

GPC

Guía de práctica
clínica sobre la
atención a las
personas con
esclerosis múltiple

Versión completa

AIAQS GPC 01/2012

Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple

Versión completa

La Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) es una empresa pública, sin ánimo de lucro, del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya y adscrita al CatSalut, que fue creada en junio de 2010. Su misión es generar conocimiento relevante para contribuir a la mejora de la calidad, seguridad y sostenibilidad del sistema de salud, facilitando la toma de decisiones a los ciudadanos, profesionales, gestores y planificadores, a través de los ámbitos de actuación y organización de la integración de los sistemas y tecnologías de la información y las comunicaciones, y la evaluación de las tecnologías, la investigación y la calidad en el ámbito de la salud. La AIAQS es miembro fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), miembro corporativo de la Health Technology Assessment International (HTAi), miembro de la Guidelines International Network (G-I-N), miembro del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y grupo de Investigación en Evaluación de Servicios y Resultados de Salud reconocido por la Generalitat de Catalunya.

«Esta guía de práctica clínica es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria.
No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario»

Financiación

La mayor parte de la financiación procede de una ayuda que ha recibido FEM/Cemcat (entidad sin fines lucrativos) de la empresa farmacéutica Novartis®, que ésta ha destinado al patrocinio de la guía.

Esta guía es independiente de la entidad financiadora que no ha participado en ninguna de las etapas de desarrollo de la misma.

Se recomienda que esta guía sea citada de la siguiente manera: Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Las personas interesadas en este documento pueden dirigirse a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | directio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

© Del Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple

© Generalitat de Catalunya. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

1ª edición: Barcelona, noviembre 2012

Diseño: AIAQS

Depósito legal: B. 32491-2012

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple

María Jesús Arévalo Navinés

Neuropsicóloga, UNeR, UNiC, Cemcat (Unitat de Neurorehabilitació de l'Hospital de Dia de la Fundació Esclerosi Múltiple, Unitat de Neuroimmunologia Clínica, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya), Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, en representació de la Societat Catalana de Neuropsicologia (SCNPS) (Barcelona).

Anna Aymamí Soler

Médica de familia y especialista en neurología, en representació de semFYC, EAP Molins de Rei (Cap La Granja) (Barcelona).

Jordi Batlle Nadal

Neurólogo, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla (Tarragona).

Inmaculada Bonaventura Ibars

Neuróloga, Hospital Mútua de Terrassa (Barcelona).

Inmaculada Bori de Fortuny

Neurorehabilitadora, en representació de la Sociedad de Rehabilitación de Daño Cerebral (SERDACE), Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Luis Brieva Ruiz

Neurólogo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida).

Enric Bufill Soler

Neurólogo, Consorci Hospitalari de Vic (Barcelona).

Antonio Cano Orgaz

Neurólogo, Hospital de Mataró (Barcelona).

Olga Carmona Codina

Neuróloga, Fundació Salut Empordà, Figueres (Girona).

Bonaventura Casanova Estruch

Neurólogo, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).

Manuel Comabella López

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Juan José Conill Ramon

Neurofisiólogo clínico, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, en representació de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica (SENFC) (Barcelona).

Antonio Escartín Siquier

Neurólogo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona (Barcelona).

Maria-Dolors Estrada Sabadell

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública, Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) (Barcelona).

Mireia Espallargues Carreras

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública, AIAQS (Barcelona).

Anna Feliu Ribera

Farmacéutica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Íngrid Galán Cartañá,

Neuróloga, UNeR, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Jordi Gich Fullà

Neuropsicòlego, UNIEM (Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona).

Rosalía Horno Ocaña

Enfermera, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, en representació de la SEDENE (Barcelona).

Miguel Marco Igual

Neurólogo, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona).

Sergio Martínez Yélamos

Neurólogo, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Xavier Montalban Gairín

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Elvira Munteis Olivas

Neuróloga, Hospital del Mar (Barcelona).

Carlos Nos Llopis

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Institut de Recerca, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Susana Otero Romero

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública, UNiC, Cemcat y Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Ana María Quiles Granado

Radióloga, Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona).

Lluís Ramió Torrentà

Neurólogo, UNIEM (Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, en representació de la Societat Catalana de Neurologia (SCN) (Girona).

Cristina Ramo Tello

Neuróloga, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en representació de la Sociedad Española de Neurología (SEN), Badalona (Barcelona).

Jordi Río Izquierdo

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Àlex Rovira Cañellas

Radiólogo, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, en representació de la Sociedad Española de Neurorradiología (SENR) (Barcelona).

Albert Saiz Hinarejos

Neurólogo, Hospital Clínic i Provincial (Barcelona).

Samuel Sánchez Pous

Enfermero y fisioterapeuta, UNeR, Cemcat, Hospital de Día de Esclerosis Múltiple (Barcelona).

Sandra Sánchez Vergés

Psicóloga clínica y de la salud, Asociación de Esclerosis Múltiple del Baix Llobregat (Barcelona).

Carmen Santoyo Medina

Fisioterapeuta, UNeR, Cemcat, Hospital de Día de Esclerosis Múltiple (Barcelona).

Jaume Sastre Garriga

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Rosa Terré Boliart

Médica rehabilitadora, Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitación en representación de la Sociedad Española de Neurorehabilitación (SENRehab), Badalona (Barcelona).

Mar Tintoré Subirana

Neuróloga, UNiC, CEMCat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Coordinación

Líder clínico: **Xavier Montalban Gairín**

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Coordinación clínica: **Jaume Sastre-Garriga**

Neurólogo, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Coordinación de los grupos del equipo clínico:

Grupo diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple: **Mar Tintoré Subirana**

Neuróloga, UNiC, Cemcat, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Grupo de tratamiento modificador de la enfermedad: **Albert Saiz Hinarejos**

Neurólogo, Hospital Clínic i Provincial (Barcelona).

Grupo de tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador: **Lluís Ramió Torrentà**

Neurólogo, UNiEM, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, en representación de la Societat Catalana de Neurologia (SCN) (Girona).

Coordinación técnica: **Maria-Dolors Estrada Sabadell**

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública, CIBER de epidemiología y salud pública (CIBERESP), AIAQS (Barcelona).

Enlace clínico-técnico: **Susana Otero Romero**

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública. UNiC, Cemcat y Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron (Barcelona).

Secretaría técnica: **Dolors Benítez Solís**

Técnica de soporte a la investigación, AIAQS (Barcelona).

Supervisión técnica: **Mireia Espallargues Carreras**

Médica especialista en medicina preventiva y salud pública, CIBERESP, AIAQS (Barcelona).

Apoyo administrativo: **Júlia López Valero**

Administrativa, AIAQS (Barcelona).

Colaboración experta

Consejo asesor

Txomin Arbizu Urdiain

Neurólogo, Hospital Universitari de Bellvitge, en representación de la SCN, Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Rafael Arroyo González

Neurólogo, Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid).

Joaquín Barraquer Moner

Oftalmólogo, Centro de Oftalmología Barraquer, en representación de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) (Barcelona).

Montserrat Bernabeu Guitart

Rehabilitadora y medicina física, Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitación, en representación de la SENRehab, Badalona (Barcelona).

Beatriz Brea Álvarez

Radióloga, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, en representación de la SENR, Majadahonda (Madrid).

Pedro Carrascal Rueda

Director, Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM), en representación de la FELEM (Madrid).

Rosa María Estrany Llorens

Presidenta, Fundació Esclerosi Múltiple (FEM) en representación de la FEM (Barcelona).

Óscar Fernández Fernández

Neurólogo, Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga).

Maite Garolera Freixa

Neuropsicóloga, Consorci Sanitari de Terrassa, en representación de la SCNPS (Barcelona).

Juan Moliner Ibáñez,

Neurofisiólogo clínico, Hospital Universitario Dr. Peset, en representación de la SENFC (Valencia).

M^a Dolores Navarro Rubio

Médica preventivista y salud pública, Fundació Josep Laporte, en representación del Fòrum Català de Pacients (Barcelona).

Jorge Nogales-Gaete

Neurólogo clínico, Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Barros, Luco, Servicio de Salud Metropolitano Sur y Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, en representación de *Latin-American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (LACTRIMS), San Miguel, Santiago (Chile).

Celia Oreja Guevara

Neuróloga, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación San Carlos (IdISSC), en representación de la SEN (Madrid).

Antonio Portolés Pérez

Farmacólogo clínico, Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

Silvia Reverté Villaroya

Enfermera, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, en representación de la SEDENE (Barcelona).

Montserrat Rodó Cobo

Enfermera, en representación del Pla director sociosanitari, Departament de Salut (Barcelona).

Salvador Tranche Iparraguirre

Médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud El Cristo, en representación de la semFYC (Oviedo).

Documentación

Marta Millaret Senpau

Documentalista, AIAQS (Barcelona).

Antoni Parada Martínez

Documentalista, AIAQS (Barcelona).

Investigación cualitativa

Michael Herdman

Filósofo, Insight Consulting & Research (Barcelona).

M^a Dolores Rodríguez Arjona

Socióloga (Barcelona).

Síntesis crítica de la evidencia

Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona).

Revisión externa

José Carlos Álvarez-Cermeño

Neurólogo, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Cristina Auger Acosta

Radióloga, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, en representación de la SENR (Barcelona).

Julián Benito-León

Neurólogo, Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid).

M^a Carmen Calles Hernández

Neuróloga, Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca).

Claudia Cárcamo Rodríguez

Neuróloga, Pontificia Universidad Católica de Chile, en representación de LACTRIMS, Santiago (Chile).

Gisela Carrés González

Psicóloga, coordinadora de los Hospitales de Día de la Fundació Esclerosi Múltiple, en representación de la FEM (Barcelona).

Jorge Correale

Neurólogo, Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI, Buenos Aires (Argentina).

Javier Elizalde Montagut

Oftalmólogo, Centro de Oftalmología Barraquer, en representación de la SEO (Barcelona).

Dionisio Fernández Uría

Neurólogo, Hospital de Cabueñes, Gijón (Asturias).

Laura Fernández Maldonado

Documentalista especializada en salud, Fundació Josep Laporte, Fòrum Català de Pacients, en representación del Fòrum Català de Pacients (Barcelona).

Sandra Fernández Villota

Responsable de comunicación y coordinación de las organizaciones de personas con esclerosis múltiple miembros de la FELEM, en representación de la FELEM (Madrid).

José de Jesús Flores Rivera

Neurólogo, enfermedades desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Tlalpan (México).

Miguel García Martínez

Enfermero, Hospital Universitario 12 de Octubre, en representación de la SEDENE (Madrid).

Juan Antonio García Merino

Neurólogo, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid).

Marta González Touya

Médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Hospital Medina del Campo, Medina del Campo, en representación de la semFYC (Valladolid).

Guillermo Izquierdo Ayuso

Neurólogo, Hospital Universitario Virgen de la Macarena (Sevilla).

M^a Carmen Márquez Rebollo

Enfermera, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, en representación de la SEDENE, El Palmar (Murcia).

Gisela Martín Ozaeta

Neuróloga, Hospital Verge de la Cinta, Tortosa (Tarragona).

José E. Meca Lallana

Neurólogo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Esther Moral Torres

Neuróloga, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, San Joan Despí (Barcelona).

Enrique Noe Sebastián

Neurólogo, director de investigación, Servicio de Neurorrehabilitación. Hospital Nisa Valencia al Mar y Sevilla-Aljarafe, en representación de la SENRehab (Valencia).

Carlos Luis Oehninger Gatti

Neurólogo, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Montevideo (Uruguay).

Javier Olascoaga Urtaza

Neurólogo, Hospital Donostia Osakidetza, San Sebastián (Guipúzcoa).

Inmaculada Pericot Nierga

Neuróloga, Hospital Santa Caterina, Salt (Girona).

Joana Porcel Carbonell

Neuropsicóloga, Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental, en representación de la SCNPS (Barcelona).

José M^a Prieto González

Neurólogo, Hospital Clínico Universitario (Santiago de Compostela).

Ignacio Regidor Bailly-Bailliere

Neurólogo y neurofisiólogo clínico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, en representación de la SENFC (Madrid).

Víctor M. Rivera Olmos

Neurólogo, Baylor College of Medicine, Houston, Texas (EEUU).

Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarranz

Neurólogo, Hospital de Basurto (Bilbao).

Nieves Téllez Lara

Neuróloga, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid).

Pablo Villoslada Díaz

Neurólogo, IDIBAPS – Hospital Clínic i Provincial, en representación de la SEN (Barcelona).

Agradecimientos

El grupo de trabajo agradece su participación en la guía a las siguientes personas: Joseph Graells Salvador, responsable de logística del Cemcat, Víctor Bottini, director gerente de Bottini Communication (gabinete de prensa del Cemcat) y Marga Navarro Pérez, directora del Hospital de Día de la FEM.

Declaración de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo y colaboradores (incluye revisores externos) han realizado una declaración de intereses mediante un formulario estándar y ninguno considera que los intereses personales y/o no personales declarados interfieran en su participación en la guía (véase el anexo 1).

Índice

Presentación	15
PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES	
Preguntas para responder	19
Recomendaciones de la Guía	23
DESARROLLO DE LA GUÍA	
1. Introducción	39
2. Alcance y objetivos	41
3. Metodología	43
3.1. Elaboración de la guía	43
3.1.1. Constitución del grupo de trabajo de la guía y colaboradores	43
3.1.2. Definición del alcance y objetivos de la guía	44
3.1.3. Formulación de las preguntas	44
3.1.4. Búsqueda y selección de la evidencia científica	45
3.1.5. Evaluación y síntesis de la evidencia científica	46
3.1.6. Formulación de las recomendaciones de la guía	48
3.1.7. Implicación de los pacientes, familiares y cuidadores en la elaboración de la guía	49
3.1.8. Revisión externa de la guía	50
3.1.9. Actualización de la guía	50
3.2. Estructura de la guía	50
LA GUÍA	
4. Diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple	55
4.1. Manejo del paciente con sospecha de esclerosis múltiple	55
4.1.1. Realización de analítica	56
4.1.2. Resonancia magnética	61
4.1.3. Análisis del líquido cefalorraquídeo	67
4.1.4. Potenciales evocados	70
4.2. Comunicación del diagnóstico de esclerosis múltiple	72
4.3. Vacunación en pacientes con esclerosis múltiple	76
5. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad	83
5.1. Tratamiento en pacientes con un síndrome clínico aislado	83

5.1.1. Interferón beta	83
5.1.2. Acetato de glatirámero	87
5.2. Tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple confirmada	88
5.2.1. Interferón beta	88
5.2.2. Acetato de glatirámero	101
5.2.3. Natalizumab	108
5.2.4. Fingolimod	112
5.2.5. Mitoxantrona	116
5.2.6. Metotrexato	122
5.2.7. Azatioprina	124
5.2.8. Ciclofosfamida	128
5.2.9. Trasplante de células hematopoyéticas	131
5.3. Tratamiento en niños con esclerosis múltiple confirmada	136
5.3.1. Interferón beta y acetato de glatirámero	136
5.3.2. Natalizumab	139
5.3.3. Mitoxantrona	140
5.3.4. Ciclofosfamida	140
5.4. Fallo terapéutico	144
5.5. Suspensión del tratamiento	150
5.5.1. Interferón beta	151
5.5.2. Acetato de glatirámero	151
5.5.3. Natalizumab	152
5.6. Deseo gestacional, embarazo y lactancia	157
5.6.1. Esclerosis múltiple y embarazo	157
5.6.2. Esclerosis múltiple y lactancia	158
5.6.3. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia	159
6. Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador	163
6.1. Tratamiento del brote	163
6.1.1. Tratamiento con corticosteroides	164
6.1.2. Tratamiento rehabilitador multidisciplinar	168
6.1.3. Plasmaféresis	170
6.1.4. Inmunoglobulina G intravenosa	171
6.2. Fatiga	173
6.2.1. Amantadina	173

6.2.2. Modafinilo	175
6.2.3. Pemolina	177
6.2.4. Metilfenidato	179
6.2.5. Estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía	180
6.3. Afectación motora: espasticidad	182
6.3.1. Baclofeno oral	182
6.3.2. Tizanidina	182
6.3.3. Diazepam	183
6.3.4. Gabapentina	185
6.3.5. Cannabinoides / nabiximols	186
6.3.6. Baclofeno intratecal	190
6.3.7. Toxina botulínica A	192
6.3.8. Fisioterapia	193
6.4. Afectación motora: capacidad de marcha	195
6.4.1. Aminopiridinas / dalfampridina	195
6.5. Dolor neuropático	197
6.5.1. Gabapentina	198
6.5.2. Carbamacepina	199
6.5.3. Amitriptilina	200
6.5.4. Pregabalina	201
6.6. Deficit cognitivo	202
6.6.1. Donepezilo	203
6.6.2. Interferón beta	204
6.6.3. Acetato de glatirámero	206
6.6.4. Rivastigmina	207
6.6.5. Memantina	208
6.6.6. Rehabilitación cognitiva	210
6.7. Disfunción vesical	211
6.7.1. Oxibutinina	212
6.7.2. Tolterodina	213
6.7.3. Desmopresina	214
6.7.4. Tratamiento rehabilitador	215
6.7.5. Cateterismo vesical intermitente	217
6.8. Calidad de vida relacionada con la salud	219
6.8.1. Tratamiento rehabilitador multidisciplinar	219

ALGORITMOS

7. Estrategias diagnósticas y terapéuticas sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple	223
--	-----

IMPLEMENTACIÓN E INVESTIGACIÓN

8. Difusión e implementación	249
9. Líneas de investigación	253

ANEXOS

Anexo 1. Declaración de intereses	259
Anexo 2. Información para pacientes, familiares y cuidadores	269
Anexo 3. Guías y documentos de consenso consultados	285

TERMINOLOGÍA

Glosario metodológico	289
Abreviaturas	299

BIBLIOGRAFÍA	303
---------------------------	-----

Presentación

La esclerosis múltiple es una enfermedad compleja que requiere un abordaje multidisciplinar y cuyo conocimiento está en continua evolución, con novedades diagnósticas y terapéuticas en los últimos años. Estos avances exigen que los profesionales de la salud estén al día en todo aquello que ha demostrado ser seguro y beneficioso para el paciente.

