, normalmente producido por los fibroblastos que tienen efectos antivirales y efectos antiproliferativos. Todos los interferones tienen un mecanismo de acción similar, el interferón Beta reduce la presentación del antígeno y la proliferación de las células T, involucra la inhibición del IFN γ , el factor de necrosis tumoral alfa y de la secreción de la linfotoxina; actúan en la regulación de las citosinas anti-inflamatorias (TGF- β y la IL-10) y la supresión de IL-12. Se tienen más de 20 años de

<p>APROBADO Fecha :</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha: / /</p>
-----------------------------	---	---------------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.



A. CARRASCO



P. MAZZETTI S



experiencia con este fármaco y han mostrado una eficacia en reducir la tasa anual de recaídas en aproximadamente un 30%, es seguro ya que no causan efectos adversos severos.

Acetato de Glatiramer: Es una sal sintetizada de la combinación de 4 polipéptidos, se presume que actúa mediante la inhibición del complejo de las células T y el antígeno, regula la baja la respuesta de los linfocitos T específicos de la proteína básica de la mielina mediante la transmisión de una señal no activadora. Ha demostrado ser efectiva en reducir la tasa anual de recaídas en pacientes con EMRR en un 35% con una dosis de 40 mg, reduce el riesgo de desarrollar EM clínicamente definida en un 45% comparado con placebo, disminuye también el número de lesiones captadoras de contraste y lesiones en T2 en el primer trimestre de tratamiento, además se ha encontrado efectos en reducir discapacidad. El tratamiento es seguro, bien tolerado siendo los efectos adversos más frecuentes reacciones en el sitio de la inyección y reacciones inmediatas post inyección.

Teriflunomida: Es el metabolito activo de la leflunomida, su mecanismo de acción está en relación a la inhibición de la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa, restringiendo la síntesis de pirimidinas en los linfocitos T y B; en sus estudios pivotaes (TOWER) la reducción en la tasa anual de recaídas fue de 36.3% tras 132 semanas con un buen perfil de seguridad. La dosis que ha demostrado reducir la progresión de discapacidad es la de 14 mg/d. Además tiene un estudio en el que demuestra su eficacia en pacientes con síndrome clínico aislado (TEMPO) con disminución de la tasa de recaídas de 31.5% después de las 8 semanas, además de una marcada reducción en las lesiones en RM cerebral de T1, como también a una significativa disminución de la pérdida de volumen cerebral a dos años de iniciado el tratamiento. Se debe tener en cuenta la incidencia de infecciones.

Fingolimod: Se liga a los receptores esfingosina 1 fosfato e inhibe que los linfocitos T y B auto reactivos egresen de los ganglios linfáticos. El fingolimod en sus estudios pivotaes redujo la tasa de recaídas en 54% comparado con placebo y 52% comparado con IFNβ-1a (Avonex®). La dosis aprobada de 0.5 mg no está claramente relacionada a riesgo de infecciones o tumores; sin embargo se debe realizar exámenes y evaluaciones previas al inicio de tratamiento y en el seguimiento para poder monitorizar posibles efectos adversos que se pueden presentar al inicio de la terapia como arritmias cardiacas transitoria es por ello que la primera toma de fingolimod debe ser supervisada y se debe obtener un ElectroCardiograma (ECG) basal, tomar medidas de la presión arterial y pulso, y luego cada hora medición de presión arterial y pulso por hasta 6 horas y al final del monitoreo tomar un ECG de control; además a los 3 – 4 meses de iniciado el tratamiento puede presentarse edema macular. De igual forma y previo al inicio del tratamiento, se debe dosar anticuerpos anti varicela zoster, y de ser anérgico se debe vacunar al paciente.

En el caso que el paciente presente bradicardia sintomática que requiera uso de atropina, debe ser hospitalizado por 24 horas y realizar una segunda toma de fingolimod bajo supervisión.

Natalizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado anti α4-integrina que inhibe la entrada de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica al sistema nervioso central. En su ensayo pivotal redujo la tasa anual de recaídas en un 68%⁴⁸. Siendo su efecto adverso más importante la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), esta infección es producida por el virus JC que es letal en 20% de pacientes y en los casos en el cual el paciente sobrevive deja secuelas severas. Antes de su uso se recomienda realizar el riesgo de estratificación teniendo en cuenta el estado de los anticuerpos anti virus JC, duración del tratamiento (más de dos años), y tratamiento inmunosupresor previo. Se restringe el uso de Natalizumab a pacientes con EMRR en los cuales hay alta actividad de enfermedad a pesar de terapia de primera línea.