En este contexto, el Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya, centro de alta especialización creado como fruto de un convenio entre la Fundación Esclerosis Múltiple y la Generalitat de Catalunya, promovió la elaboración por parte de la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut, empresa pública del Departament de Salut de Catalunya adscrita al Servei Català de la Salut, de una *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*. Se trata de un proyecto desarrollado siguiendo las pautas metodológicas del Programa de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, con una amplia participación de profesionales expertos en el manejo de la enfermedad, asociaciones de pacientes y sociedades científicas de ámbito nacional e internacional.

En la guía se encuentran respuestas a muchas de las preguntas que se plantean en el día a día de la asistencia a pacientes con esclerosis múltiple. Las recomendaciones para cada una de las preguntas están basadas en el conocimiento científico más actual y en las aportaciones razonadas y consensuadas con los clínicos expertos en la enfermedad. Dichas recomendaciones han sido formuladas teniendo en cuenta la calidad de la evidencia científica y el balance beneficio-riesgo de la intervención considerada. Siempre que se ha considerado relevante y se disponía de información, se han tenido en cuenta también las circunstancias específicas del contexto de aplicación de la recomendación, como son los valores y preferencias de los pacientes/cuidadores y los costes o utilización de recursos.

Esta guía constituye la primera de estas características en nuestro medio y es una herramienta clave para la mejora en la toma de decisiones sobre la asistencia más apropiada, contribuyendo así a una atención de mayor calidad a las personas con esclerosis múltiple y a sus familias.

Joan Escarrabill Sanglas

Director de Evaluación

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Preguntas y Recomendaciones

Preguntas para responder

La guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple da respuesta a las siguientes preguntas:

Diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple

Manejo del paciente con sospecha de EM

1. En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de una analítica permite descartar otros diagnósticos que puedan confundirse con la EM?
2. En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de pruebas complementarias permite confirmar el diagnóstico de EM (según criterios de McDonald 2010)?

Comunicación del diagnóstico de EM

3. ¿La forma de comunicación del diagnóstico y el perfil de afrontamiento del paciente condicionan el impacto del diagnóstico?

Vacunación en pacientes con EM

4. En pacientes con sospecha de EM o EM confirmada, ¿la administración de vacunas aumenta el riesgo de exacerbaciones?

Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

Tratamiento en pacientes con un síndrome clínico aislado

5. En pacientes con un síndrome clínico aislado, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Tratamiento en pacientes con EM confirmada

6. En pacientes con EM confirmada, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Tratamiento en niños con EM confirmada

7. En población pediátrica con EM, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Fallo terapéutico

8. En pacientes con EM que reciben tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad, ¿qué marcadores predicen una mala respuesta al tratamiento?

Suspensión del tratamiento

9. En pacientes con EM en remisión clínico-radiológica con tratamiento modificador del curso de la enfermedad, ¿está indicada la suspensión del tratamiento?

Deseo gestacional, embarazo y lactancia

10. ¿Cuál es la conducta terapéutica en la EM ante el deseo gestacional, embarazo y lactancia?

Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador

Tratamiento del brote

11. Ante un brote, ¿el tratamiento con corticosteroides permite un mejor control de los síntomas?

12. Ante un brote, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinar mejora el control de los síntomas?

13. Ante un brote, ¿el tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina G intravenosa permite el control de los síntomas?

Fatiga

14. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico o el rehabilitador mejoran la fatiga?

Afectación motora: espasticidad y capacidad de marcha

15. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico o el rehabilitador mejoran la espasticidad?

16. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora la capacidad de marcha?

Dolor neuropático

17. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora el dolor neuropático?

Déficit cognitivo

18. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico o el rehabilitador mejoran el déficit cognitivo?

Disfunción vesical

19. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico o el rehabilitador mejoran la disfunción vesical?

Calidad de vida relacionada con la salud alterada

20. En pacientes con EM, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinario mejora la calidad de vida relacionada con la salud?

Recomendaciones de la Guía

El grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple ha formulado las siguientes recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas.

Las recomendaciones de la guía de práctica clínica se clasifican en:

- Fuerte (a favor: «Recomendamos hacer» y en contra: «Recomendamos no hacer»).
- Débil (a favor: «Sugerimos hacer» y en contra: «Sugerimos no hacer»).
- √ (pautas de buena práctica basadas en la experiencia clínica).

Para más detalle véase el apartado de metodología.

Diagnóstico e historia natural de la EM

Manejo del paciente con sospecha de EM

Realización de analítica

√

En pacientes con sospecha de EM y en función de la presentación clínica y el contexto epidemiológico del paciente, se recomienda valorar la determinación de anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti-Ro y anti-La, así como serología frente a sífilis, VIH, *Borrelia burgdorferi* y/o determinaciones de vitamina B12.

Resonancia magnética

Fuerte

En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una RM cerebral para confirmar el diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010. Los criterios diagnósticos deben aplicarse únicamente cuando las lesiones identificadas en la RM sean las características de la EM. Véase la tabla 1 del capítulo 7.

Fuerte

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante en que la RM cerebral muestre lesiones características de EM, se recomienda la administración de contraste para demostrar diseminación en espacio y en tiempo confirmatoria del diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010.

√	El estudio de la RM se ampliará a la médula cuando haya sospecha clínica de afectación medular y/o cuando los hallazgos de la RM cerebral no sean concluyentes.
√	Las técnicas de RM no convencional no contribuyen al diagnóstico de EM y su utilización no se recomienda en la práctica clínica habitual.
√	La RM de órbita no es necesaria para confirmar el diagnóstico de neuritis óptica, únicamente se recomienda para casos atípicos.
√	En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una RM cerebral para descartar otros diagnósticos alternativos.
√	Es recomendable efectuar los estudios de RM en equipos de alto campo (1,5-3,0 teslas), si bien son aceptables los de campo medio (1,0 teslas).
√	La administración de contrastes que contienen gadolinio debe efectuarse de acuerdo con las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias.
√	Los estudios de RM deben realizarse siguiendo las recomendaciones técnicas establecidas y ser interpretados por profesionales con suficiente conocimiento y experiencia.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

Fuerte	En pacientes con sospecha de EM en brotes, el estudio del líquido cefalorraquídeo no es necesario para la confirmación diagnóstica de EM según los criterios de McDonald 2010.
Fuerte	En pacientes con sospecha de EM primariamente progresiva, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo cuando la RM no cumpla criterios de diseminación en espacio según McDonald 2010.
√	En pacientes con sospecha de EM y manifestaciones clínicas atípicas o radiológicas no diagnósticas, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo que incluya la determinación de bandas oligoclonales y/o la síntesis de inmunoglobulina G.
√	El análisis del líquido cefalorraquídeo debe hacerse siguiendo las indicaciones adaptadas de Freedman et al descritas en la tabla 2 capítulo 7.

Potenciales evocados

Fuerte	El estudio de potenciales evocados no es necesario para la confirmación diagnóstica de EM en brotes según los criterios de McDonald 2010.
√	En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de potenciales evocados si se requiere la confirmación de un evento neurológico no objetivado.

Comunicación del diagnóstico de EM

Débil	Los pacientes con confirmación diagnóstica de EM deben recibir, por parte del profesional sanitario, información inteligible y detallada sobre la enfermedad, adaptada a su situación clínica y a su nivel de alfabetización en salud.
Débil	Se recomienda identificar con el paciente y su entorno familiar aquellos factores que pueden dificultar la asimilación del impacto de la EM, especialmente durante el diagnóstico y las fases posteriores.
✓	Se recomienda hacer una comunicación temprana, del diagnóstico de EM para minimizar la ansiedad asociada a la incertidumbre.
✓	Se recomienda un adecuado acompañamiento del paciente y la familia durante el proceso diagnóstico de la EM.

Vacunación en pacientes con EM

Débil	Cuando estén indicadas las vacunas frente a la gripe, al tétanos o al virus de la hepatitis B, no se deben desaconsejar en pacientes con EM o sospecha de EM por temor al riesgo de brotes tras la vacunación.
✓	Cuando esté indicada, se debe valorar el beneficio-riesgo de la vacunación frente a fiebre amarilla en pacientes con EM.
✓	A los pacientes con EM se les debe informar de la importancia de estar inmunizado correctamente. Véase la tabla 3 del capítulo 7.
✓	En pacientes que van a iniciar tratamiento con fingolimod o con fármacos inmunosupresores se recomienda comprobar el estado serológico frente al virus de la varicela zoster y virus del sarampión y vacunar en caso negativo, esperando un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.

Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

Tratamiento en pacientes con un síndrome clínico aislado

Interferón beta

Fuerte	En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM.
---------------	---

Acetato de glatirámero

Fuerte

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la RM, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM.

Tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple confirmada

Interferón beta

Fuerte

En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para disminuir la frecuencia de brotes.

Débil

En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para enlentecer el aumento de la discapacidad.

Débil

En pacientes con EM secundariamente progresiva y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta 1b o interferón beta 1a subcutáneo para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad medida con la escala EDSS.

Fuerte

En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b).

Acetato de glatirámero

Fuerte

En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para disminuir la frecuencia de brotes.

Débil

En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para enlentecer el aumento de la discapacidad.

Fuerte

En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda el tratamiento con acetato de glatirámero.

Natalizumab

Fuerte

En pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámero, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda tratar con natalizumab para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias.

√	Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab se requieren controles periódicos (clínicos y de RM) para identificar los signos de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, según Fernández et al.
√	Se debe tener en cuenta que el uso de un fármaco inmunosupresor tal como azatioprina, ciclofosfamida, mitoxantrona o metotrexato aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en caso de administrar natalizumab posteriormente.

Fingolimod

Fuerte	En pacientes con EM remitente recurrente que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámico, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda el tratamiento con fingolimod para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias.
√	Debido a la eventual afectación del ritmo cardíaco, tras la administración de la primera dosis de fingolimod se recomienda seguir las pautas de vigilancia establecidas por la Agencia Europea del Medicamento.

Mitoxantrona

Fuerte	Se recomienda tratar con mitoxantrona a los pacientes con EM remitente recurrente agresiva o EM secundariamente progresiva con brotes que no responden al tratamiento médico adecuado y que presenten evidencia de inflamación activa.
√	La mitoxantrona se debe administrar en pacientes con una fracción de eyección ventricular mínima del 50% y se requiere control ecográfico de la función ventricular izquierda durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años.
√	Los pacientes en tratamiento con mitoxantrona deben someterse a controles hematológicos periódicos durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años.

Metotrexato

Débil	En pacientes con EM, NO se recomienda el tratamiento con metotrexato para reducir la actividad inflamatoria y/o enlentecer el aumento de la discapacidad.
--------------	---

Azatioprina

Débil

En pacientes con EM remitente recurrente y determinadas características clínicas (por ejemplo, enfermedad sistémica asociada o espectro neuromielitis óptica), se recomienda valorar el tratamiento con azatioprina.

Ciclofosfamida

Fuerte

En los pacientes con EM progresiva, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida.

Débil

La ciclofosfamida se recomienda como una posible opción terapéutica en pacientes con formas agresivas de EM que no responden al tratamiento médico adecuado, teniendo especialmente en cuenta el balance beneficio-riesgo en pacientes jóvenes.

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Débil

En los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente o esclerosis múltiple secundariamente progresiva que presenten brotes, aumento de la discapacidad y actividad inflamatoria en la RM refractaria al tratamiento médico adecuado, se recomienda valorar la realización de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Tratamiento en niños con esclerosis múltiple confirmada

Débil

En pacientes con EM menores de 18 años, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) y acetato de glatirámico en las mismas indicaciones y dosis que en adultos.

Débil

El natalizumab está contraindicado, según ficha técnica, en pacientes con EM menores de 18 años, pero se podría considerar su uso cuando fallen los inmunomoduladores, en determinadas circunstancias y en las mismas indicaciones y dosis que en adultos.

Fuerte

En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con mitoxantrona.

Débil

En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida.

Fallo terapéutico

Débil	En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en tratamiento con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatirámero, la existencia de actividad clínica (brotes o aumento de la discapacidad) junto con actividad radiológica (lesiones activas) confiere un riesgo de persistencia de actividad clínica. En estos pacientes se recomienda el cambio de tratamiento.
✓	En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en tratamiento con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatirámero, se recomienda valorar la persistencia de actividad clínica y radiológica en los primeros 12 meses de tratamiento y revisar su eficacia periódicamente, según Río et al.

Suspensión del tratamiento

Débil	Se recomienda NO suspender el tratamiento en aquellos pacientes con EM en tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámero en remisión clínico-radiológica y sin efectos adversos relevantes o que limiten la calidad de vida relacionada con la salud.
Fuerte	En pacientes con EM en tratamiento con natalizumab durante más de 2 años con serología positiva para virus JC y antecedentes de terapia previa con fármacos inmunosupresores se recomienda valorar la suspensión de la medicación para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
✓	La retirada de natalizumab hace recomendable la monitorización del riesgo de reactivación de la EM. Se puede valorar el iniciar un fármaco inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatirámero) tras la retirada, incluso en ausencia de un periodo de lavado. Si el cambio es por fingolimod, se debería esperar 3 meses.
✓	La valoración de continuar o suspender el tratamiento se debe realizar consensuadamente con el paciente.

Deseo gestacional, embarazo y lactancia

✓	En pacientes con EM, una adecuada planificación del embarazo es fundamental para minimizar riesgos.
---	---

Débil	Se recomienda la interrupción de la medicación inmunomoduladora en el momento en que la paciente manifiesta su deseo gestacional.
Fuerte	En las pacientes con EM, se recomienda NO iniciar tratamiento inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatirámico) durante el embarazo.
√	La lactancia materna, como en la población general, es aconsejable en pacientes con EM.
Débil	En aquellas mujeres con una elevada actividad de la enfermedad previa o durante el embarazo, debe valorarse el inicio precoz del tratamiento inmunomodulador tras el parto.
Débil	NO es recomendable la lactancia durante el tratamiento inmunomodulador.

Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador

Tratamiento del brote

Metilprednisolona

Fuerte	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda el tratamiento con metilprednisolona durante 3 o 5 días consecutivos para disminuir su duración.
Débil	La pauta a dosis altas intravenosas o dosis equivalentes orales puede tener similar eficacia.

ACTH y dexametasona

Débil	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda la ACTH como una opción terapéutica en aquellos casos en los que no haya posibilidades de encontrar una vía para la administración de metilprednisolona.
Débil	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el tratamiento con dexametasona.

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar

Débil	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante grave, se recomienda valorar la conveniencia de iniciar tratamiento rehabilitador multidisciplinar si persisten síntomas tras el tratamiento farmacológico.
--------------	---

Plasmaféresis

Débil

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante grave que no respondan a ciclos de corticoterapia intravenosa, se recomienda realizar plasmaféresis.

Inmunoglobulina G intravenosa

Fuerte

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el uso de inmunoglobulina G intravenosa sola o en combinación con metilprednisolona intravenosa.

Fatiga

Amantadina

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda tratar con amantadina.

Modafinilo

Fuerte

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda tratar con modafinilo.

Pemolina

Fuerte

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda tratar con pemolina.

Metilfenidato

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda tratar con metilfenidato.

Estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda valorar la realización de estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía.

Afectación motora: espasticidad

√

Se considera importante valorar los efectos beneficiosos y/o nocivos de la espasticidad desde un punto de vista funcional, ya que no siempre es un síntoma/signo discapacitante. En algunos casos, la espasticidad puede tener efectos beneficiosos y mejorar la capacidad funcional del paciente.

Baclofeno oral, tizanidina, diazepam

Débil	En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda tratar con baclofeno oral.
Débil	En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observe mejoría clínica o haya mala tolerancia al baclofeno oral, se recomienda añadir o cambiar a tizanidina.
Débil	En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica con baclofeno oral ni con tizanidina, se recomienda tratar con diazepam.

Gabapentina

Débil	En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda el tratamiento con gabapentina.
--------------	---

Nabiximols

Fuerte	En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica o haya mala tolerancia al resto de tratamientos, se recomienda el tratamiento con nabiximols. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo.
---------------	--

Baclofeno intratecal

Débil	<p>En pacientes con EM y espasticidad grave sin respuesta a la medicación oral, se recomienda valorar la implantación de una bomba intratecal de baclofeno.</p> <p>Previo a su indicación debe evaluarse su efectividad mediante un test de baclofeno intratecal y, en aquellos pacientes con capacidad de marcha, esta prueba debe realizarse mediante una bomba externa que permita evaluar la capacidad funcional del paciente.</p>
--------------	--

Toxina botulínica A

Débil	En pacientes con EM que presenten espasticidad focal, se recomienda considerar la aplicación local de toxina botulínica A.
--------------	--

Fisioterapia

Débil	La fisioterapia (ejercicios pasivos o activos y estiramientos de la musculatura espástica), de forma exclusiva o combinada con otros tratamientos antiespásticos recomendados, puede facilitar el manejo de la espasticidad en los pacientes con EM.
--------------	--

Afectación motora: capacidad de la marcha

Dalfampridina

Fuerte

En pacientes con EM que presenten dificultades en la capacidad de marcha, se recomienda el tratamiento con dalfampridina siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo.

Dolor neuropático

Gabapentina

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con gabapentina.

Carbamacepina

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con carbamacepina.

Amitriptilina

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con amitriptilina.

Pregabalina

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con pregabalina.

Déficit cognitivo

Donepezilo

Fuerte

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de donepezilo para el tratamiento del déficit cognitivo.

Interferón beta

Débil

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de interferón beta para el tratamiento del déficit cognitivo.

Acetato de glatirámero

Débil

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de acetato de glatirámero para el tratamiento del déficit cognitivo.

Rivastigmina

Fuerte

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de rivastigmina para el tratamiento del déficit cognitivo.

Memantina

Fuerte

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de memantina para el tratamiento del déficit cognitivo.

Rehabilitación cognitiva

Débil

En pacientes con EM que presenten déficit cognitivo, se recomienda valorar la realización de rehabilitación cognitiva adecuada al déficit.

Disfunción vesical



Es conveniente valorar el tipo de disfunción vesical que presentan los pacientes con EM para realizar las intervenciones pertinentes.

Oxibutinina

Débil

En pacientes con EM que presenten disfunción vesical (urgencia-incontinencia), se recomienda el tratamiento con oxibutinina.

Tolterodina



En pacientes con EM que presenten disfunción vesical (urgencia-incontinencia), se recomienda valorar el tratamiento con tolterodina.