A. CARRASCO



<p>APROBADO: Fecha :</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha: / /</p>
------------------------------	---	---------------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.

Alemtuzumab: Es un anticuerpo monoclonal que actúa principalmente en una glicoproteína presente en la membrana de los linfocitos T y B (CD52), genera un mecanismo de depleción por muerte celular por unión de anticuerpos y por vía del complemento, para luego generar una repoblación linfocitaria. Los beneficios obtenidos en los estudios CARE-MS I Y II mostraron una menor tasa de progresión de discapacidad 80% y 76% a los 5 años respectivamente, menor tasa de recaídas con sostenida mejoría del EDSS comparado con la utilización de interferón Beta 1 a. Además en el estudio de extensión a cinco años mostro una disminución de la velocidad de perdida de volumen cerebral. Se debe realizar la vigilancia de efectos adversos desde el momento de la infusión, infecciones durante el tratamiento y valorar efectos autoinmunes como los observados a nivel tiroideo. El alemtuzumab tiene una eficacia sostenida a largo plazo, sin necesidad de un tratamiento continuo.

Ocrelizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-CD20 que guía a la depleción de las células B CD20+. Tiene una actividad dependiente de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC – antibody dependent celular cytotoxicity) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC – complement dependent cytotoxicity). En un estudio fase II, las lesiones captadoras de contraste en paciente con EMRR se redujeron un 89% y 96% con 600mg y 2000mg de ocrelizumab, respectivamente, comparadas con placebo a las 24 semanas. La tasa anual de recaídas se redujo un 86% y 73% para las dos dosis de ocrelizumab. Se realizaron dos estudios fase III (OPERA I y II), que evidenció una reducción de la tasa anual de recaídas de 46% y 47% respectivamente a las 96 semanas comparado con interferón beta 1a 44µg tres veces por semana. Además hubo una disminución del 40% de la progresión sostenida de la discapacidad en los pacientes tratados con ocrelizumab. Hubo una reducción de las lesiones captadoras de contraste en 95% y 97% respectivamente y una proporción mayor con mejoría en la pérdida de volumen cerebral comparado con interferón beta 1a. Se realiza un estudio fase III (ORATORIO) diseñado para pacientes con EMPP, que evidenció que ocrelizumab estuvo asociado con tasas más bajas de progresión clínica y en imágenes de la enfermedad comparado con placebo.

Rituximab: fue inicialmente desarrollado para linfoma no Hodgkin, y fue el primer anticuerpo monoclonal anti-CD20 probado en Esclerosis Múltiple. Es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico (ratón-humano) que elimina las células B circulantes vía ADCC y CDC. En un estudio fase II, un curso simple de dos dosis de 1000mg de rituximab separados por dos semanas redujo en más del 90% las lesiones nuevas captadoras de contraste, con una reducción de 50%. En un estudio de 26 pacientes con EMRR, se evidenció una reducción de las recaídas del 80% luego de 18 meses. Los pacientes que experimentan falla al tratamiento con acetato de glatirámico o betainterferon, experimentaron una reducción del 74% de las lesiones captadoras de contraste luego de un curso simple de rituximab. Dado los resultados impresionantes de los estudios, rituximab se ha usado por años off-label (fuera de indicación) como terapia de pacientes con Esclerosis Múltiple. Se realizó el estudio OLYMPUS para pacientes adultos con EMPP, sugiriendo que la depleción selectiva de células B puede afectar la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes, particularmente en los que tiene lesiones inflamatorias.



A. CARRASCO



P. MAZZETTI S



G. YARGAS



<p>APROBADO: Fecha : / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha : / /</p>
----------------------------------	---	----------------------------------

I. TAGLE L.

TERAPIAS MODIFICADORAS DE ENFERMEDAD		
FÁRMACO INMUNOMODULADOR	INDICACIÓN	ADMINISTRACIÓN
IFNβ-1a (Rebif®)	SCA, EMRR, EMSP	44 µg SC tres veces por semana
IFNβ-1a (Avonex®)		20 µg IM una vez por semana
IFNβ-1b (Betaferon®)		250 µg SC interdiario o cada 48 h
Acetato de Glatiramer (Copaxone®)	SCA, EMRR	40 mg SC diario
Teriflunomida (Aubagio®)	SCA, EMRR	14 mg/d VO
Fingolimod (Gilenya®)	EMRR de alta actividad o ante fallo de terapia de primera línea	0.5 mg VO diario
Natalizumab (Tysabri®)	EMRR altamente activa a pesar de tratamiento de primera línea	300 mg IV cada 4 semanas
Alemtuzumab (Lemtrada®)	EMRR de alta actividad o ante fallo terapéutico	12 mg IV/día por 5 días y al año siguiente 12mg IV/día por 3 días
Ocrelizumab (Ocrevus®)	EMRR, EMSP, EMPP	300 mg en infusión endovenosa día 1 y 15 y posteriormente 600 mg cada 6 meses.
Rituximab (Mabthera®)	Terapia compasiva en EMRR, EMSP y EMPP	1000 mg en infusión endovenosa día 1 y 15 y repetir esquema en 6 meses.

8.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento:

- De los corticoides:

Las complicaciones del tratamiento con MTP, son con mayor frecuencia:

- Ruborización facial
- Edema tibial
- Sensación metálica en la boca
- Indigestión
- Infecciones del tracto urinario
- Alteraciones del ánimo
- Alteración del patrón de sueño
- Ganancia de peso, aumento de apetito
- Osteonecrosis
- Dolor abdominal
- Hiperglicemia
- Hipertensión arterial



APROBADO: G. VARGAS Fecha : / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
---	--	---------------------------------

I. TAGLE L.

- **Del tratamiento inmunomodulador:**

FÁRMACOS	EFECTOS ADEVERSOS	ESTRATEGIAS DE MANEJO
IFNβ-1a (Rebif®) IFNβ-1a (Avonex®) IFNβ-1b (Betaferon®)	Síntomas pseudogripales, reacciones en el sitio de inyección, elevación de enzimas hepáticas, leucopenia	Analgésicos, disminución de dosis o suspensión temporal
Acetato de Glatiramer (Copaxone®)	Reacciones en el sitio de inyección, nasofaringitis, vómitos, linfadenopatía, cefalea, reacción sistémica post inyección (taquicardia, rubor, disnea, etc.).	
Teriflunomida (Aubagio®)	Diarrea, nausea, adelgazamiento capilar, nasofaringitis, cefalea, teratogenicidad	Tomar Teriflunamida posterior a una comida principal, metoclopramida, loperamida. Suspender tratamiento si hay incremento de dos tres veces el valor normal de transaminasas e iniciar protocolo de lavado. Métodos anticonceptivos. Monitorizar presión arterial.
Fingolimod (Gilenya®)	Bradiarritmia, edema macular, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, infección por herpes virus, hongos, edema macular.	Monitorizar la primera dosis, inmunización para varicela, evaluación oftalmológica, tomografía de coherencia óptica.
Natalizumab (Tysabri®)	Reacciones alérgicas a la infusión, leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Dosaje de JCV index para estratificación del riesgo de LMP
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Reacciones relacionadas con la infusión, infecciones, desordenes hematológicos como purpura trombocitopénica, citopenias, nefropatía (como glomerulonefritis membranosa), desórdenes tiroideos.	Requiere medidas preinfusión y monitoreo de la misma infusión
Delizumab (Crevus®)	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe, sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, conjuntivitis, celulitis, disminución de inmunoglobulina M y G en sangre, neutropenia, reacciones relacionadas con la perfusión.	Requiere medidas preinfusión y monitoreo de la misma infusión



MINISTERIO DE SALUD
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
A. CARRASCO

MINISTERIO DE SALUD
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
G. VARGAS

MINISTERIO DE SALUD
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
P. MAZZETTI S

MINISTERIO DE SALUD
 Oficina de Asesoría Jurídica
 Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
I. TAGLÉ L.