Desmopresina

Débil

En pacientes con EM que presenten disfunción vesical y nicturia, se recomienda el tratamiento con desmopresina.

Tratamiento rehabilitador del suelo pélvico



En pacientes con EM que presenten disfunción vesical, se recomienda valorar la utilización de la rehabilitación del suelo pélvico.

Cateterismo vesical intermitente



En pacientes con EM que presenten disfunción vesical con volumen residual aumentado, se recomienda valorar la posibilidad de realizar cateterismo vesical intermitente.



Los pacientes candidatos a cateterismo vesical intermitente, deben recibir una adecuada formación en la técnica.

Calidad de vida relacionada con la salud alterada

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar

Débil

En pacientes con EM se recomienda realizar tratamiento rehabilitador multidisciplinar adecuado al momento evolutivo, ya que puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.

Desarrollo de la Guía

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es el trastorno inflamatorio más común del Sistema Nervioso Central (SNC) y la segunda causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Se trata de una enfermedad crónica de inicio en edades tempranas de la vida y con un curso clínico variable. Generalmente se manifiesta por un inicio en brotes caracterizados por signos clínicos de disfunción neurológica de diversa localización: trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y otros. Los pacientes presentan una recuperación total o parcial entre los ataques. Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los pacientes, evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica progresiva con o sin brotes añadidos. Un pequeño porcentaje de los pacientes puede presentar un cuadro progresivo desde el inicio de la enfermedad.

A lo largo de su evolución, la EM produce un grado creciente de discapacidad con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes, estimándose que la mitad de los pacientes abandonan su trabajo al cabo de 10 años del diagnóstico. Incluso en fases iniciales la enfermedad tiene un impacto importante en los pacientes, afectando a su estado de ánimo y limitando su capacidad profesional y sus relaciones sociales y familiares¹.

Además de la carga que la enfermedad confiere para los propios pacientes, existe también una carga para el sistema sanitario y para la sociedad. Según datos de una revisión sobre el impacto económico global de la EM², los costes anuales de la enfermedad en España rondan los 16.000 \$ en costes médicos directos, los 16.500 \$ en costes no médicos directos y los 11.500 \$ para costes indirectos. Además, hay que tener en cuenta que los costes totales por paciente están relacionados con el grado de discapacidad. Así, varían desde los 10.425 € en pacientes con puntuación escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) 0-1 a los 45.264 € en puntuación 7, hasta los 65.693 € en puntuación 8-9 según un análisis de costes realizado en España³.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento global en la incidencia y en la prevalencia de EM durante los últimos 30 años en diversas zonas geográficas, así como un aumento de la proporción mujer/varón y un cambio en la distribución de la enfermedad con una atenuación del clásico gradiente latitudinal, a expensas de un incremento de incidencia en las latitudes bajas (menores de 50 grados)⁴. El hecho de que la incidencia de la enfermedad esté aumentando se puede explicar por dos motivos: una mejor capacidad de diagnóstico de los pacientes y un aumento real del riesgo de desarrollar la enfermedad por un cambio en los factores predisponentes genéticos y ambientales. La mayor accesibilidad a la atención sociosanitaria y el nivel de alerta frente a la enfermedad en médicos neurólogos y de otras especialidades que puedan tener contacto con pacientes con sospecha de EM (médicos de familia,

oftalmólogos) contribuye a la mayor identificación de casos. En este proceso, la disponibilidad de la resonancia magnética (RM) ha tenido un papel clave, permitiendo diagnosticar de EM a pacientes con cursos clínicos atípicos, que antes podrían haber pasado desapercibidos. Sin embargo, existen circunstancias que no pueden ser explicadas por una mejor detección de casos, como es un aumento de la incidencia más acusado en las mujeres (incremento de la ratio mujer/varón)⁵, o las tendencias en ascenso notificadas en zonas estudiadas de forma sistemática con la misma metodología y técnicas diagnósticas⁶⁻¹⁰. Esto sugiere la presencia de una serie de factores causales subyacentes responsables del incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los cambios en el estilo de vida, la dieta, la reducción en la exposición solar, el aumento del tabaquismo o el retraso en el hábito reproductivo, se han postulado como posibles explicaciones.

El sur de Europa tradicionalmente se consideró una zona de riesgo bajo, sin embargo, los estudios publicados en los últimos años reportan cifras de prevalencia superiores a 50 casos por 100.000 habitantes. Los estudios realizados en España a partir de los años noventa mostraron resultados de prevalencia e incidencia que situaban nuestro país en un riesgo mayor frente a EM¹¹⁻¹³. En la actualidad, la prevalencia en España está en torno a 80-100 casos por 100.000 habitantes¹⁴⁻¹⁶, lo cual implica que existen casi 50.000 personas afectadas de EM en nuestro medio.

El manejo de la enfermedad ha experimentado importantes avances en los últimos años, en gran medida gracias a la aparición de tratamientos capaces de modificar el curso natural de la enfermedad. Todo ello contribuye a conformar un escenario de manejo complejo y dinámico en nuestro medio que exige una asistencia médica de calidad. En este sentido, diferentes sociedades científicas, instituciones o entidades españolas y extranjeras (SEN 2007, MSTCG 2006, NICE 2003, AAN 2002)¹⁷⁻²⁰ han publicado guías o posicionamientos sobre la atención a los pacientes con EM, pero han transcurrido ya algunos años desde la última publicación y ninguna de ellas está enmarcada dentro de una iniciativa nacional de aplicación en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Se hace así patente la necesidad de elaborar una guía a nivel estatal realizada con una metodología rigurosa que recoja la evidencia científica más actual para su aplicación en el SNS.

La presente guía ofrece a los profesionales sanitarios recomendaciones actualizadas y basadas en la evidencia, fundamental ante una enfermedad cuyo conocimiento está en continua evolución. Puede contribuir, además, a disminuir la variabilidad en la atención a las personas con EM, aspecto que sin duda ayudará a mejorar la calidad de la atención y, como consecuencia, la calidad de vida de los pacientes. La inclusión del manejo de pacientes en edad infantil así como la perspectiva y preferencias de los pacientes, familiares y cuidadores son otros de los valores añadidos de la guía.

2. Alcance y objetivos

Alcance

Población

- Personas con EM diferenciándose, cuando sea necesario, entre pacientes con inicio de la enfermedad en la edad pediátrica y adulta.
- La guía aborda pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) sin criterios de EM y pacientes con EM establecida. Diferencia también entre los distintos subtipos clínicos de la EM (en brotes y progresivos).
- La guía incluye aspectos de la EM en el embarazo y la lactancia.

Ámbito asistencial

- Las recomendaciones de la guía se han formulado teniendo en cuenta los recursos disponibles actualmente en la atención especializada, primaria y en los servicios sociales en España.
- Al tratarse de una guía de enfoque estatal, no se tratan aspectos organizativos o modelos de atención requeridos para poner en práctica las recomendaciones.

Proceso asistencial

- La guía aborda los siguientes aspectos del manejo clínico: diagnóstico e historia natural, tratamiento modificador del curso de la enfermedad, así como tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador (de los brotes y de los síntomas). Esta guía incluye el tratamiento específico de la fatiga, la espasticidad y la capacidad de marcha, el dolor neuropático, el déficit cognitivo, la disfunción vesical y la afectación de la calidad de vida relacionada con la salud.
- **Aspectos NO incluidos en la guía.** La guía no formula recomendaciones de principios activos que aún no están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), organismo regulador, aunque sí enumera en «Líneas de investigación futura» aquellos principios activos con ensayos en fase III en estudio por la EMA, describiendo sus resultados si han sido publicados en Medline/Pubmed. No incluye aquellos tratamientos usualmente catalogados como medicina complementaria y/o alternativa. Tampoco tiene en cuenta aspectos de tratamiento paliativo ni atención al final de la vida.

Principales usuarios

La guía está dirigida a profesionales de la neurología, neurología pediátrica, neurorradiología, enfermería neurológica, medicina familiar y comunitaria, farmacia, farmacología clínica, neurorrehabilitación, neuropsicología, neurofisiología y oftalmología

que están implicados en el proceso de atención a las personas con EM. También dispone de un material informativo para pacientes, familiares y cuidadores (véase el anexo 2).

Objetivos

- Elaborar una guía de práctica clínica (GPC) para orientar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones y disminuir la variabilidad en la atención a las personas con EM.
- Proporcionar información útil para los pacientes, familiares y cuidadores que les permita conocer aquellas intervenciones avaladas científicamente e implicarse de forma activa en el proceso de atención de su enfermedad.

3. Metodología

3.1. Elaboración de la guía

Se ha elaborado una GPC basada en la evidencia. El proceso metodológico empleado se recoge de forma detallada en el Manual metodológico para la elaboración de GPC en el SNS²¹.

Las fases que se han seguido son:

3.1.1. Constitución del grupo de trabajo de la guía y colaboradores

El grupo de trabajo de la guía se ha estructurado en un **equipo coordinador**, órgano directivo del proyecto y, por tanto, con responsabilidades de liderazgo (clínico y técnico), de ejecución y seguimiento del proyecto. Entre sus funciones ejecutivas se incluyen proponer y aprobar el alcance y objetivos de la guía, así como las preguntas clínicas a las que da respuesta. También aprobar la versión final del contenido clínico y recomendaciones de la guía. El equipo coordinador ha contado con un **consejo asesor** con funciones consultoras en la definición del alcance y objetivos de la guía, así como en la revisión interna del borrador de la guía. El consejo asesor está formado por profesionales expertos a título individual o en representación de sociedades científicas (de ámbito local, estatal e internacional) de las disciplinas implicadas en la atención a los pacientes con EM, así como de entidades que velan por los intereses de estos pacientes, sus cuidadores y familiares.

Para la ejecución del proyecto se ha contado con un **equipo clínico** multidisciplinar formado por expertos implicados en la atención a los pacientes con EM cuya participación ha sido a título individual o en representación de sociedades científicas de ámbito local y nacional. El equipo clínico se ha dividido en 3 grupos correspondientes a los apartados de diagnóstico e historia natural, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador. Cada grupo ha contado con un coordinador que ha supervisado el trabajo dentro del equipo y ha aprobado el contenido final del apartado. El equipo clínico ha participado en todas las fases del desarrollo de la guía: definición del alcance y objetivos, aprobación de las preguntas clínicas, revisión de la síntesis de la evidencia y establecimiento de la fuerza y dirección de las recomendaciones y aprobación final de las recomendaciones de la guía. Para ello recibieron formación general sobre GPC y específica sobre formulación de recomendaciones.

El proyecto ha requerido de **colaboradores expertos** en diferentes disciplinas: documentalistas para la búsqueda de la evidencia y gestión documental; expertos en medicina basada en la evidencia y expertos en estudios cualitativos para la incorporación en la guía de la visión de los afectados de EM, así como sus familiares y cuidadores. El equipo coordinador ha contado con el apoyo permanente de un

equipo técnico que ha participado en todas las fases del proyecto.

A todos ellos se les ha solicitado que manifiesten su conformidad para constar como miembros del grupo de trabajo de la guía o colaboradores y, han realizado la declaración de intereses correspondiente (véase anexo 1).

Todo el grupo de trabajo de la GPC ha revisado y aprobado la versión completa final de la guía.

3.1.2. Definición del alcance y objetivos de la guía

El equipo coordinador elaboró una propuesta de alcance y objetivos de la guía que presentó al equipo clínico y consejo asesor. Se revisaron los comentarios y sugerencias recibidos y se obtuvo la versión provisional del alcance y objetivos. Después, se abrió un periodo de exposición pública de 15 días a través del portal web de la AIAQS, con la finalidad de recoger la opinión de personas ajenas al grupo de trabajo y asegurar la inclusión de todos aquellos aspectos relevantes en relación con la atención a las personas con EM. Se revisaron los comentarios y se obtuvo la versión final del alcance y objetivos de la guía.

3.1.3. Formulación de las preguntas

A partir de una propuesta inicial del equipo coordinador, el equipo clínico trabajó durante una sesión presencial conjunta un primer borrador del listado de preguntas. Dicho listado se estructuró posteriormente en formato PICO, teniendo en cuenta todos los posibles grupos de población (Pacientes), Intervenciones, Comparadores y variables de resultado de interés (*Outcomes*) para cada pregunta. A continuación, el equipo clínico vía correo electrónico, realizó una valoración individual de las preguntas clínicas y estableció de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas clasificando después su importancia relativa mediante una escala de 9 puntos (1-3: variable de resultado no importante; 4-6: variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones, y 7-9: variable de resultado clave para la toma de decisiones). Así, se incluyeron en la guía solo aquellas variables de resultado consideradas «importante» o «clave» para la toma de decisiones. Se realizaron modificaciones menores en algunas preguntas y el 90% de las variables de resultado de interés obtuvieron una puntuación media en el rango de 7-9 y, por tanto, valoradas como «clave» para la toma de decisiones. El listado final de preguntas clínicas de la guía (n = 20) fue aprobado por los equipos coordinador y clínico. Por razones de factibilidad, una vez elaborado el listado inicial de preguntas e intervenciones fue necesario suprimir algunas de ellas. Así, se descartaron aquellas preguntas relacionadas con los posibles factores de riesgo de la enfermedad (genéticos y ambientales) por no tener, hasta el momento, una aplicación directa en la práctica clínica. Por otro lado, tampoco fue posible abordar el tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador en toda la extensión. En este sentido se priorizaron aquellos

síntomas más específicos y para los que existieran unas intervenciones más claras, excluyendo otros como temblor, disfunción sexual, trastornos del lenguaje y de la deglución.

La identificación y valoración de las variables de resultado de interés realizada en la presente guía forma parte del sistema GRADE²², iniciativa internacional en curso para la valoración de la calidad de la evidencia y la formulación de recomendaciones. En los puntos 5 y 6 de este apartado se completa la información sobre este sistema.

3.1.4. Búsqueda y selección de la evidencia científica

El proceso de búsqueda y selección de la evidencia científica para llevar a cabo la presente guía se estructuró en 3 etapas. En la primera etapa, se identificaron guías sobre el tema para comprobar qué revisiones sistemáticas (RS) consideraron para apoyar sus recomendaciones. Las principales guías utilizadas como fuentes secundarias están recogidas en el anexo 3. Posteriormente, se han identificado RS adicionales, a partir de la fecha de búsqueda de las GPC seleccionadas y otros tipos de síntesis crítica de literatura científica como informes de evaluación de tecnologías sanitarias. En una segunda etapa, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios individuales para actualizar las RS incluyendo ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos clínicos en paralelo, estudios de extensión abierta de los ECA y estudios observacionales. Se ha respetado la estrategia de búsqueda original de las RS relevantes. Cuando no han estado disponibles, se ha diseñado una estrategia específica para cada una de las preguntas, añadiendo en cada caso filtros validados para la identificación de los ECA y estudios observacionales. Cuando no hubo evidencia de RS ni de estudios individuales se respondió a la pregunta con el posicionamiento de las guías disponibles. La tercera etapa ha consistido en la realización de búsquedas adicionales de estudios de evaluación económica y estudios sobre valores y preferencias de los pacientes/cuidadores.

Las **fuentes de información** consultadas en las diferentes etapas de la búsqueda han sido las siguientes: a) *Organismos recopiladores*: *National Electronic Library for Medicines* (NHS NeLM). Se utilizó también el metabuscador TRIP; b) *Organismos elaboradores*: *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *UpToDate*, Agencias reguladoras de fármacos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (EMA) y *The Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU, *All Wales Strategy Medicines Group*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, *Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee* de Australia, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* de Nueva Zelanda y *Scottish Medicines Consortium*; c) *Centros metodológicos*: *Guideline International Network* (G-I-N); d) *Base de datos generales*: Pubmed/MEDLINE, *Scopus*; e) *Bases de datos específicas*: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (*Database of Abstracts of Reviews of Effects-DARE*, *Database of Health*

Technology Assessment-HTA y Database of Economic Evaluation-NHS/EED), Grupo de Evaluación de Novedades de Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), *The Drug Industry Document Archive* (DIDA) de la Universidad de California y el sistema de información SIETES (Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud) del Institut Català de Farmacología.

Adicionalmente, se revisaron manualmente los libros de resúmenes de las últimas reuniones anuales de ECTRIMS y ACTRIMS (*European and American Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, respectivamente) y la bibliografía de los estudios incluidos en la guía. Se valoraron también los sugeridos por los expertos. Las alertas bibliográficas se activaron en *Scopus* y redes sociales.

Periodo temporal: la búsqueda de GPC, RS e informes de evaluación se ejecutó durante el mes de febrero de 2011. Posteriormente, la actualización para buscar ECA y estudios observacionales publicados a partir del 2003 (debido a que la GPC del NICE sobre *Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*¹⁹ se había publicado en ese año) se realizó entre julio y agosto de 2011. En ese mismo periodo se llevaron a cabo las búsquedas adicionales de estudios sobre evaluaciones económicas y valores y preferencias de los pacientes/cuidadores. Finalmente, se activaron alertas bibliográficas quincenales entre julio y septiembre de 2012. No se establecieron límites idiomáticos en la búsqueda. Se incluyeron aquellas publicaciones relevantes identificadas durante el proceso de revisión interna y externa.

La búsqueda de las GPC, RS e informes de evaluación, así como las alertas bibliográficas, fueron realizadas por documentalistas de la AIAQS. La búsqueda de la actualización la llevó a cabo el grupo colaborador de expertos en medicina basada en la evidencia. El proceso de selección de los resultados de la búsqueda estuvo a cargo de miembros del equipo técnico, que resolvieron las dudas surgidas con los documentalistas. La calidad de las RS e informes de evaluación se analizó mediante el instrumento AMSTAR²³. Para los ECA y estudios observacionales, se aplicaron los criterios del *Manual de revisores Cochrane*²⁴. La gestión documental de la guía se realizó mediante el software *Reference Manager*.