APROBADO: Fecha: / /
 ULTIMA MODIFICACIÓN: Fecha: / /
 VIGENCIA: Fecha: / /

<p>Rituximab (Mabthera®)</p>	<p>Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea, rubor, dolor de pecho, hipotensión, hipertensión, taquicardia, arritmia, diarrea, estreñimiento, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, angioedema, edema facial, artralgias, vértigo, ansiedad, insomnio, agitación, rinitis, disnea, urticaria, conjuntivitis.</p>	<p>Requiere medidas preinfusión y monitoreo de la misma infusión</p>
------------------------------	---	--

8.4.4. Signos de Alarma.

En la EMRR se puede considerar como signos de alarma la presencia y recurrencia de brotes cuando el paciente se encuentra en tratamiento con inmunomoduladores, lo cual nos sugeriría que la enfermedad permanece activa y probablemente agresiva y el paciente podría llegar a una discapacidad severa a corto plazo.

8.4.5. Criterios de alta.

Al paciente que se encuentra en condiciones de alta hospitalaria, luego de una recaída, se le realizará una serie de recomendaciones generales respecto a los factores de riesgo y al reconocimiento de un nuevo brote, así como los efectos adversos del fármaco que reciba.

8.4.6. Pronóstico.

Los pacientes con EM inician su enfermedad con un brote del cual se pueden o no recuperar completamente y posteriormente presentaran las recaídas que irán dejando secuelas hasta que el paciente quede confinado a una silla de ruedas o postrado en cama; esto depende de las características de cada paciente, de la agresividad de la enfermedad, del inicio temprano del tratamiento inmunomodulador.

El objetivo del tratamiento inmunomodulador es disminuir el número de recaídas, el número de lesiones en la resonancia magnética y la discapacidad severa a la que puede llegar el paciente, no sólo desde el punto de vista motor si no también emocional y cognitivo; haciendo que el paciente sea dependiente, requiriendo de un cuidador y comprometiendo no sólo su salud personal sino también el entorno conyugal, familiar, laboral y social.

8.5. COMPLICACIONES:

Las complicaciones que pueden surgir en pacientes con EM derivan principalmente de los efectos adversos que pueden generar los fármacos utilizados en el tratamiento de las recaídas como los corticoides o derivadas del tratamiento inmunomodulador que se describen en el ítem de efectos adversos.

Podrían presentarse complicaciones infecciosas como infecciones urinarias y complicaciones emocionales.

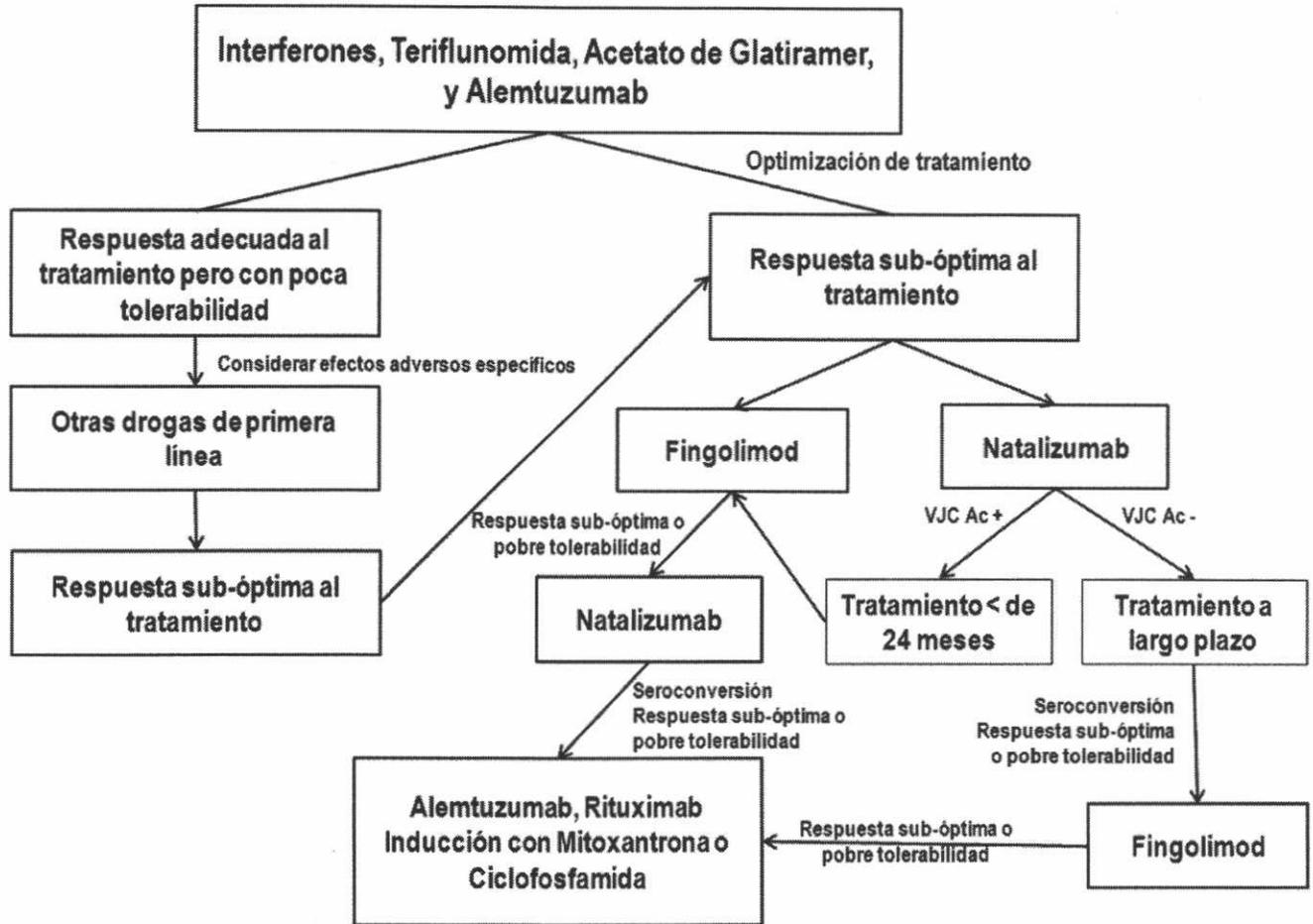
8.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.