3.1.5. Evaluación y síntesis de la evidencia científica

La **calidad de la evidencia** de los estudios para cada una de las variables de resultado priorizadas se evaluó considerando el diseño, el rigor metodológico, la consistencia y si la evidencia era directa o indirecta. Para ello se siguieron también las directrices del grupo de trabajo *Grading of recommendation assesment, development and evaluation* (GRADE). La evidencia derivada de los ECA se considera de «calidad alta» y la de los estudios observacionales de «calidad baja». No obstante, existen una serie de circunstancias que pueden disminuir la calidad de los ECA o aumentar la de los estudios observacionales. Se ha disminuido la calidad de los ECA ante limitaciones en

el diseño o en la ejecución, resultados inconsistentes, ausencia de evidencia científica directa, imprecisión y presencia de sesgos (de publicación o de notificación). Los estudios observacionales pueden aumentar su calidad cuando el efecto observado es de magnitud importante, se demuestra la presencia de un gradiente dosis respuesta, o ante situaciones en las cuales todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada.

Estos componentes descritos permiten clasificar la calidad de la evidencia para cada variable de resultado. Una calidad alta significa que es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen nuestra confianza en el resultado; una calidad moderada indica que es probable que nuevos estudios puedan modificar la confianza que tenemos en el resultado; una calidad baja muestra que es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado observado; y una calidad muy baja que el resultado estimado es incierto.

Cuando hay más de una variable de resultado con diferente calidad, se valora la calidad global de la evidencia considerándola según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece a la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas de ellas, la calidad global se puede considerar alta. Evidencias débiles sobre riesgos y efectos adversos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

Se ha realizado una **síntesis** cualitativa y en algunas preguntas también síntesis cuantitativa (siempre que estuviese disponible en la propia RS o informe de evaluación incluido). Para cada estudio incorporado en la guía (RS, informes de evaluación, ECA y estudios observacionales) se han desarrollado tablas de evidencia que describen las principales características de los estudios. Por otro lado, para la evaluación de la calidad de la evidencia asociada a las distintas variables de resultado de interés se han realizado tablas GRADE mediante el software de libre acceso GRADEpro²⁵ (<http://www.cc.ims.net/revman/gradepro/gradepro>).

La lectura crítica y síntesis de los estudios la han realizado expertos en medicina basada en la evidencia. Cada estudio lo ha revisado un experto y las dudas se han resuelto por parte del grupo. Miembros del equipo técnico han realizado la revisión de estas tareas.

Cada miembro del equipo clínico tenía asignada una o varias preguntas clínicas (o una o varias intervenciones) y ha realizado la revisión de la síntesis de los estudios. Posteriormente, el equipo técnico ha considerado sus sugerencias y comentarios y lo ha derivado al coordinador del apartado al que correspondía la pregunta para una nueva revisión. Finalmente, el equipo coordinador y los coordinadores del equipo clínico han aprobado la versión final de la síntesis de la evidencia de cada uno de los 3 apartados (diagnóstico e historia natural, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador).

Está disponible en formato electrónico el material metodológico de la guía que incluye el informe de las búsquedas realizadas, el proceso de formulación de las preguntas

clínicas y la obtención de la puntuación media de las variables de resultado de interés priorizadas, las preguntas clínicas descompuestas en formato PICO y las tablas de evidencia.

3.1.6. Formulación de las recomendaciones de la guía

Cuando se formulan recomendaciones, el grupo de trabajo debe plantearse hasta qué punto se puede confiar en que llevar a cabo una recomendación conllevará más beneficios que daños. Esta decisión no es sencilla y está influida por múltiples factores que convierten esta etapa en una de las más complejas de la elaboración de una guía.

Para graduar la fuerza de las recomendaciones de la guía se han seguido las directrices del grupo de trabajo GRADE. Para asignar la fuerza de una recomendación se ha tenido en cuenta la calidad de la evidencia científica y el balance beneficio-riesgo de la intervención. Siempre que ha sido relevante y hubiera información disponible, se han considerado también las circunstancias específicas del contexto de aplicación de la recomendación, como son los valores y preferencias de los pacientes/cuidadores y los costes o utilización de recursos. La calidad de la evidencia y el juicio sobre el balance entre beneficios y riesgos se analiza antes que las demás circunstancias. En la guía se han tenido en cuenta las indicaciones aprobadas por la AEMPS según ficha técnica.

Las categorías de recomendaciones sugeridas por GRADE son: Fuerte a favor («Recomendamos hacer»), Débil a favor («Sugerimos hacer»), Débil en contra («Sugerimos NO hacer») y Fuerte en contra («Recomendamos NO hacer»).

Se han podido hacer recomendaciones «**fuertes**» en aquellos casos en los que el grupo de trabajo, según la evidencia disponible, tenía certeza de que los potenciales efectos beneficiosos derivados de llevar a cabo la recomendación son mayores que los potenciales efectos perjudiciales (fuertes a favor) o viceversa, que los daños superaban a los beneficios (fuerte en contra). Cuando la información disponible no ofrece total confianza en que los potenciales efectos beneficiosos son mayores que los potenciales efectos perjudiciales o viceversa, el grupo de trabajo ha formulado recomendaciones «**débiles**» a favor o débiles en contra. Por tanto, el adjetivo de fuerte o débil no hace referencia a la magnitud del efecto de una determinada intervención, si no al grado de confianza con el que podemos recomendar hacer o no hacer una determinada intervención en el paciente. Asimismo, se han formulado «**pautas de buena práctica**» (✓) basadas en la experiencia clínica del equipo coordinador y clínico ante aspectos prácticos importantes sobre los que se ha querido enfatizar y para los cuales no existe evidencia científica que los soporte.

A partir de una primera propuesta realizada por los expertos en medicina basada en la evidencia, el equipo clínico asignó la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en

contra) a cada una de las recomendaciones. En la guía se explicita la fuerza de cada recomendación y la dirección está implícita en el redactado. Posteriormente, han sido revisadas por el equipo técnico y los coordinadores del equipo clínico. La revisión y el acuerdo final de todas las recomendaciones se ha llevado a cabo por el equipo coordinador y los coordinadores del equipo clínico mediante reuniones presenciales. Posteriormente, todos los miembros del equipo clínico y del consejo asesor han aprobado vía correo electrónico todas las recomendaciones de la guía.

El grupo de trabajo GRADE intenta establecer un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente con el objetivo de superar los inconvenientes de otros sistemas de formulación de recomendaciones. No obstante, en estos momentos está avanzando en la mejora del propio sistema y en su aplicación a los estudios de diagnóstico, pronóstico y factores de riesgo, así como en el procedimiento que permita explicitar correctamente cómo se integran los diferentes elementos que se deben considerar en la formulación de las recomendaciones, en especial lo relativo a los valores y preferencias de los pacientes, a los costes y a la utilización de recursos.

Las recomendaciones de la guía se integran en algoritmos de actuación sobre las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas para la atención a las personas con EM, herramientas de ayuda para la toma de decisiones. Se ha seguido la simbología estándar y se han añadido anotaciones aclaratorias o complementarias al final de los mismos.

3.1.7. Implicación de los pacientes, familiares y cuidadores en la elaboración de la guía

Durante la elaboración de la guía se ha implicado a pacientes, familiares y cuidadores (o a sus representantes) con la finalidad de garantizar que la guía trate correctamente aquellos aspectos que son importantes para ellos y que sus puntos de vista queden reflejados.

Para incorporar las preferencias y necesidades de las personas con EM y sus familiares y/o cuidadores respecto al manejo y la convivencia con la enfermedad en la formulación de las recomendaciones de la guía se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre el tema. El reducido número de publicaciones que recogen estos aspectos en los que fundamentar las recomendaciones de la guía motivó la necesidad de generar evidencia en nuestro medio mediante un estudio cualitativo basado en la técnica de entrevista grupal. Se realizaron 3 grupos focales, moderados por una persona experta en la técnica que siguió un guión elaborado a partir de las sugerencias del equipo coordinador y coordinadores del equipo clínico. La tipología de los grupos fue: grupo 1) pacientes con enfermedad leve procedentes de la Unidad de Neuroinmunología Clínica del Hospital Vall d'Hebron; grupo 2) pacientes con enfermedad avanzada asistentes al Hospital de Día de la FEM, y grupo 3) familiares y/o cuidadores procedentes de la

UNiC del Hospital Vall d'Hebron, no emparentados con los otros 2 grupos. El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. El material metodológico de la guía incluye el informe de dicho estudio.

La versión completa de la guía incluye un **material informativo para pacientes, familiares y cuidadores** (véase el anexo 2) con las recomendaciones de la guía con el objetivo de informarles sobre aspectos de la enfermedad con un enfoque científico, basado en la evidencia y consensuado por el equipo de expertos autor de la guía. La finalidad de este material no es reproducir otros manuales de carácter divulgativo sobre la enfermedad ampliamente disponibles de otras fuentes, sino proporcionar la información contenida en la guía considerando, además, aspectos de legibilidad lingüística y tipográfica.

3.1.8. Revisión externa de la guía

Los revisores externos son expertos en el tema objeto de interés de la guía que participan a título individual o en representación de las principales asociaciones de pacientes y sociedades científicas tanto de ámbito local como nacional e internacional. Su función ha sido revisar el borrador final de la guía. Se ha solicitado explícitamente su conformidad para constar como revisores externos, y previamente a su participación han realizado la declaración de intereses (véase el anexo 1).

3.1.9. Actualización de la guía

La guía se actualizará entre los 3 y los 5 años del cierre de la búsqueda para garantizar la vigencia de sus recomendaciones. El equipo de coordinación establecerá mecanismos de monitorización periódica mediante alertas para valorar la necesidad de actualizar la guía antes del plazo mínimo. La actualización será, además, una oportunidad para incluir nuevas áreas relevantes y aspectos que, por cuestiones de factibilidad, no han podido ser incluidas en la presente edición.

3.2. Estructura de la guía

La guía se estructura en 3 capítulos clínicos: diagnóstico e historia natural, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y el tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador. Las recomendaciones de estos capítulos se integran en 15 algoritmos de actuación con sus correspondientes anotaciones constituyéndose como una herramienta de ayuda para la toma de decisiones en la atención a las personas con EM.

Todos los capítulos clínicos siguen la misma estructura. En primer lugar, se presentan las preguntas a responder. Algunas de ellas incluyen más de una prueba o intervención y en

el caso del tratamiento modificador de la enfermedad, aborda también la población pediátrica. En segundo lugar, se describe la evidencia científica disponible para cada prueba/intervención, mencionando, en primer lugar, las RS (en algunos casos, las guías o documentos de consenso) y a continuación los ECA (primero, los comparados con placebo y después los comparados con otras intervenciones) y/o estudios observacionales publicados con posterioridad y, por tanto, no incluidos en las RS. Los resultados de los estudios se describen ordenados por variables de resultado de interés indicando su calidad (muy baja, baja, moderada o alta). Aquellos estudios originales, ECA o estudios observacionales, incluidos en las RS no constan en la bibliografía de la guía. Finalmente, se muestran las recomendaciones específicas para dicha pregunta. Previo a cada recomendación de la guía se explicitan los aspectos que se han considerado para formular la recomendación y su fuerza (de la evidencia a la recomendación).

La Guía

4. Diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple

4.1. Manejo del paciente con sospecha de esclerosis múltiple

Preguntas a responder

- En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de una analítica permite descartar otros diagnósticos que puedan confundirse con la EM?
- En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de resonancia magnética permite confirmar el diagnóstico de EM (según criterios de McDonald)?
- En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿el análisis del líquido cefalorraquídeo permite confirmar el diagnóstico de EM (según criterios de McDonald)?
- En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de potenciales evocados permite confirmar el diagnóstico de EM (según criterios de McDonald)?

Diagnosticar a un paciente con sospecha de EM es probablemente un arte que combina la experiencia clínica del neurólogo, su conocimiento de las constantes aportaciones que se han producido en este ámbito y la inclusión de las perspectivas, necesidades y valores del paciente y su entorno familiar. Dado que hasta el momento no existe ninguna prueba patognomónica, en pacientes con un cuadro clínico típico se utilizan una serie de criterios para establecer el diagnóstico de certeza: los empleados a lo largo de estas últimas décadas requieren la demostración de lesiones del SNC diseminadas en el espacio (DIS) y el tiempo (DIT) y la exclusión de otras enfermedades neurológicas que puedan tener una presentación similar a la EM.

A lo largo del tiempo, la demostración de DIS y DIT ha pasado de ser puramente clínica a estar apoyada por estudios paraclínicos, entre los cuales la RM ha cobrado especial relevancia, al posibilitar la realización de un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad.

Son precisamente los criterios de McDonald de 2001²⁶ los que describen explícitamente el rol de los hallazgos de RM y ofrecen la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM en pacientes con un primer brote o SCA. Los criterios de Poser del año 1983 ya permitían realizar un diagnóstico de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD) ante un brote si estaba apoyado por criterios de

laboratorio, pero su complejidad dificultaba su uso en la práctica clínica diaria. Los avances tanto en el conocimiento de la enfermedad como en el desarrollo de la RM han propiciado la evolución de los criterios de McDonald, requiriendo de una revisión en 2005²⁷ y, la más reciente, a finales de 2010²⁸. En el transcurso de estos años se ha demostrado que, aunque estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad para predecir la conversión a EMCD, pueden ser difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria debido a su complejidad. Por este motivo, uno de los cambios principales en los criterios de McDonald 2010 ha sido su simplificación sin sacrificar manifiestamente su sensibilidad y especificidad.

La EM puede causar casi cualquier síntoma neurológico, de ahí que el diagnóstico diferencial de un paciente con un primer brote sea muy amplio e incluya todas aquellas enfermedades capaces de producir manifestaciones neurológicas multifocales y recurrentes. El procedimiento para abordar el diagnóstico diferencial en la EM no está claramente establecido. No obstante, 2 trabajos de consenso recientes han propuesto varios signos clínicos y radiológicos de alarma cuya presencia debe hacer sospechar y obliga a investigar un posible diagnóstico alternativo^{8,29,30}.

La presente guía nos pone de relieve la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas (RM, potenciales evocados y líquido cefalorraquídeo [LCR]) y la evidencia que respalda su utilización en el procedimiento diagnóstico tanto para pacientes con EM que debutan en forma de brotes como para aquellos con una esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP).

4.1.1. Realización de analítica

Dentro del proceso diagnóstico de la EM y previo a la aplicación de los criterios diagnósticos vigentes de McDonald 2010, es necesario descartar razonablemente otras posibles explicaciones al cuadro clínico que presenta el paciente. En este proceso puede ser necesaria la realización de una analítica. No hay consenso sobre las determinaciones analíticas a realizar.

Se han identificado estudios de casos y controles y/o cohortes de seguimiento prospectivo en pacientes con sospecha diagnóstica de EM o con criterios de EM que proporcionaron los resultados para diferentes determinaciones analíticas orientadas al diagnóstico diferencial. Se excluyeron aquellas series de casos sin grupo control, estudios con un seguimiento retrospectivo o aquellos estudios cuyo objetivo fue una validación del método analítico. Asimismo, se excluyeron aquellas revisiones no sistemáticas.

Los resultados de los trabajos considerados para responder a la pregunta se resumen a continuación.

Un estudio de casos y controles incluyó 12 pacientes de un centro hospitalario en México con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), esclerosis múltiple recurrente progresiva (EMRP), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) y EMPP según los criterios de McDonald 2005. A los pacientes se les realizó una historia clínica completa, se les tomaron muestras de sangre y de LCR y se les realizó RM. Las medidas de resultado fueron presencia de positividad a la serología luética y a anticuerpos antifosfolípidos en suero y en LCR. Como controles se utilizaron las muestras de sangre de 10 voluntarios sanos³¹.

El estudio mostró que todos los pacientes presentaron una serología frente a sífilis negativa en suero y en el LCR. Los títulos de anticuerpos antifosfolípidos también fueron negativos en suero y LCR, con valores en suero inferiores a los controles sanos.

**Calidad
baja**

Un estudio de casos y controles prospectivo incluyó 42 pacientes con diagnóstico de EM mediante los criterios de Poser (EMRR, EMSP y EMPP). Se realizó una determinación de la presencia de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-cardiolipina, anticuerpos anti-Ro en suero. Como controles se utilizaron las muestras de sangre de 50 donantes de sangre voluntarios con similar distribución de edad y sexo³².

Los resultados mostraron que en el grupo de pacientes con EM se detectaron anticuerpos antinucleares en 10 pacientes (23,8%), 2 hombres y 8 mujeres. Dos mujeres en el grupo control fueron positivas a anticuerpos antinucleares (4%), la diferencia fue estadísticamente significativa. Ninguno de los casos positivos a anticuerpos antinucleares presentó síntomas clínicos de lupus eritematoso sistémico, síndrome anti-fosfolípido ni síndrome de Sjögren.

Adicionalmente, en el grupo de pacientes con EM, 1 mujer (2%) presentó anticuerpos anti-cardiolipina Ig G positivo, sin pruebas de lupus eritematoso sistémico ni síndrome anti-fosfolípido, aborto ni trombosis. Se detectaron anticuerpos anti-Ro en 3 pacientes (7%). Ninguno de los pacientes positivos a anticuerpos anti-Ro fueron positivos simultáneamente a anticuerpos antinucleares ni anticuerpos anti-cardiolipina. No se detectaron anticuerpos anti-cardiolipina ni anticuerpos anti-Ro en el grupo control.

**Calidad
baja**

Un estudio de casos y controles prospectivos incluyó a 251 pacientes con EMRR, EMSP y EMPP y 45 pacientes con SCA de una cohorte de pacientes seguidos a nivel ambulatorio en un hospital de referencia en España. Se seleccionaron también 51 muestras de suero de controles presumiblemente sanos tomadas del banco de sangre del hospital de forma aleatoria. Se realizó la determinación de anticuerpos anti-cardiolipina, anticuerpos antiglicoproteína beta 2 y anticuerpos anti-protrombina en los tres grupos³³.

Los resultados mostraron positividad de anticuerpos anti-cardiolipina o anticuerpos anti-glicoproteína beta 2 en tan solo 6 de 296 pacientes con EM (2%) y ninguno en el grupo control. Ninguno de los pacientes mostró clínica compatible con síndrome antifosfolípido primario. No se detectó ningún caso ni control positivo a anticuerpos anti-glicoproteína.

**Calidad
baja**

Un estudio de casos y controles incluyó 89 pacientes con diagnóstico de EM según los criterios de Poser, categorizados como EM posible, probable y definitiva. El estudio se realizó en un ámbito hospitalario. A todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre para la medición de los títulos de anticuerpos anti-cardiolipina y anticuerpos antiglicoproteína beta 2. Se midieron los mismos títulos en un grupo control formado por 126 pacientes con ictus isquémico³⁴.