Todo paciente con diagnóstico de EM o con sospecha debe ser referido a un establecimiento de III o IV nivel para realización de pruebas diagnósticas, y luego en caso de confirmación inicio de terapia modificadora de enfermedad.



<p>APROBADO: Fecha : / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha : / /</p>
----------------------------------	---	----------------------------------

8.7. FLUXOGRAMA.



Tomado y modificado de Correale y col.



<p>APROBADO: Fecha : / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha : / /</p>
----------------------------------	---	----------------------------------

I. TAGLE L.

IX. ANEXOS.

FORMATO GUÍA PARA ATENCIÓN CLÍNICA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Nombres y Apellidos:	
Edad:	
Sexo:	
Raza:	
Grado de Instrucción (Nº de años):	
Lugar de procedencia:	
Ocupación:	
Dominancia:	
Dirección :	
Nº de teléfono:	
Persona Responsable:	

ANTECEDENTES:

Personales:	Diabetes Mellitus:		
	HTA:		
	Dislipidemia:		
	TEC:		
	Enfermedad cerebro vascular	Infarto	
		Hemorragia	
		No sabe	
	Crisis Epilépticas:		
	Depresión:		
	Tuberculosis :		
	Hospitalizaciones:		
	Cirugías:		
	Alergias :		
	Hábitos nocivos:	Alcohol	
		Tabaco	
Cafeína			
Drogas			
Familiares:	Esposo (a):		
	Padre:		
	Madre:		
	Hermanos:		
	Otros familiares:		

II.- ENFERMEDAD ACTUAL

Inicio:		
Curso:		
Tiempo de enfermedad:		
Síntomas :	Primer síntoma	
	Disminución de agudeza visual	Ojo derecho Leve Moderado Severo Ojo izquierdo Ambos Recuperación espontánea

APROBADO:	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha: / /	Fecha: / /	Fecha: / /

G. VARGAS



I. TAGLE L.



Escotoma	Ojo derecho Ojo izquierdo Ambos
Dolor ocular	Ojo derecho Leve Moderado Severo Ojo izquierdo Ambos Con los movimientos oculares Recuperación espontánea
Dificultad para percibir colores	
Visión doble	
Fotopsias	
Inestabilidad para la marcha	
Vértigo	
Dificultad para coger objetos	
Falta de fuerza	Extremidades Facial
Parestesias y adormecimientos	
Estreñimiento	
Retención urinaria	
Disfunción sexual	
Dolor	
Sensación de dureza en extremidades	
Fatiga	
Sensibilidad al calor	
Trastorno cognitivo	Amnesia
	Afasia
	Desorientación
	Apraxia
	Agnosia
Trastorno Psiquiátricos:	Alteraciones de funciones ejecutivas
	Atención
	Alucinaciones visuales:
	Alucinaciones auditivas
Trastornos emocionales Problemas de sueño:	Delusiones
	Vagabundeo
	Apatía
	Euforia
	Depresión
	Ansiedad
	Insomnio de inicio