Los resultados mostraron mayor positividad a anticuerpos anti-cardiolipina (19/89, 21,4% versus [vs] 13/126, 10,3%; $p = 0,025$), así como a anticuerpos anti-glicoproteína beta 2 (14/89, 15,7% vs 9/126, 7,1%; $p = 0,045$) en pacientes con EM que en controles. Las diferencias fueron también significativas para el isotipo Ig G del anticuerpo anti-glicoproteína beta 2. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al isotipo Inmunoglobulina M ni cuando se detectó simultáneamente Ig G e Inmunoglobulina M.

**Calidad
baja**

Se identificó una revisión narrativa que incluyó estudios observacionales (casos y controles y de cohortes) en los que se determinó la seroprevalencia de anticuerpos anticardiolipina y el posible diagnóstico de síndrome antifosfolípido en pacientes con EM³⁵.

La revisión narrativa muestra que los resultados de seroprevalencia de los distintos estudios son variables, entre un 2% y un 100% de positividad. En este último caso, el estudio incluyó a pacientes con una evolución atípica de EM, signos o síntomas de lupus o presencia previa de un análisis positivo de anticuerpos antitejido.

**Calidad
baja**

Los autores concluyen que a pesar de la discordancia de los resultados, parece razonable el cribado del síndrome antifosfolípido en pacientes con EM, especialmente en aquellos con formas atípicas, principalmente por tratarse de una enfermedad con un tratamiento disponible, con un diagnóstico no invasivo y sin un coste excesivo.

Posteriormente, un estudio de casos y controles evaluó características clínicas y de imagen en pacientes con EM definida por criterios de Poser y persistencia de anticuerpos anticardiolipina y los comparó con pacientes con EM pero con negatividad a anticuerpos anticardiolipina. El estudio incluyó 143 pacientes consecutivos³⁶.

De estos, en 21 casos se detectó positividad por *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) a los anticuerpos anticardiolipina.

Tan solo 8 casos mostraron un segundo análisis positivo realizado tras un mínimo de 9 a 12 semanas. En ninguno de los casos los valores superaron el límite considerado de diagnóstico de laboratorio de síndrome antifosfolípido y en ninguno de los casos se cumplieron los criterios clínicos de síndrome antifosfolípido. Las imágenes de RM obtenidas en el seguimiento clínico de los pacientes (media de 7 años) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación a un grupo de 24 pacientes con EM, pero con anticuerpos negativos que sirvió de control³⁶.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

Existen diversos estudios de casos y controles que han evaluado diferentes marcadores analíticos (para enfermedades infecciosas o autoinmunes) en pacientes con EM. Los resultados han sido muy variables para los distintos anticuerpos determinados. Aunque algunos estudios han mostrado que estos porcentajes fueron significativamente más elevados que en el grupo control, otros estudios no han mostrado diferencias³¹⁻³⁶.

Solo un estudio incluyó pacientes con sospecha de EM con un SCA aunque no tuvo como objetivo evaluar prospectivamente la confirmación del diagnóstico de EM³³.

El diseño de los estudios identificados no permitió determinar el valor de la positividad de las determinaciones de anticuerpos antitejido en los pacientes con sospecha de EM o EM confirmada, dado que se podía tratar de un diagnóstico alternativo o bien de la coexistencia de las 2 entidades. La falta de un seguimiento prolongado en el tiempo no permitió distinguir clínicamente los 2 escenarios.

Muy pocos estudios han evaluado la seropositividad a diferentes tipos de infecciones que podían dar lugar a manifestaciones neurológicas³¹.

Calidad
baja

De la evidencia a la recomendación

Los estudios identificados analizan la prevalencia para diferentes determinaciones analíticas en pacientes con EM y controles³¹⁻³⁶. No se han identificado estudios que evalúen estas determinaciones en pacientes con sospecha de EM para establecer el rendimiento de la analítica para el diagnóstico diferencial. Por tanto, no disponemos de evidencia directa para formular una recomendación al respecto. No obstante, la falta de riesgo de la intervención y el hecho de que puede aportarnos información sobre la existencia o coexistencia de otras patologías con una clínica similar a la EM que sean potencialmente tratables, hacen aconsejable realizar la analítica.

Recomendaciones



En pacientes con sospecha de EM y en función de la presentación clínica y el contexto epidemiológico del paciente, se recomienda valorar la determinación de anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti-Ro y anti-La, así como serología frente a sífilis, VIH, *Borrelia burgdorferi* y/o determinaciones de vitamina B12.

4.1.2. Resonancia magnética

La RM es una prueba reproducible y accesible en nuestro medio que en los últimos años ha adquirido un papel clave para establecer el diagnóstico de EM, integrada con los hallazgos clínicos y paraclínicos. Más allá de su papel diagnóstico también permite la monitorización de la actividad de la enfermedad y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad³⁷.

A lo largo de los años se han desarrollado diversos criterios radiológicos (Paty 1988, Fazekas 1988, Barkhof 1997, Barkhof-Tintoré 2000) que en conjunto contemplan la presencia de diversas lesiones en localización periventricular, yuxtacortical y/o infratentorial con o sin captación de gadolinio.

El rendimiento diagnóstico de la RM ha sido analizado en una RS en la que se valoran los diferentes criterios diagnósticos de RM en relación con un estándar para el diagnóstico de EM, generalmente EMCD según Poser³⁸. Se han identificado 2 estudios posteriores que no estaban incluidos en la RS anterior, Swanton 2007 y Rovira 2009^{39,40}.

La RS incluyó 29 estudios de diagnóstico (18 estudios de cohortes y 11 estudios de casos y controles). Tres de ellos evaluaron específicamente el rendimiento diagnóstico de los criterios de McDonald 2001 (Dalton 2002, Dalton 2003, Tintoré 2003, Di Legge 2002). Los estudios de Dalton y Tintoré se basan en cohortes prospectivas de seguimiento de pacientes con un SCA. De forma retrospectiva y ciega se evaluaron si cumplían con los criterios de McDonald 2001 y el rendimiento diagnóstico de los hallazgos de RM.

A un año, los criterios de McDonald 2001 mostraron un rango de valores de sensibilidad entre el 74% y el 94%, mientras que la especificidad mostró un rango entre el 83% y el 86%. El estudio, Di Legge incluyó un grupo de pacientes con un SCA y DIS. Los resultados del rendimiento diagnóstico de los criterios de McDonald 2001 se presentan solo a los 3 meses y mostraron una sensibilidad del 89% y una especificidad del 68%.

La RS mostró cocientes de probabilidad para los estudios que evaluaron los criterios de Paty, Barkhof, Fazekas y McDonald 2001. Todos los criterios (evaluados entre los 3 y los 6 años) mostraron cocientes de probabilidad negativos entre 0,1 y 0,5 y, por tanto, una moderada capacidad para descartar la enfermedad. Los criterios de Paty, Barkhof y Fazekas mostraron unos cocientes de probabilidad positivos inferiores a 5, con una limitada capacidad para confirmar la enfermedad. Solo los criterios de McDonald 2001 mostraron unos cocientes de probabilidad positivos entre 2,1 y 8,7.

**Calidad
moderada**

La RS no mostró unos resultados conjuntos de los diferentes estudios debido a la heterogeneidad de los resultados. Los estudios de cohortes mostraron una *Odds Ratio* (OR) diagnóstica significativamente inferior a los estudios de casos y controles. Entre los estudios de cohortes que evaluaron el rendimiento diagnóstico de hallazgos individuales de RM en comparación con criterios clínicos de Poser, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Para una o más lesiones asintomáticas (4 estudios): Sensibilidad entre el 92% y el 68%; Especificidad entre el 74% y el 36%.
- Para una o más lesiones (3 estudios): Sensibilidad entre el 100% y el 85%; Especificidad entre el 65% y el 12%.

El principal inconveniente de usar los criterios de confirmación clínica de Poser como patrón de referencia es que un porcentaje de los participantes clasificados como no-enfermos podrían, en un seguimiento más prolongado, cumplir con los criterios diagnósticos, lo que aumentaría la especificidad.

**Calidad
moderada**

El estudio de Swanton evaluó comparativamente el rendimiento diagnóstico de los criterios de McDonald 2001, McDonald 2005 y una modificación de los mismos propuesta por el mismo autor (DIS: al menos una lesión asintomática en 2 de las 4 localizaciones características –yuxtacortical, periventricular, infratentorial o medular– y DIT: una nueva lesión en T2 en una RM de seguimiento)⁴⁰. El diseño del estudio es una cohorte prospectiva con aplicación de los criterios de forma retrospectiva de 282 pacientes con sospecha diagnóstica de EM SCA a los que se practicaron 2 RM en 12 meses con un seguimiento de 3 años para valorar el diagnóstico de EMCD.

Este estudio mostró que los resultados de sensibilidad y especificidad para los pacientes con evidencia de DIT y DIS según los criterios de McDonald 2001 (51 pacientes), McDonald 2005 (66 pacientes) y Swanton 2006 (77 pacientes) fueron del 47% y 60%; 72% y 91%; 88% y 87%, respectivamente. Un modelo de regresión ajustado por diferentes variables para toda la cohorte mostró que solo los nuevos criterios de Swanton 2006 se asociaron significativamente al desarrollo de EM clínicamente establecida (*Hazard Ratio* [HR] 4,46; intervalo de confianza (IC 95% 1,36 a 8,43).

**Calidad
moderada**

Con la intención de acortar el tiempo necesario para la confirmación diagnóstica, el estudio de Rovira evaluó el rendimiento diagnóstico de una RM dentro de los 3 primeros meses de presentar un SCA (precoz), en comparación con una exploración realizada entre los 3 y los 12 meses (tardía)³⁹. Todo ello en relación con la confirmación clínica (EMCD) a un año de seguimiento. El diseño del estudio es una cohorte prospectiva con aplicación de los criterios de forma retrospectiva de 250 pacientes con SCA y con al menos 2 RM (precoz –dentro de los 3 primeros meses– y tardía –entre 3-12 meses– tras SCA) y con seguimiento clínico de al menos 24 meses o hasta EMCD según Poser. Utilizaron como criterio de DIS los definidos por Barkhof-Tintoré, Swanton y Frohman y como criterio de DIT la presencia simultánea de al menos una lesión con realce de gadolinio y una o más lesiones sin realce.

Este estudio mostró que los resultados de sensibilidad y especificidad en los pacientes a los que se realizó una RM precoz (45,2% y 86,6%) fueron similares a los obtenidos con la realización de una RM tardía (42,9% y 86,6%). Tanto con la RM precoz como con la tardía, el número de pacientes que cumplieron criterios de DIS aumentó al aplicar los criterios menos restrictivos (Frohman y Swanton). Al añadir el criterio de DIT se reduce la sensibilidad, pero aumenta la especificidad. Adicionalmente se evaluó el rendimiento diagnóstico de la RM precoz teniendo en cuenta si se realiza dentro de los primeros 30 días, entre el día 31 y 60 o entre el día 61 y 90. La mayor sensibilidad y especificidad se obtuvieron dentro de los primeros 30 días (60,0% y 89,4%).

En su conjunto, los nuevos criterios de McDonald 2010 se basan en los resultados de los 2 estudios anteriores. Como antesala para los datos de sensibilidad y especificidad aportados por Rovira, el estudio de Tur 2008 mostró que el riesgo de aparición de un segundo brote en pacientes con SCA en función de la presencia de nuevas lesiones en T2 no estaba determinado por el momento de realización de la RM de referencia. Se compararon pacientes con SCA con una RM de referencia realizada en menos de 30 días desde el SCA con aquellos con una RM realizada transcurridos más de 30 días. El riesgo relativo (RR) de aparición de un segundo brote fue de 6,11 (IC 95% 3,70-10,11) para RM de referencia para el primer grupo, y de 5,29 (2,88-9,71) para el segundo, sin diferencias entre ambos⁴¹.

**Calidad
baja**

Recientemente, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de los nuevos criterios en una cohorte de 67 pacientes con SCA en nuestro medio, en los que se realizó una única RM en los 3 primeros meses, con un seguimiento mínimo de 24 meses⁴². El estudio evaluó la DIS de acuerdo con los criterios de Barkhof-Tintoré y con los nuevos criterios de McDonald 2010. Por otro lado, se evaluó la DIT a través de una única RM con lesiones coexistentes que realzan y otras que no realzan con gadolinio, de acuerdo con lo establecido en los nuevos criterios.

Los criterios de Barkhof-Tintoré mostraron una sensibilidad del 71,43% y una especificidad del 66,67%. De acuerdo con los nuevos criterios de McDonald 2010, la sensibilidad fue del 85,71% y la especificidad del 64,71%. La determinación de DIT a través de una única RM mostró una sensibilidad del 52,63% con especificidad del 75%.

**Calidad
baja**

Pese a que la mayoría de los estudios analizados se refieren a RM cerebral, hay que tener en cuenta que la RM medular puede mostrar lesiones típicas hasta en el 80-90% de los pacientes, generalmente sin sintomatología acompañante, las cuales contribuyen al diagnóstico de EM^{28,43}. Si por el contrario las lesiones de la RM tienen una morfología atípica (lesiones grandes y edematosas o alteraciones difusas en las columnas posteriores), hay que pensar en un diagnóstico alternativo³⁰.

Según los datos, la RM tiene un buen nivel de sensibilidad y especificidad para predecir conversión a EM clínicamente definida en pacientes con un primer brote sugestivo de EM y contribuye a descartar otros diagnósticos. No obstante, con el objeto de minimizar los falsos positivos y negativos es necesario obtener los estudios de RM de forma técnicamente adecuada y eficaz, y someter su interpretación a especialistas con suficiente conocimiento y experiencia⁴⁴.

Las técnicas de RM no convencionales, tales como la imagen por transferencia de magnetización, espectroscopia de protón o tensor de difusión, permiten la detección de daño más allá de las lesiones focales, en tejido cerebral de apariencia normal. Sin embargo, la utilidad de estas técnicas para el diagnóstico de EM en pacientes con un primer brote no es clara y requiere más estudios en el futuro^{28,45}.

Un trabajo reciente ha evaluado la diferencia entre utilizar RM de 3T (Teslas) vs 1,5T en una cohorte prospectiva de SCA. No se observaron diferencias en el cumplimiento de los nuevos criterios de McDonald 2011 y el uso de 3T no condicionó un diagnóstico más precoz. Los autores concluyen que la RM de 3T puede ser utilizada de forma segura al aplicar los nuevos criterios diagnósticos⁴⁶.

Resumen de la evidencia

Aunque existían diferentes propuestas de criterios para el diagnóstico de EM, se ha evaluado la evidencia respecto a los criterios de McDonald por ser los más ampliamente utilizados y aceptados internacionalmente^{26,27}.

La evidencia provenía de estudios de cohortes prospectivas con aplicación de los criterios de forma retrospectiva en los que se evaluó el rendimiento diagnóstico de los criterios evaluados en relación con el desarrollo de EM clínicamente definida⁴⁷.

Los criterios diagnósticos de McDonald 2001 presentaron una importante especificidad, pero limitaciones en la sensibilidad. Los criterios de McDonald 2005 mostraron un incremento de la sensibilidad manteniendo una elevada especificidad.

La modificación propuesta por Swanton⁴⁸ para la simplificación de la diseminación de las lesiones en el espacio mostró una elevada sensibilidad y especificidad en comparación con los criterios de McDonald 2001 y 2005. Adicionalmente, la propuesta de Rovira³⁹ para la evaluación de la diseminación de las lesiones en tiempo a través de una única prueba de RM dentro de los 3 primeros meses de sospecha diagnóstica mostró un rendimiento diagnóstico similar a la RM tardía. Los resultados de estos 2 estudios fueron considerados para formular los nuevos criterios de McDonald 2010.

**Calidad
moderada**

De la evidencia a la recomendación

Los estudios evaluados tienen limitaciones metodológicas debido al diseño de carácter retrospectivo en la aplicación de los criterios, pese a que las cohortes son de diseño prospectivo, a la imprecisión de los datos aportados (el bajo número de pacientes evaluados a largo término condicionó unos intervalos de confianza amplios) y a la variabilidad en algunos resultados. Así, la confianza que se puede tener es moderada. No obstante, se ha considerado que en su conjunto señalan un rendimiento diagnóstico aceptable y consistente para confirmar de forma precoz el diagnóstico de EM con un buen nivel de confianza^{47,39,40}.

Por otro lado, el balance beneficio-riesgo para el uso de la RM es favorable. La RM es una prueba segura, reproducible y accesible en nuestro medio. No obstante, hay que tener en cuenta 2 aspectos relacionados con su realización: presencia de implantes o prótesis ferromagnéticos (intraoculares, cardiovasculares, cocleares, etc.) y uso de medios de contraste que contienen gadolinio. En pacientes portadores de alguna prótesis o elemento metálico con características ferromagnéticas que no

refiere o se desconoce, la práctica de una RM puede condicionar un desplazamiento o disfunción⁴⁹. No obstante, en la práctica habitual este riesgo es muy bajo, ya que la mayoría de los materiales utilizados actualmente para la construcción de prótesis humanas asocian un riesgo mínimo de interferencia⁵⁰. Los medios de contraste que contienen gadolinio (quelatos de gadolinio) han mostrado tener un excelente perfil de seguridad y una buena tolerancia, incluso utilizado en altas dosis y con alta frecuencia. Los efectos adversos son poco frecuentes (0,07-2,4%) y en su mayoría son leves (náuseas, cefalea, picor). Las reacciones de tipo alérgico ocurren con una frecuencia de 0,004-0,7% e incluyen habones, urticaria y raramente broncoespasmo. Las reacciones graves de tipo anafilactoide o anafilácticas son excepcionales (0,001-0,01%). Los diferentes tipos de contrastes con gadolinio existentes en el mercado no presentan diferencias en cuanto a la frecuencia de efectos adversos⁵¹⁻⁵³.

Recientemente se ha descrito un efecto adverso grave al uso de contrastes que contienen gadolinio, la fibrosis sistémica nefrogénica que se produce en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada o con fallo renal agudo. El riesgo de desarrollar esta enfermedad en este grupo de pacientes está relacionado con la estabilidad y estructura de los compuestos que contienen gadolinio^{54,55}. Con el objetivo de eliminar el riesgo de desarrollar una fibrosis sistémica nefrogénica deben seguirse, entre otras, las recomendaciones establecidas por la AEMPS.