A. CARRASCO



P. MAZZEITI S



G. VARGAS



I. TAGLE L.

APROBADO
Fecha : / /

ULTIMA MODIFICACIÓN
Fecha : / /

VIGENCIA:
Fecha : / /

	Trastornos paroxísticos	Insomnio: despertar precoz	
		Insomnio: despertares frecuentes	
		Crisis epilépticas	
		Neuralgia del Trigémino	
		Espasmos tónicos	
		Disartria	
		Ataxia	
	Síntomas sensitivos	Dolor	
		Parestesias	
	Disfunción de vejiga		
Disfunción sexual			
Disfunción cerebelosa			
Otros:			

EXAMEN FISICO:

GENERAL:

REGIONAL

NEUROLÓGICO:

CABEZA Y CUELLO
RESPIRATORIO
CARDIOVASCULAR
ABDOMEN
GENITO-URINARIO
ESTADO DE CONCIENCIA
FACIE
FUERZA MUSCULAR
TONO MUSCULAR
TROFICO
SENSIBILIDAD
REFLEJOS
OSTEOTENDINOSOS
REFLEJOS PATOLOGICOS
COORDINACION Y MARCHA

NERVIOS CRANEALES

FUNCIONES COGNITIVAS:

I
II
III, IV,VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
Orientación
Atención
Lenguaje



A. CARRASCO



G. VARGAS



P. MAZZETTI



I. TAGLE L.

APROBADO
Fecha :

ULTIMA MODIFICACIÓN
Fecha : / /

VIGENCIA:
Fecha : / /

		Memoria	
		Funciones ejecutivas	
		Velocidad de procesamiento de información	
		Praxia	
		Gnosia	

EXÁMENES AUXILIARES SOLICITADOS O QUE TRAE EL PACIENTE

Hemograma	
Glucosa – urea y creatinina	
Perfil hepático:	
Perfil lipídico:	
HIV	
VDRL/RPR	
Electrolitos + calcio	
Dosaje de vitamina B12	
Dosaje de ácido fólico	
TSH y T4 libre	
Dosaje de 25 hidroxivitamina D	
Inmunoglobulina G sérica	
ANA	
ANCAc	
ANCAp	
Examen de orina	
Estudios de LCR	
EEG	
Potenciales evocados visuales	
Potenciales evocados somatosensoriales	
Potenciales evocados auditivos	
Otros exámenes	

NEUROIMÁGENES SOLICITADAS O QUE TRAE EL PACIENTE

Tomografía cerebral	
Resonancia Magnética cerebral protocolo desmielinizante	
Resonancia Magnética de médula protocolo desmielinizante	
Resonancia magnética de órbitas protocolo desmielinizante	
Tomografía de coherencia óptica	

INTERCONSULTAS

I/C a neuropsicológica	
I/C a neuro-oftalmología.	
I/C a otorrinolaringología.	
I/C a Odontología.	
I/C a Medicina Física y Rehabilitación.	
Otras interconsultas	

APROBADO: Fecha: / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha: / /
-------------------------	-----------------------------------	-------------------------

G. VARGAS



I. TAGLE

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA			
Esclerosis Múltiple	Formas recurrentes	CIE-10:	Marcar según corresponda
	Formas Progresivas	CIE-10:	
Desorden del espectro de la NMO		CIE-10:	
Neuritis óptica	Típica	CIE-10:	
	Atípica	CIE-10:	
Síndrome Radiológico aislado		CIE-10:	
Síndrome Clínico Aislado		CIE-10:	
Lupus Eritematoso sistémico		CIE-10:	
Enf. De Bechet		CIE-10:	
Enf. De Sjogren		CIE-10:	
Encefalomielitis diseminada aguda		CIE-10:	
Mielitis longitudinalmente extensa		CIE-10:	
Otras enfermedades desmielinizantes		CIE-10:	

Se explica a la persona afectada y sus familiares las características de la enfermedad, las posibilidades de tratamiento y los posibles efectos adversos.


 P. MAZZETTI S



APROBADO: Fecha : / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
---------------------------------	--	---------------------------------

I. TAGLE L.

ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE LA DISCAPACIDAD DE KURTZE

1.- Función Piramidal:

0. Normal.
1. Signos anormales sin discapacidad.
2. Discapacidad mínima.
3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave.
4. Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplejía.
5. Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia marcada.
6. Tetraplejía.
- V. Desconocida.

2.- Función Cerebelosa:

0. Normal.
 1. Signos anormales sin discapacidad.
 2. Ataxia leve.
 3. Ataxia moderada del tronco o las extremidades.
 4. Ataxia grave de todas las extremidades.
 5. Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
 - V. Desconocida.
- X. Se añade a cada cifra cuando la presencia de debilidad (función piramidal de grado 3 o mayor) dificulta el examen.

3.- Función del tronco cerebral:

0. Normal.
1. Presencia de signos.
2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve.
3. Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales.
4. Disartria marcada u otra discapacidad significativa.
5. Discapacidad para deglutir o hablar.
- V. Desconocida.

4.- Función Sensitiva:

0. Normal.
1. Disminución de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades.
2. Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en 1 ó 2 extremidades o disminución de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4 extremidades.
3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades.
4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil o dolorosa, o pérdida de la propiocepción, sola o asociada, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades.
5. Pérdida de la sensibilidad en 1 ó 2 extremidades como característica predominante o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.
6. Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza como característica predominante.
- V. Desconocida.

5.- Función visual:

0. Normal.
1. Escotoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30.



APROBADO: Fecha: / /	ÚLTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha: / /
-------------------------	-----------------------------------	-------------------------

2. Escotoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30-20/59 en el ojo peor.
 3. Escotoma de gran tamaño en el ojo, peor, ó disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
 4. Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 3 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor.
 5. Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor.
 6. Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor.
- V. Desconocida.
X. Se añade a los grados 0-6 cuando existe palidez temporal.

6.- Función Intestinal y vesical:

0. Normal.
1. Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve.
2. Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente.
3. Incontinencia urinaria frecuente.
4. Necesidad de sondaje prácticamente constante.
5. Pérdida de la función vesical.
6. Pérdida de la función vesical e intestinal.
- V. Desconocida.

7.- Función Cerebral:

0. Normal.
1. Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDSS).
2. Deterioro leve de la actividad mental.
3. Deterioro moderado de la actividad mental.
4. Deterioro marcado de la actividad mental (síndrome cerebral crónico moderado).
5. Demencia o síndrome cerebral crónico grave o incompetente.
- V. Desconocida.

8.- Otras Funciones:

0. Ninguna.
1. Cualquier otro signo neurológico atribuible a la EM (especifíquese).
- V. Desconocida.

0: Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales [SF]; se acepta función cerebral de grado 1).

1,0: Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).

1,5: Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).

2,0: Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).

2,5: Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).

3,0: Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.

3,5: Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).

4,0: Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que excedan los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.

4,5: Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una



<p>APROBADO: Fecha : / /</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha : / /</p>	<p>VIGENCIA: Fecha : / /</p>
----------------------------------	--	----------------------------------

A. CARRASCO

G. VARGAS

I. TAGLE L.

discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.

5,0: Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual. Equivalente a un 5 en un sólo SF y 0 ó 1 en el resto, o una combinación que supere las especificaciones del punto 4.0.

5,5: Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).

6,0: Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).

6,5: Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).

7,0: Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivalente a combinaciones de más de un grado 4+ en los SF y, muy raramente, a un grado 5 de la función piramidal únicamente).

7,5: Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivalente a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF).

8,0: Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivalente a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).

8,5: Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivalente a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).

9,0: Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivalente a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas).

9,5: Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivalente a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas).

10: Muerte debida a EM.