No hay estudios de costes en relación con el uso de la RM en el diagnóstico de EM en nuestro medio. No obstante, estudios realizados en los Estados Unidos muestran que a medida que la probabilidad de la enfermedad aumenta, mejora el coste-efectividad de la prueba (30.000 \$ por años de vida ajustados por la calidad [AVAC]). Además, en el caso de que un resultado negativo descarte con seguridad la enfermedad (alta especificidad), la prueba es siempre coste-efectiva independientemente de la probabilidad de la enfermedad. Cuando se incorpora el componente del valor asignado por el paciente de conocer de forma precoz el diagnóstico y así reducir su ansiedad debida a la incertidumbre, el coste por AVAC se reduce de 101.670 a 15.377 \$⁵⁶.

El uso de la RM permite un diagnóstico más precoz con menos pruebas reduciendo la ansiedad derivada de la incertidumbre en el diagnóstico. Esto condiciona que la prueba tenga una buena aceptación por parte de los pacientes. Según la información obtenida de las entrevistas focales realizadas con pacientes y cuidadores por el grupo de trabajo de la guía, en los casos en que el diagnóstico se ha alargado, los pacientes han vivido mal esta incertidumbre⁵⁷. Es un periodo en el que son sometidos a muchas pruebas y el desconocimiento de qué les está pasando les hace pensar incluso en que pueda ser una enfermedad mortal. Los pacientes con una enfermedad de larga duración agradecen que exista la RM, ya que recuerdan que durante el proceso diagnóstico les hicieron pruebas invasivas molestas que ellos consideran que no hubieran sido necesarias con la RM.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una RM cerebral para confirmar el diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010. Los criterios diagnósticos deben aplicarse únicamente cuando las lesiones identificadas en la RM sean las características de la EM. Véase la tabla 1 del capítulo 7.
Fuerte	En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante en que la RM cerebral muestre lesiones, se recomienda realizar una RM con administración de contraste para demostrar diseminación en espacio y diseminación en tiempo confirmatoria del diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010.
✓	El estudio de la RM se ampliará a la médula cuando haya sospecha clínica de afectación medular y/o cuando los hallazgos de la RM cerebral no sean concluyentes.
✓	Las técnicas de RM no convencional no contribuyen al diagnóstico de EM y su utilización no se recomienda en la práctica clínica habitual.
✓	La RM de órbita no es necesaria para confirmar el diagnóstico de neuritis óptica, únicamente se recomienda para casos atípicos.
✓	En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una RM cerebral para descartar otros diagnósticos alternativos.
✓	Es recomendable efectuar los estudios de resonancia magnética en equipos de alto campo (1,5-3,0 teslas), si bien son aceptables los de campo medio (1,0 teslas).
✓	La administración de contrastes que contienen gadolinio debe efectuarse de acuerdo con las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias.
✓	Los estudios de la RM deben realizarse de forma técnicamente adecuada, y ser interpretados por profesionales con suficiente conocimiento y experiencia.

4.1.3. Análisis del líquido cefalorraquídeo

El estudio del LCR en los pacientes con sospecha de EM se basa en la detección cuantitativa y/o cualitativa de inmunoglobulina G (Ig G) que se halla aumentada en más del 90% de los pacientes con EM. En pacientes con EM, el recuento celular suele ser normal o presentar una ligera pleocitosis, por tanto, ante recuentos superiores a 50 células/ μ l se debe contemplar la posibilidad de otro diagnóstico. La determinación

cuantitativa detecta la síntesis intratecal de Ig G. Para ello se calcula la producción local de Ig G en el SNC a través de diversas fórmulas que reflejan una elevación relativa, en relación con las demás proteínas, de la Ig G en el LCR respecto a suero. El índice más utilizado es el de Tibbling y Link que se calcula dividiendo el cociente de Ig G en el LCR/Ig G en suero entre el cociente albúmina en el LCR/albúmina en suero. Un valor superior a 0,8 se considera patológico. La determinación cualitativa detecta bandas oligoclonales de Ig G, siendo el isoelectroenfoque seguido de una tinción inmunoespecífica, la técnica considerada más adecuada. Se considera que hay síntesis intratecal si hay más de 2 bandas oligoclonales en el LCR que no se encuentren en suero⁷.

Varios estudios han evaluado el rendimiento diagnóstico del análisis del LCR en la EM, fundamentalmente a través de la demostración de presencia de bandas oligoclonales de Ig G y en menor medida el índice de Ig G aumentado o la presencia de pleocitosis.

Aquellos con un diseño considerado de más calidad (prospectivo o retrospectivo con un mínimo de 40 pacientes con un SCA y con un seguimiento clínico de 2 años) se incluyeron en una RS⁵⁸.

Bajo estos criterios, 6 estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico del análisis del LCR (Masjuan 2006, Nilsson 2005, Cole 1998, Paolino 1996, Corridori 1987, Moulin 1983) y 12 estudios evaluaron el rendimiento diagnóstico de la combinación de análisis del LCR y RM (Rojas 2010, Tintoré 2008, Zipoli 2009, Perumal 2008, Villar 2008, Jin 2003, Tintoré 2003, Ghezzi 1999, Söderström 1998, Rodak 1996, Filippini 1994, Lee 1991).

Los estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico del análisis del LCR de forma aislada fueron en su mayoría prospectivos (excepto un estudio retrospectivo). Los estudios muestran una gran heterogeneidad en el diseño: 4 establecieron el diagnóstico según los criterios de Poser, 1 según los criterios de McDonald 1977 y 1 según los criterios de McAlpine. En 4 estudios los pacientes presentaron un SCA de cualquier localización o específicamente neuritis óptica y los otros 2 estudios incluyeron pacientes con una posible o probable EM. En todos los estudios se evaluó la presencia de bandas oligoclonales excepto 1 que evaluó también la presencia de pleocitosis. El rango de sensibilidad y especificidad osciló entre el 69% y el 91% y entre el 59% y el 94%, respectivamente.

**Calidad
moderada**

Los 12 estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico del análisis del LCR en combinación con criterios de RM fueron en su mayoría prospectivos (excepto 3); establecieron el diagnóstico según los criterios de Poser (excepto 2 a través de McDonald); los pacientes presentaron un SCA o neuritis óptica (excepto en 3 con una posible o probable EM). En todos los estudios (excepto 2), se evaluó la presencia de bandas oligoclonales. Los criterios de evaluación de RM variaron entre los diferentes estudios. El rango de sensibilidad y especificidad de la combinación del análisis de LCR y pruebas de imagen (RM) osciló entre el 56% y el 100% y entre el 53% y el 96%, respectivamente. La combinación de presencia de bandas oligoclonales con criterios de imagen condicionó en todos los estudios un aumento de especificidad a expensas de una reducción de la sensibilidad y un aumento de la OR diagnóstica.

Calidad moderada

La gran variabilidad en los resultados de sensibilidad y especificidad de los estudios disponibles condiciona que la confianza en el rendimiento diagnóstico de esta prueba sea moderada. Pese a que algunos estudios muestran buenos resultados, estos no están replicados en otros estudios. Además, no existen hasta el momento estudios que evidencien el valor añadido del LCR a los nuevos criterios radiológicos de diseminación en tiempo y espacio de McDonald 2010.

El panel de expertos responsables de la elaboración de los nuevos criterios diagnósticos de McDonald 2010 confirman que la presencia de hallazgos positivos en el LCR (índice de Ig G elevado o presencia de 2 o más bandas oligoclonales) puede ser importante para apoyar la naturaleza inflamatoria desmielinizante del proceso, evaluar un diagnóstico alternativo y predecir conversión a EMCD. No obstante, el resultado del análisis del LCR no se ha considerado dentro de los criterios para la diseminación en tiempo y en espacio para las formas en brotes²⁸.

Resumen de la evidencia

La evidencia proviene de una RS que evaluó diferentes procedimientos diagnósticos, entre ellos el análisis del LCR solo o en combinación con los resultados de RM en pacientes con sospecha clínica de EM. La mayoría de los estudios evaluaron la presencia de bandas oligoclonales y solo ocasionalmente la síntesis intratecal de inmunoglobulinas (Ig G)⁵⁸.

Los estudios mostraron un rendimiento diagnóstico moderado en comparación con el diagnóstico de EM clínicamente establecida según los criterios de Poser. La combinación de presencia de bandas oligoclonales con criterios de imagen condicionó en todos los estudios un aumento de especificidad a expensas de una reducción de la sensibilidad y un aumento de la OR diagnóstica.

Calidad moderada

De la evidencia a la recomendación

Los estudios analizados tienen limitaciones metodológicas debido al tipo de diseño (en ocasiones retrospectivo o de inclusión no consecutiva) y a la variabilidad de los resultados de sensibilidad y especificidad. Pese a que algunos estudios muestran buenos resultados, estos no están replicados en otros estudios, lo que condiciona que la confianza en el rendimiento diagnóstico de esta prueba sea moderada⁵⁸.

Por otro lado, las diferentes técnicas y métodos de evaluación utilizados en los distintos estudios añaden incertidumbre a los resultados, así como la falta de seguimiento que sería necesario para la validación completa de una cohorte de pacientes.

La punción lumbar es una prueba segura. Las complicaciones más frecuentes son la cefalea post punción lumbar (pudiendo llegar hasta el 40% de los casos) y la lumbalgia. Otras complicaciones descritas de forma muy infrecuente son: complicaciones hemorrágicas (hematoma subdural intracraneal o, más raramente, hematoma espinal epidural o subaracnoideo), complicaciones infecciosas (discitis, meningitis bacteriana y absceso epidural), neuropatías craneales y radiculopatía⁵⁹. Pese a su buen perfil de seguridad se trata de una prueba invasiva que, según la propia experiencia de los autores, genera cierto rechazo entre los pacientes.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con sospecha de EM en brotes, el estudio del líquido cefalorraquídeo no es necesario para la confirmación diagnóstica según los criterios de McDonald 2010.
Fuerte	En pacientes con sospecha de EM primariamente progresiva, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo cuando la RM no cumpla criterios de diseminación en espacio según McDonald 2010.
√	En pacientes con sospecha de EM y manifestaciones clínicas atípicas o radiológicas no diagnósticas, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo que incluya la determinación de bandas oligoclonales y/o la síntesis de inmunoglobulina G.
√	El análisis del líquido cefalorraquídeo debe hacerse siguiendo las indicaciones adaptadas de Freedman et al descritas en la tabla 2 del capítulo 7.

4.1.4. Potenciales evocados

Los potenciales evocados relacionados con el estímulo se utilizan para valorar la función de las vías nerviosas y existen diferentes modalidades: visuales, auditivos de tronco,

somatosensoriales y motores. Tienen una morfología, una latencia y una amplitud características para cada modalidad y proporcionan una medida de la desmielinización que puede orientar para determinar lesiones que no han producido sintomatología o demostrar afectación en presencia de síntomas vagos. En pacientes con EM, la alteración más frecuente es el enlentecimiento de la conducción⁶⁰.

El análisis de los potenciales evocados en pacientes con EM concluyeron que solo los visuales eran útiles para el diagnóstico y así estaban contemplados en los criterios de McDonald 2005²⁷. La realización de potenciales evocados no se ha considerado un requisito para la confirmación diagnóstica de EM de acuerdo con los nuevos criterios de McDonald 2010. Su utilidad estaría reservada para objetivar la presencia de una lesión correspondiente a un evento neurológico o brote no demostrable mediante la exploración neurológica ni la RM²⁸.

El rendimiento diagnóstico de los potenciales evocados se ha determinado en 5 estudios con un tamaño muestral mínimo de 40 pacientes y un seguimiento prospectivo de entre los 25 y los 76 meses (Pelayo 2010, Sastre-Garriga 2003, Ghezzi 1999, Filippini 1994, Lee 1991)⁵⁸. Todos menos 1 (Filippini 1994, criterios de McDonald 1977), establecieron el diagnóstico según los criterios de Poser. Dos estudios incluyeron pacientes con un SCA (Pelayo 2010 y Sastre-Garriga 2003), 2 incluyeron pacientes con sospecha de EM (Filippini 1994 y Lee 1991) y 1 incluyó pacientes con una neuritis óptica (Ghezzi 1999). Las evaluaciones de los potenciales evocados fue heterogénea e incluyó en algunos casos una evaluación multimodal (visuales más auditivos más somatosensoriales).

En su conjunto, los valores de sensibilidad y especificidad fueron moderados al considerar los potenciales de forma aislada. El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo en pacientes con un SCA en los que el resultado de los potenciales evocados se evaluó conjuntamente con los criterios de RM de Barkhof. Así, los criterios de Barkhof mostraron una sensibilidad de 65 y especificidad de 90 (OR diagnóstica 16,2; IC 95% 9,0 a 28,9) y en combinación con un potencial alterado aumentó el OR diagnóstica a 29,2 (IC 95% 13,1 a 65,1). Este resultado se obtuvo a expensas de reducir la sensibilidad (del 65% al 51%), pero incrementar la especificidad (del 90% al 97%). La evaluación de 2 o 3 resultados de potenciales evocados (conjuntamente con los criterios de RM de Barkhof) mostró la misma tendencia de reducción de la sensibilidad y aumento de la especificidad. Los resultados de los estudios que evaluaron el rendimiento de los potenciales de forma aislada, independientemente del tipo de población incluida (SCA, neuritis óptica, sospecha de EM), mostraron un rendimiento moderado (OR diagnóstica entre 0,6 y 3,7)⁵⁸.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

La evidencia proviene de una RS que evaluó diferentes procedimientos diagnósticos (RM, LCR y potenciales evocados visuales, somatosensoriales, auditivos y motores). El rendimiento diagnóstico de los potenciales evocados se evaluó en pacientes con SCA, neuritis óptica o sospecha clínica⁵⁸.

En su conjunto, los valores de sensibilidad y especificidad fueron moderados y variables. El mayor rendimiento diagnóstico se obtuvo en pacientes con un SCA en los que la alteración de los potenciales evocados se asoció con la presencia de criterios de RM de Barkhof.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

Las principales limitaciones de la calidad de la evidencia proceden de la diversidad en las intervenciones evaluadas y de las diferentes poblaciones incluidas, así como de la variabilidad de los resultados de rendimiento diagnóstico⁵⁸. Con todo ello, pese a que el balance beneficio-riesgo es favorable, ya que la realización de exploraciones neurofisiológicas no representa riesgo para el paciente, existe incertidumbre sobre cuál es el rendimiento real de obtener unos potenciales evocados, de manera aislada o en combinación con las pruebas de imagen de RM en pacientes con sospecha de EM.

Recomendaciones

Fuerte	El estudio de potenciales evocados no es necesario para la confirmación diagnóstica de EM en brotes según los criterios de McDonald 2010.
√	En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de potenciales evocados si se requiere la confirmación de un evento neurológico no objetivado.

4.2. Comunicación del diagnóstico de esclerosis múltiple

- ¿La forma de comunicación del diagnóstico y el perfil de afrontamiento del paciente condicionan el impacto del diagnóstico?

El proceso diagnóstico y específicamente el momento de la comunicación del diagnóstico de una enfermedad como la EM condiciona un impacto emocional, familiar,

laboral y social para los pacientes. La mayoría de afectados inicia un proceso de ajuste a la nueva situación. Se trata de un periodo de adaptación y aprendizaje importante, que abarca desde el impacto de la noticia pasando por diferentes fases de negación, angustia, miedo, ansiedad, dolor, tristeza y aceptación. Para poder afrontar todos los cambios es necesario disponer de la información necesaria, tiempo, apoyo multidisciplinar y poner en marcha estrategias positivas encaminadas a asimilar las dificultades de forma directa, con proactividad, situando la enfermedad en el lugar que le corresponde y, en definitiva, aprendiendo a convivir con ella. Las diferencias en la manera de afrontar la EM dependen del avance de la enfermedad, la accesibilidad a los recursos, el apoyo social y del entorno familiar que se recibe, del nivel de alfabetización en salud, y de la cultura, valores y preferencias del paciente.

La forma de comunicar el diagnóstico de EM al paciente y su entorno familiar tan pronto como se confirma, unido al contexto del paciente, así como a los mecanismos de afrontamiento puestos en marcha por él, pueden agravar o mitigar el impacto de la EM, así como la respuesta del paciente y su familia ante la enfermedad.

En un ECA se evaluaron 2 formas de proporcionar información a los pacientes recientemente diagnosticados de EM: un grupo de pacientes que recibió la información habitual (control), mientras que otro realizó una entrevista con un clínico y la información se complementó con material electrónico y un boletín informativo (intervención).

A los 6 meses el porcentaje de pacientes con un mejor nivel de conocimientos y de satisfacción fue superior en el grupo de intervención. El estudio no mostró diferencias significativas entre los 2 grupos en las diferencias en las puntuaciones de ansiedad y depresión de la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) a los 6 meses⁶¹.

**Calidad
baja**

Una publicación posterior evaluó las puntuaciones de las escalas HADS de ansiedad y depresión en los pacientes del estudio de Solari 2010 (en el momento basal y a los 6 meses). Los pacientes fueron analizados conjuntamente sin distinción del brazo de intervención (información habitual vs información complementada).

El sexo femenino y las puntuaciones >8 de la escala HADS de depresión se asociaron significativamente a ansiedad (puntuaciones >8 de la escala HADS de ansiedad) y a la inversa las puntuaciones >8 de la escala HADS de ansiedad se asociaron significativamente a depresión (puntuaciones >8 de la escala HADS de depresión)⁶².

**Calidad
baja**

Según los resultados de un estudio en pacientes con EM sin grupo comparador, se observó que la satisfacción con la información recibida se asoció con una menor utilización de estrategias de evitación para afrontar la enfermedad. Los pacientes más satisfechos fueron, además, los que se mostraron más activos en la búsqueda de información adicional y utilizaron más estrategias de planificación⁶³. De la misma manera, de acuerdo con los resultados de un estudio descriptivo retrospectivo mediante entrevistas telefónicas, los pacientes que manifestaron una peor valoración de la información recibida fueron los que, de forma significativa, presentaron con más frecuencia alteración del estado de ánimo (requerimiento de tratamiento psicológico o tratamiento antidepressivo)⁶⁴.

**Calidad
muy baja**

En un análisis posterior de los pacientes del estudio de Lode 2007 comparados con un grupo control, se observó que los pacientes con EM utilizaban en menor medida estrategias de afrontamiento centradas en el problema como la planificación, afrontamiento limitado, búsqueda de soporte emocional social, expresión de las emociones o la reinterpretación positiva⁶⁵.

**Calidad
muy baja**

En un estudio con un diseño de caso y controles, se evaluó de forma específica si el tipo de personalidad estaba relacionado con la forma de afrontamiento de la enfermedad. El tipo de personalidad se determinó mediante el test de *Costa and McCrae's NEO Personality Inventory* (NEO-PI) en 5 categorías: neuroticismo, extraversión, apertura, amabilidad y responsabilidad; y la forma de afrontamiento de la enfermedad a través de 3 categorías adaptadas del *Dispositional Coping Styles Scales (COPE-Inventory)*: afrontamiento centrado en las tareas, afrontamiento social/emocional y afrontamiento basado en la evitación⁶⁶.

Los resultados del estudio para el grupo de pacientes con EM muestran una asociación significativa, no presente en el grupo control, entre una personalidad de tipo amable y un afrontamiento basado en la evitación ($p < 0,001$). Por otro lado, se observó una asociación tanto en los pacientes con EM como en los controles entre una personalidad con rasgos neuróticos y un afrontamiento de la enfermedad de tipo social/emocional ($p < 0,05$).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

La evidencia proviene de un único ensayo clínico y de varios estudios observacionales, que mostraron que una estrategia de comunicación detallada se asociaba a una mejor satisfacción y conocimiento de la enfermedad por parte del paciente. Los pacientes que se mostraron más satisfechos con la información recibida en el momento del diagnóstico utilizaron mejores estrategias de afrontamiento (planificación y búsqueda de información) y menor alteración del estado de ánimo⁶¹⁻⁶⁴. Asimismo, los rasgos de personalidad (neurótica y amable) de los pacientes con EM condicionaron determinadas formas de afrontamiento que dificultaron el ajuste a la enfermedad^{65,66}.

Calidad
baja

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia de los estudios que analizan el impacto de la comunicación del diagnóstico y las estrategias de afrontamiento es en todos los casos baja o muy baja⁶¹⁻⁶⁴. La evidencia procedente del ensayo clínico que evaluó diferentes estrategias de comunicación del diagnóstico, presentó limitaciones debido principalmente al escaso número de eventos y a limitaciones en la validez externa de la aplicación de la intervención, ya que las formas de comunicación difieren de forma importante entre los distintos centros y profesionales implicados⁴². La calidad de la evidencia procedente del estudio observacional que evaluó la relación de la satisfacción de la información recibida con las estrategias de afrontamiento es limitada debido al tipo de diseño metodológico (cohorte prospectiva sin grupo control)⁶².

No obstante, pese a que los resultados de los estudios no ofrecen una alta fiabilidad para emitir una recomendación, se trata de un tema clave para el paciente y su entorno familiar, y puede provocar un impacto negativo en la asimilación de la enfermedad. Todos los informantes que participaron en las entrevistas focales creen que la comunicación del diagnóstico es un aspecto clave, tanto para la persona que sufre la enfermedad como para los familiares. Quieren que se les dé toda la información desde el primer momento en que se enteran de que tienen EM. Solicitan toda la información posible y necesaria sobre las características de la enfermedad y las posibles formas de evolución, para evitar que el paciente se cree falsas esperanzas o, por el contrario, ideas demasiado negativas sobre el posible pronóstico. Es importante destacar que, aunque la mayoría de las personas se sienten más cómodas con la verdad que con la evasión, es importante respetar los deseos del paciente y adaptar la información. Además, los pacientes participantes en los grupos de discusión consideraron que se les debe comunicar utilizando un lenguaje lo más llano posible y «con tacto» para tranquilizar y dar apoyo emocional al enfermo y a sus acompañantes. Asimismo, indicaron que se debería tener en

cuenta a los familiares en el momento de comunicar el diagnóstico, ya que la noticia además de afectar al propio enfermo, afectará a las personas de su entorno más cercano. Por último, dado que la enfermedad tiene un componente de incertidumbre a lo largo de su evolución, los pacientes y sus familiares requieren información y apoyo constante por parte de los médicos⁵⁷.

Recomendaciones

Débil	Los pacientes con confirmación diagnóstica de EM deben recibir por parte del profesional sanitario información inteligible y detallada sobre la enfermedad, adaptada a su situación clínica y a su nivel de alfabetización en salud.
Débil	Se recomienda identificar con el paciente y su entorno familiar, aquellos factores que pueden dificultar la asimilación del impacto de la EM, especialmente durante el diagnóstico y fases posteriores.
✓	Se recomienda hacer una comunicación temprana del diagnóstico de EM para minimizar la ansiedad asociada a la incertidumbre.
✓	Se recomienda un adecuado acompañamiento del paciente y de la familia durante el proceso diagnóstico de la EM.

4.3. Vacunación en pacientes con esclerosis múltiple

- ¿La administración de vacunas en pacientes con EM conlleva un riesgo de exacerbaciones?

En pacientes con EM la presencia de un cuadro infeccioso puede ser un desencadenante de brotes, y durante el transcurso del proceso infeccioso a menudo existe un marcado empeoramiento del estado basal del paciente, posiblemente debido, entre otras causas, al incremento de la temperatura. Algunas de estas infecciones pueden ser prevenidas mediante la vacunación. Sin embargo, existen dudas sobre la seguridad de la vacunación en estos pacientes, concretamente sobre la posibilidad de desencadenar brotes debido al estímulo inmunógeno⁶⁷.

Una RS reciente (Farez 2011) incluyó 23 estudios clínicos aleatorizados y observacionales en los que se evaluó el riesgo de desarrollar EM o de presentar una exacerbación tras la administración de diferentes vacunas recomendadas en niños o adultos⁶⁸. Se seleccionaron solo aquellos estudios en los que se valoró específicamente el riesgo de exacerbación. Por otro lado, un documento de revisión sobre vacunaciones en EM de la *American Academy of Neurology* (AAN) aborda específicamente el riesgo de exacerbaciones tras la vacunación⁶⁹. Se decidió analizar la revisión de Farez por ser más reciente, más completa y con mayor rigor en la metodología empleada. Finalmente, se utilizaron 2 estudios recientes, no incluidos en las revisiones anteriores, sobre el riesgo de brotes en pacientes con EM que recibieron la vacuna frente a la fiebre amarilla⁷⁰ y la vacuna estacional y/o pandémica H1N1 frente al virus de la gripe⁷¹.

Influenza

Tres ECA han evaluado el riesgo de presentar un brote en pacientes con EM, comparando vacuna antigripal frente a placebo. La definición de brote o de enfermedad difirió entre los diferentes estudios (Myers 1976, Mokhtarian 1997, Miller 1997). El análisis conjunto de los estudios realizado en la RS no mostró diferencias en el riesgo de presentar un brote (RR 1,24; IC 95% 0,89 a 1,72)⁶⁸.

Calidad baja

Se ha identificado un estudio en pacientes con EM con un brote entre 1993 y 1997 incluidos en la base EDMUS donde los casos constituyen su propio control (Confavreux 2001). Se comparó la probabilidad de haber recibido vacunación en los 2 meses previos al brote (periodo de riesgo) comparado con el periodo de 4 meses anterior a dicho periodo de riesgo. El estudio no mostró un aumento del riesgo de recaídas para la vacunación antigripal (RR 1,08; IC 95% 0,37- 3,10).

Calidad muy baja

En un estudio descriptivo se valoró la aparición de eventos de cualquier tipo (neurológicos-brotes y no neurológicos) tras la administración de la vacuna frente a la gripe estacional y/o frente a la pandémica durante el periodo 1 de diciembre de 2009 al 28 de febrero de 2010. Un total de 101 pacientes aceptaron participar en el estudio y rellenaron un cuestionario de datos demográficos, clínicos y de antecedente de vacunación. Aquellos pacientes que declararon haber recibido la vacuna en los 2 meses previos a la cumplimentación del cuestionario, fueron interrogados específicamente sobre eventos tras la vacunación. Del total de pacientes incluidos, 24 recibieron ambas vacunas, 14 solo la vacuna frente a la gripe estacional y 11 solo frente a la pandémica. Ningún paciente reportó haber experimentado síntomas neurológicos posteriores a la vacunación⁷¹.

Calidad muy baja

Hepatitis B y tétanos

Un único estudio evaluó el riesgo de brotes tras la administración de las vacunas frente al virus de la hepatitis B y frente al tétanos. Los resultados muestran un menor riesgo de brotes en los vacunados frente al virus de la hepatitis B y frente al tétanos comparados con el grupo control, pese a que los resultados no son significativos (RR frente a hepatitis B 0,67; IC 95% 0,20 a 2,17, y RR frente a tétanos 0,75; IC 95% 0,23 a 2,46)⁷².

Calidad
muy baja

Fiebre amarilla

En relación con la vacuna frente a la fiebre amarilla, solo hay una serie de 7 pacientes con EMRR que recibieron la vacuna al viajar a un área endémica y en la que los pacientes constituyen su propio control. Todos los pacientes recibían tratamiento modificador (interferón beta [IFN] o acetato de glatirámico [AG]).

El seguimiento de los pacientes fue de 24 meses durante los que se evaluó el riesgo de presentar un brote (tasa anualizada) comparando 2 periodos definidos previamente: periodo de riesgo (entre la primera y la quinta semana de haber recibido la vacuna) y periodo de no riesgo (resto del tiempo hasta un seguimiento máximo de 24 meses). Durante el periodo de riesgo, la tasa anualizada de brotes fue significativamente superior al resto del periodo de seguimiento hasta los 24 meses (8,57 frente a 0,67, $p < 0,001$), que corresponde a un RR de 12,8 (IC 95% 4,28-38,13)⁷⁰.

Calidad
muy baja

Otras vacunas

Se ha identificado un único estudio, una serie de 5 casos en pacientes entre los 12 y los 26 años vacunados frente al virus del papiloma, que debutaron con síntomas compatibles con enfermedad desmielinizante 28 días después de recibir la vacuna. Tres de ellas tenían criterios de EMCD y las otras 2 fueron catalogadas con SCA⁷³. No se ha encontrado evidencia sobre el riesgo de exacerbaciones tras la vacunación con triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis), vacuna frente a difteria, virus de la hepatitis A, *haemophilus influenzae*, meningococo, pneumococo, fiebre tifoidea, rabia ni polio.

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible sobre si los pacientes con EM presentaban un mayor riesgo de padecer reagudizaciones tras la vacunación se limitó a las vacunas frente a la gripe, hepatitis B, tétanos y fiebre amarilla^{68,70}. En el caso de la vacuna frente a la gripe, dispusimos de 3 ensayos clínicos que mostraron que la vacunación frente a la gripe no conllevaba un aumento del riesgo de presentar un brote tras la inmunización. Adicionalmente, un estudio *case-crossover* no mostró un aumento de riesgo de exacerbaciones para vacuna frente a la gripe, al tétanos ni al virus de la hepatitis B.

Un estudio descriptivo en pacientes vacunados frente a la gripe estacional y/o frente a la pandémica H1N1, sin grupo control, mostró que en un total de 49 pacientes vacunados no se observó ningún efecto adverso de carácter neurológico tras la vacunación⁷¹.

La evidencia para la vacuna frente a la fiebre amarilla procedía de una serie de 7 pacientes con EMRR vacunados en los que se mostró un incremento marcado del riesgo de presentar un brote durante las 5 primeras semanas tras la vacunación frente a la fiebre amarilla⁷⁰.

No existe evidencia respecto al riesgo de reagudizaciones en pacientes que recibieron otras vacunas, a excepción de una serie de 5 casos de pacientes vacunados frente al virus del papiloma humano⁷³.

**Calidad
muy baja**

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia es en todos los casos baja o muy baja. La evidencia procedente de ensayos clínicos presentó limitaciones debido a la calidad metodológica de los estudios y a un número reducido de pacientes y eventos. Por lo que se refiere a la evidencia procedente de los estudios observacionales, su calidad fue muy baja debido al tipo de diseño retrospectivo y a limitaciones en la precisión de los resultados^{68,70,71}. La serie de casos sobre la vacuna frente al virus del papiloma no permite extraer ninguna conclusión de asociación con la vacuna⁷³.

La revisión analiza los potenciales riesgos de la vacunación, pero no aporta datos sobre los beneficios específicos en los pacientes con EM^{49,70,53}. El documento de revisión sobre vacunaciones en EM de la AAN concluye que la evidencia disponible en relación con la efectividad de la vacunación en pacientes con EM es insuficiente. No obstante, consideran que sí hay evidencia suficiente que apoya un riesgo aumentado de brotes en las semanas en torno a un episodio infeccioso causado por un agente prevenible con vacunación⁶⁹.

En la población general, el beneficio de la vacunación frente a la gripe está ampliamente documentado. La presencia de una patología crónica (incluyendo alteraciones de tipo neurológico) constituye una indicación para recibir la vacuna, de acuerdo con las recomendaciones vigentes⁷⁴. El beneficio de la vacunación frente al tétanos y la hepatitis B en individuos susceptibles está justificado por la gravedad y carga para el sistema sanitario de ambas infecciones en el adulto⁷⁵. Para la fiebre amarilla el beneficio de la vacunación es contundente, dado que el riesgo de muerte por la infección excede los potenciales efectos adversos de la vacuna. No obstante, hay que tener en cuenta que la vacuna esta contraindicada en pacientes en situación de inmunosupresión y en embarazo⁷⁶.

Pese a existir evidencia que justifica los beneficios de la vacunación, existe un rechazo a las vacunas en la población general y en particular en pacientes con EM. Así, en pacientes con EM que rechazaron la vacuna antigripal se vio que el motivo más común fue el miedo a los efectos adversos generales (no neurológicos) de la vacuna y la segunda causa más frecuente fue que su neurólogo les había recomendado *no* vacunarse debido a su enfermedad⁷¹. Los pacientes con enfermedad avanzada entrevistados en los grupos focales manifestaron que no se vacunan porque les da miedo lo que les pueda llegar a provocar debido a su enfermedad. No les compensa vacunarse, porque para ellos tienen un mayor peso los efectos adversos que las vacunas les puedan provocar. Otro argumento que dan para no vacunarse es que ya se pinchan bastante para el tratamiento de la EM y no se quieren pinchar más⁵⁷.

Por otro lado, existe un desconocimiento acerca de la necesidad de vacunación en el adulto sano y en el adulto con enfermedades de base. Los pacientes declaran no recibir información por parte de los médicos a excepción de la que les proporcionan en el centro de atención primaria, donde su médico de familia y/o su enfermera les recomiendan que se vacunen sin explicarles más detalles. Los pacientes con EM refieren desconocer el tema de las vacunas, incluso llegan a confundirlo, dicen que se «vacunan» refiriéndose al tratamiento modificador del curso de la enfermedad que se administran (similar a la vacuna por ser inyectado)⁵⁷.

Recomendaciones

Débil	Cuando estén indicadas las vacunas frente a la gripe, el tétanos o al virus de la hepatitis B, no se deben desaconsejar en pacientes con EM o sospecha de EM por temor al riesgo de brotes tras la vacunación.
✓	Cuando esté indicada, se debe valorar el beneficio-riesgo de la vacunación frente a la fiebre amarilla en pacientes con EM.
✓	A los pacientes con EM se les debe informar de la importancia de estar inmunizado correctamente. Véase la tabla 3 del capítulo 7.
✓	En pacientes que van a iniciar tratamiento con fingolimod o con fármacos inmunosupresores, se recomienda comprobar el estado serológico frente al virus de la varicela zoster y virus del sarampión y vacunar en caso negativo, esperando un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.

5. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

5.1. Tratamiento en pacientes con un síndrome clínico aislado

- En pacientes con un síndrome clínico aislado, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Se considera que un paciente presenta un SCA ante un cuadro clínico de presentación monofásica (un único episodio de instauración aguda) con sospecha de un proceso subyacente de características inflamatorio-desmielinizantes del SNC con una duración mínima de 24 horas en ausencia de fiebre o infección. Una gran variedad de síndromes clínicos pueden ser incluidos dentro de la definición de SCA, pero los más frecuentes son aquellos que implican la afectación del nervio óptico, el tronco del encéfalo o la médula espinal²⁹.

5.1.1. Interferón beta

Dos RS, Clerico 2008 y Melo 2008, analizan la eficacia y la seguridad del IFN beta en pacientes con un SCA para prevenir la conversión a EMCD^{77,78}. Se seleccionó la RS de Clerico por ser más exhaustiva e incluir metanálisis, aunque los estudios incluidos en ambas eran los mismos. Los resultados de RM del estudio BENEFIT incluyendo todos los pacientes (fase doble ciego y fase de extensión abierta) con un seguimiento de 24 meses se recogieron en una publicación posterior⁵⁹.

La RS de Clerico incluyó 3 ECA con IFN beta-1a y 1b comparado con placebo en 1.160 pacientes con un único episodio desmielinizante y con una RM positiva (estudio BENEFIT [Kappos 2006], estudio CHAMPS [Jacobs 2000], estudio ETOMS [Comi 2001]). Los 3 estudios utilizaron distintas dosis y tipos de IFN beta: IFN beta-1a 30 mcg intramuscular (im) semanalmente (estudio CHAMPS), IFN beta-1a 22 mcg subcutánea (sc) semanalmente (estudio ETOMS) e IFN beta-1b 250 mcg sc a días alternos (estudio BENEFIT)⁵⁷.