<p>APROBADO:</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN</p>	<p>VIGENCIA:</p>
<p>Fecha : / /</p>	<p>Fecha: / /</p>	<p>Fecha : / /</p>

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
2. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-21.
3. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses L Belbasis - 2015
4. Sodium Chloride Drives Autoimmune Disease by the Induction of Pathogenic Th17 Cells.
5. Association of the HLA region with multiple sclerosis as confirmed by a genome screen using >10,000 SNPs on DNA chips.
6. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis.
7. Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A., & Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*, 4(5), 281-288.:
8. Jose Biller. *Practical Neurology. Multiple Sclerosis.* Chapter 40. Pag.543-57.
9. Vizcarra ED, KawanoCJ, Castañeda BC, Chereque GA, Tipismana BM, Bernabé OA, Juárez BA. Prevalencia de Esclerosis Múltiple en Lima – Perú. *RevMedHered* 2009;20:146-150.
10. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space geographic clues to cause. *J Neurovirol* 2000; 6 (S2):S134–40.
11. Kurtzke J. MS epidemiology worldwide. One review of current status. *Acta NeurolScand* 1997; 161: 23-33.
12. Trelles L, Castro C, Díaz A, et al. La esclerosis en placas en el Perú. ¿Es más común de lo que se pensaba? *RevNeuro-Psiq* 1999; 62: 14-9.
13. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbaran M. Descripción clínico epidemiológica de una serie de pacientes. *Rev Neurol* 2005; 41(10):591-5.
14. Bruce A. C. Cree. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum*.
15. Cristiano, Arcega R, Correale J, Gabbay AA, Lander-Delgado R, Macías-Islas MA, Palacios E, Patrucco L, Rivera-Olmos, Soto A Recomendaciones para la optimización del tratamiento de la esclerosis múltiple en Latinoamérica. *RevNeurol* 2007; 44: 494-8.



APROBADO: Fecha :	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
-----------------------------	--	---------------------------------

G. VARGAS

I. TAGLE L.

16. Rivera VM. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. Revista Española de Esclerosis Múltiple. 2008;1:17-22.
17. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, Alvarenga RM, Tenenbaum S; En Representación Del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica Lactrims. LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants. Rev Neurol. 2012 Dec 16;55(12):737-48 Camilo Díaz. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. Multiple Sclerosis and Related Disorders (2013) 2, 80–89.
18. Rui Lin, JacCharlesworth, Ingrid van der Mei, Bruce V Taylor. The genetics of multiple sclerosis. Practical Neurology 2012;12:279–288.
19. Esposito F, De Jager PL. Uncovering the genetics of multiple sclerosis. Continuum Lifelong Learning Neurology 2010;16: 147–65.
20. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. The New England Journal of Medicine 2007;357:851–62.
21. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2002 Jul;104(3):182-91.
22. Allan H. Ropper, Martin A. Samuels. Adams y Víctor. Principios de neurología. Novena edición. 2009.
23. Chen JJ, Carletti F, Young V, Mckean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. Clin Radiol. 2016 Sep;71(9):815-27.
24. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.

He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews 2016;3: CD009882.

20. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):247-56.



APROBADO: A. CARRASCO	ULTIMA MODIFICACIÓN	VIGENCIA:
Fecha: / /	Fecha: / /	Fecha: / /

I. TAGLE L.

27. 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. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.
28. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010;362:402-15.
29. Ayzenberg I, Hoepner R, Kleiter I. Fingolimod for multiple sclerosis and emerging indications: appropriate patient selection, safety precautions, and special considerations. *Therapeutics and clinical risk management* 2016;12:261-72.
30. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010;362:387-401.
31. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moidola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. Epub 2009 Oct 6. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11.
32. Martinelli Boneschi F1, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):349-55.
33. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M; FORTE Study Group. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):75-82.
34. McGraw CA, Lublin FD. Interferon beta and glatiramer acetate therapy. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2013;10:2-18
35. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology*. 2007 Jun 12;68(24 Suppl 4):S8-11.
36. Ratchford JN, Calabresi PA. The diagnosis of MS: white spots and red flags. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1071-2.
37. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):548-52.
38. Handel AE¹, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.
39. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in Patient



<p>APROBADO</p>	<p>ULTIMA MODIFICACIÓN</p>	<p>VIGENCIA:</p>
<p>Fecha: / /</p>	<p>Fecha: / /</p>	<p>Fecha: / /</p>

G. VARGAS

with Primary Progressive Multiple Sclerosis. Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Control Multicenter Trial. Ann Neurol 2009;66: 460-471.

40. Montalvan X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med



A. CARRASCO



G. VARGAS



P. MAZZETTI S



I. TAGLE L.

APROBADO: Fecha : / /	ULTIMA MODIFICACIÓN Fecha: / /	VIGENCIA: Fecha : / /
---------------------------------	--	---------------------------------