<p>El tiempo hasta la conversión a EMCD fue evaluado en 2 ECA (estudio ETOMS, estudio BENEFIT) que no pudieron combinarse, pero ambos mostraron un tiempo significativamente más largo en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo (estudio ETOMS: 569 días en el grupo IFN beta y 252 días en el grupo placebo [HR 0,65; IC 95% 0,45 a 0,94, p = 0,023]; estudio BENEFIT: 618 días en el grupo IFN beta y 255 en el grupo placebo [HR 0,50; IC 95% 0,36-0,70, p < 0,0001]).</p>	Calidad moderada
<p>Al año de tratamiento, la proporción de pacientes que convirtieron a EMCD fue significativamente menor en los pacientes tratados con IFN beta que en los tratados con placebo (3 ECA: estudio CHAMPS, estudio ETOMS, estudio BENEFIT: 1.110 pacientes, OR 0,53; IC 95% 0,40 a 0,71; I² 0%) y este resultado se mantuvo a los 2 años (2 ECA: estudio ETOMS, estudio BENEFIT, 768 pacientes, OR 0,52; IC 95% 0,38 a 0,70; I² 12%).</p>	Calidad moderada
<p>En el ECA de Pakdaman, la probabilidad acumulada de conversión a EMCD durante un seguimiento de 3 años fue menor en el grupo de tratamiento con IFN beta-1a 30 mg im una vez a la semana durante 3 años que en el grupo placebo, con diferencias estadísticamente significativas (37% en el grupo de tratamiento en comparación con el 58% en el grupo de placebo; p < 0,03)⁷⁹.</p>	Calidad moderada
<p>En el estudio CHAMPS se observó una diferencia significativa en el número de nuevas lesiones o lesiones que aumentan de volumen en T2 a los 12 meses de tratamiento (275 pacientes, 2,1 ± 3,3 en el grupo de tratamiento vs 4,0 ± 5,0 en el grupo de placebo; p < 0,001). También se observaron diferencias significativas en el número acumulado de lesiones que realzan con gadolinio a los 12 meses (271 pacientes, 0,7 ± 2,0 en el grupo de tratamiento vs 1,6 ± 3,8 en el grupo de placebo p = 0,02) y en el cambio en el volumen de las lesiones en T2 (p = 0,004).</p> <p>En el estudio ETOMS se observó una diferencia significativa en el número de nuevas lesiones o lesiones que aumentan de volumen en T2 a los 24 meses (290 pacientes, p < 0,001) y en el cambio en el volumen de las lesiones en T2 (114 pacientes; p = 0,002), pero no se observaron diferencias en las lesiones que realzan con gadolinio (290 pacientes; p = 0,809) a los 24 meses de tratamiento.</p> <p>En el estudio BENEFIT también se observaron diferencias significativas en el número de lesiones activas en T2 (definidas como lesiones nuevas, que aumentan de volumen o lesiones que realzan con gadolinio) (468 pacientes, 3,7 ± 8,2 en el grupo de tratamiento vs 8,5 ± 13,9 en el grupo de placebo; p < 0,0001), así como en el cambio en el volumen de las lesiones en T2 (468 pacientes; p < 0,05).</p>	Calidad moderada

En un estudio posterior de los pacientes del estudio BENEFIT, en el que se analizaron las variables de RM de todos los pacientes durante el periodo de 24 meses, independientemente de si continuaban en la fase doble ciego del ensayo o estaban en la fase de extensión abierta. Se observaron diferencias significativas a favor del grupo tratado con IFN beta en el número acumulado de nuevas lesiones T2 (404 pacientes, $3,2 \pm 5,0$ [media \pm desviación estándar, DE] en el grupo de tratamiento vs $5,3 \pm 6,5$ en el grupo de placebo) a los 24 meses de tratamiento. También se observaron diferencias significativas en el número acumulado de lesiones que realzan con gadolinio (404 pacientes, $2,2 \pm 5,5$ en el grupo de tratamiento vs $4,6 \pm 6,6$ en el grupo de placebo). Sin embargo, no hubo diferencias entre grupos respecto al cambio en el volumen de las lesiones T2 desde el inicio⁸⁰.

**Calidad
moderada**

Resumen de la evidencia

En pacientes con un único episodio desmielinizante y una RM compatible con EM, el IFN beta en comparación con placebo ha mostrado una proporción significativamente menor de pacientes que desarrollaron una EMCD, un tiempo hasta la conversión significativamente más largo y una probabilidad de conversión a EMCD menor. También se han observado un número significativamente menor de nuevas lesiones o lesiones que aumentaban de volumen en T2, así como de lesiones que realzaban con gadolinio^{77,80}.

**Calidad
moderada**

De la evidencia a la recomendación

En las variables de resultado evaluadas se ha disminuido la calidad de la evidencia por limitaciones en el diseño de los estudios, principalmente debidas a la información poco clara en los ECA para asegurar una aleatorización adecuada y a las pérdidas en el seguimiento (en el caso de uno de los estudios [CHAMPS] se perdió información de un número considerable de pacientes, por la interrupción prematura del ensayo por eficacia). No obstante, los resultados obtenidos son consistentes y significativos y el perfil de seguridad es aceptable. Los síntomas pseudogripales y las reacciones locales en el punto de inyección fueron los eventos adversos más frecuentes con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el de placebo. Los efectos adversos graves ocurrieron en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas (3 ECA, 1.159 pacientes, OR 0,83; IC 95% 0,52 a 1,34)⁷⁷.

Por otro lado, el tratamiento precoz con IFN beta-1b fue altamente coste-efectivo según los resultados de un estudio de evaluación económica realizado en Italia basado en el ensayo BENEFIT. En él se compararon los costes y los AVAC del tratamiento precoz con 250 mcg de IFN beta-1b en pacientes con un SCA en comparación con el tratamiento una vez el paciente ha desarrollado una EMCD⁸¹. Desde la perspectiva del SNS italiano (euros de 2006), el coste anual del tratamiento desde el diagnóstico de EMCD por paciente tratado con IFN beta-1b es de 169.239,04 € y de 170.133,26 € desde el diagnóstico de SCA. Los pacientes tratados precozmente con IFN beta-1b desde el diagnóstico de SCA ganaron 7,84 AVAC en comparación con los 7,49 de los no tratados precozmente ($p < 0,0001$). Por cada incremento de AVAC por el tratamiento precoz con IFN beta-1b en los pacientes con SCA se ahorran 2.574,94 € que se consumen si se retrasa el tratamiento hasta confirmar la enfermedad.

Un estudio posterior, realizado en los Estados Unidos desde la perspectiva de las aseguradoras, también comparó el coste y utilización de recursos del tratamiento inmunomodulador (IFN y AG) de inicio precoz (en SCA) respecto al inicio tardío (en la confirmación diagnóstica). El estudio no mostró diferencias entre los costes globales anuales por paciente de ambas intervenciones (28.280 \$ vs 29.102 \$; $p = 0,04$), pero el tratamiento precoz se asoció a menor cantidad de hospitalizaciones⁸².

Según la perspectiva del paciente, la decisión de iniciar el tratamiento tras el primer brote es difícil debido a la ausencia en ocasiones de clínica grave, incluso de diagnóstico confirmado y a que los fármacos presentan efectos adversos. Valoran mucho el apoyo de los profesionales para darles toda la información sobre los efectos de los fármacos, tanto positivos como negativos⁵⁷. No obstante, aquellos pacientes que comienzan el tratamiento presentan unas condiciones ventajosas para una adecuada adherencia, ya que se ha observado que un tiempo breve desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento, la menor edad y una mayor calidad de vida al inicio del tratamiento son factores que condicionan una buena adherencia^{83,84}.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la RM, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM.

5.1.2. Acetato de glatirámero

El estudio multicéntrico PreCISe evaluó la eficacia del AG en 481 pacientes con SCA⁸⁵. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir AG 20 mg/día sc o placebo durante un seguimiento de 36 meses o hasta desarrollar EMCD. A los 2 años se realizó un análisis intermedio cuyos resultados favorables llevaron a interrumpir el placebo e iniciar una fase abierta con AG. Los resultados de eficacia que se presentan corresponden a los 2 años de tratamiento.

No se ha identificado ningún estudio adicional en la actualización de la búsqueda de la literatura.

El riesgo de conversión a EMCD disminuyó en un 45% en el grupo de intervención (AG) en comparación con el grupo placebo (222 pacientes, [HR] 0,55; IC 95% 0,40 a 0,77; $p = 0,0005$) y el tiempo hasta la conversión a EMCD se retrasó significativamente en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo (722 días frente a 336 días).

Calidad moderada

El número de nuevas lesiones en T2 se redujo en un 58% (0,7 en el grupo de AG vs 1,8 en el grupo de placebo) a favor del grupo de tratamiento (222 pacientes, RR 0,42; IC 95% 0,29 a 0,61; $p < 0,0001$) y el cambio de volumen de las lesiones en T2 fue menor en el grupo de AG frente al grupo placebo (*geometric mean ratio* 0,75; IC 95% 0,64-0,87; $p = 0,0002$). Los pacientes en tratamiento con AG tuvieron una reducción significativa en el número de lesiones que realzan con gadolinio en comparación con placebo (222 pacientes, 0,40; IC 95% 0,30 a 0,55; $p < 0,0001$).

Calidad moderada

Resumen de la evidencia

En pacientes con un SCA, el AG disminuyó el riesgo de conversión a EMCD, así como el número y cambio de volumen de nuevas lesiones en T2 y el número de lesiones que realzaban con gadolinio en la RM⁸⁵.

Calidad moderada

De la evidencia a la recomendación

El estudio PreCISe es el único ECA que evalúa la eficacia del AG en esta población y que ha mostrado resultados favorables con un perfil de seguridad aceptable. Pese a que el ensayo tiene un riesgo bajo de sesgo, se ha disminuido la calidad por su interrupción prematura por eficacia. El AG se asocia con la presencia de reacciones generales autolimitadas (rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad) y de reacciones locales en el punto de inyección (picor, hinchazón, eritema, dolor)⁸⁶.

De la misma forma que para IFN beta, el tratamiento inmunomodulador con AG de inicio precoz (en SCA) comparado con el inicio tardío (en la confirmación diagnóstica)

no mostró diferencias en cuanto a los costes globales anuales, pero se asoció a menor cantidad de hospitalizaciones en los pacientes tratados precozmente⁸².

La percepción de los pacientes sobre la decisión de comenzar el tratamiento y la adherencia al mismo son comunes con lo indicado en el apartado anterior (5.1.1 IFN beta).

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se recomienda el tratamiento con acetato de glatirámico para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM.

5.2. Tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple confirmada

- En pacientes con EM confirmada, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

5.2.1. Interferón beta

Esclerosis múltiple remitente recurrente

Una RS, Nifkar 2010⁸⁷, aborda el tratamiento con IFN beta en todos los subtipos de EM, pero se descartó por ser de baja calidad y metanalizar conjuntamente los resultados de todos los subtipos de EM. Por otro lado, otras 2 RS, Rice 2001 y Filippini 2003^{88,89}, valoran los efectos de los IFN recombinantes en la EMRR y se decidió describir los resultados de Rice 2009 por tratarse de una RS de mayor calidad y por tener una fecha de búsqueda más reciente (2007). En ella se incluyen 4 ECA en los que se compara IFN beta frente a placebo en las siguientes pautas:

IFN beta-1a:

- 6,0 Millones de unidades internacionales (MUI) im 1 vez/semana durante 104 semanas, administrada por un profesional sanitario (ensayo MSCRG 1996).
- 6,0 o 12,0 MUI sc 1 vez/semana durante 48 semanas, administradas por el propio paciente (ensayo OWINS 1999).
- 6,0 o 12,0 MUI sc 3 veces/semana durante 2 años, administradas por el propio paciente (ensayo PRISMS 1998).

IFN beta-1b:

- 1,6 o 8,0 MUI sc a días alternos durante 2 años, administradas por el propio paciente (ensayo INFB MS 1993).

El análisis conjunto de los resultados de 2 ECA (OWINS 1999, PRISMS 1998) muestra que el IFN beta redujo la presencia de brotes al año, pero no de manera significativa (569 pacientes, RR 0,79; IC 95% 0,61 a 1,01; I² 71%).

**Calidad
baja**

En cambio, el tratamiento redujo de manera significativa la presencia de brotes a los 2 años (3 ECA: INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998; 919 pacientes, RR 0,80; IC 95% 0,73 a 0,88; I² 0%).

Los pacientes que completaron el seguimiento en el estudio PRISMS (n = 503) tuvieron la oportunidad de continuar en un estudio de extensión (PRISMS 4)⁹⁰ en el cual los pacientes mantenían su tratamiento si en el estudio original recibían IFN beta, o se les aleatorizaba a recibir IFN beta (en dosis de 6,0 o 12,0 MUI 3 veces/semana), si en el estudio original recibieron placebo.

Los resultados de este estudio de extensión mostraron que, a los 4 años de seguimiento, los pacientes tratados de manera continuada con IFN beta mostraron menores tasas anuales acumuladas de brotes que los pacientes que habían pasado de un tratamiento placebo a un tratamiento con IFN beta (0,80 en pacientes con dosis continuada de IFN beta 6,0 MUI [n = 167] vs 0,99 en pacientes cruzados placebo a IFN beta 6,0 MUI [n = 85] [p < 0,001]; 0,72 en pacientes con dosis continuada de IFN beta 12,0 MUI [n = 167] vs 1,06 en pacientes cruzados placebo a IFN beta 6,0 MUI [n = 87] [p < 0,001]).

**Calidad
moderada**

Los pacientes que recibieron IFN beta de manera continuada también tenían una mayor posibilidad de estar libres de brotes a los 4 años de seguimiento que los pacientes que habían iniciado el tratamiento con IFN beta al inicio del estudio de extensión (14,4% en pacientes IFN beta 6,0 MUI y 19% en pacientes IFN beta 12,0 MUI frente a 6,7% en pacientes cruzados de placebo a IFN beta; p < 0,05 respectivamente).

El IFN beta también redujo el número de pacientes que presentaron incremento de la discapacidad a los 2 años (aumento mínimo de un punto en la escala EDSS confirmado a los 3 y 6 meses) (3 ECA [INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998]; 919 pacientes, RR 0,69; IC 95% 0,55 a 0,87; I² 0%). En términos generales, la enfermedad progresó en el 20% de los pacientes tratados con IFN beta y en el 29% de los pacientes que recibieron placebo, por lo que se esperaría que por cada 100 pacientes tratados, 9 permanecieran estables a los 2 años (IC 95% 3 a 14).

**Calidad
moderada**

En el estudio de extensión del ensayo PRISMS (PRISMS 4), el tiempo hasta el incremento de la discapacidad fue mayor entre los pacientes que habían continuado con un tratamiento de IFN beta en una dosis de 12,0 MUI que en los pacientes que habían sido cruzados desde el grupo placebo en el estudio original a esta dosis de IFN (42,1 meses frente a 24,2 meses; $p < 0,05$). Este resultado no fue significativo en el grupo que recibió una dosis de IFN beta de 6,0 MUI (35,9 meses frente a 24,9 meses). La tasa de pacientes libres de progresión a los 4 años de seguimiento fue superior, sin conseguir la significación estadística, entre los pacientes con un tratamiento continuo de IFN beta a 6,0 MUI (51%) o a 12,0 MUI (56%) que los pacientes que habían pasado de recibir placebo a IFN beta (56%).

Calidad moderada

El efecto del IFN beta sobre la prevención de la progresión de la enfermedad está muy ligado a la interpretación de los resultados de los ensayos en relación con el tratamiento de las pérdidas durante el seguimiento. A pesar de que los estudios INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRIMS 1998 planearon un análisis por intención de tratar, dos de ellos (INFB MS 1993, MSCRG 1996) tuvieron pérdidas importantes, y no se analizaron en ninguno de los ensayos los resultados de los pacientes que no completaron el seguimiento. Solamente el estudio INFB MS 1993 analizó detalladamente los datos de los pacientes que abandonaron el estudio mostrando una mayor tasa de brotes, discapacidad y carga de enfermedad (a partir de pruebas de RM) que los pacientes que continuaron en el estudio.

Si se analizaran los resultados de los pacientes que abandonaron los diferentes ensayos como progresión de la enfermedad, el efecto del IFN en la reducción del número de pacientes con progresión desaparecería (RR 1,31; IC 95% 0,60 a 2,89).

En un estudio observacional de cohortes se analizó el efecto de la exposición al IFN beta y la discapacidad a largo plazo. Se comparó una cohorte de pacientes tratados con IFN beta durante una media de 5,1 años a partir del año 1995 que es cuando estuvo disponible el fármaco, con 2 cohortes control. Una concurrente de pacientes candidatos a recibir el tratamiento en el mismo periodo (a partir de 1995) y que no se medicaron, y otra de pacientes candidatos a recibir tratamiento previo al año 1995 y que permanecieron durante todo el seguimiento (media de 10,8 años) sin tratamiento.

La variable respuesta principal evaluada fue el tiempo hasta EDSS de 6 confirmado. No se observaron diferencias en el grupo de pacientes tratados comparado con la cohorte de control concurrente (HR 1,3; IC 95% 0,92-1,83; $p = 0,14$) ni comparado con la cohorte histórica (HR 0,77; IC 95% 0,58-1,02; $p = 0,07$) tras ajustar por sexo, edad, duración de la enfermedad y EDSS.

Calidad baja

Interferón comparación de dosis

Dos RS, Nifkar 2010 y Oliver 2011^{87,91}, comparan los distintos tratamientos con IFN beta disponibles comercialmente en pacientes con EMRR. Se escogió la RS de Oliver por ser de mayor calidad metodológica y porque la de Nifkar comparaba 3 formulaciones de IFN (IFN beta-1a im, IFN beta-1a sc e IFN beta-1b), pero no mencionaba dosis.

La RS de Oliver evaluó los estudios con distintos IFN beta para conocer la eficacia comparativa del IFN beta a dosis bajas (IFN beta-1a 30 mcg im a la semana) y a dosis altas (IFN beta-1a 44 mcg sc 3 veces por semana y el IFN beta-1b 250 mcg sc a días alternos) y la eficacia comparativa de las 2 dosis altas de IFN beta (1a y 1b). Incluyó 3 ECA (Durelli 2002, Etamadifar 2005, Panitch 2006) y 4 estudios observacionales (Milanese 2002, Carra 2003, Haas 2005, Minagar 2008) y todos ellos aportaron datos sobre las tasas de brotes.

Adicionalmente se han incluido otros estudios que comparan distintas dosis de IFN beta: el estudio *European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study*⁹² y O'Connor 2009⁹³.

El tratamiento con dosis altas mostró una mayor proporción de participantes libres de brotes en comparación con las dosis bajas:

- 4 estudios (Carra 2003, Etamadifar 2006, Panitch 2006, Minagar 2008), comparando dosis altas de IFN beta-1a con dosis bajas de IFN beta-1a, (919 pacientes, RR 0,88; IC 95% 0,79 a 0,98; I² 81%).
- 4 estudios (Durelli 2002, Carra 2003, Hass 2005, Etamidifar 2006), comparando dosis altas de IFN beta-1b con dosis bajas de IFN beta-1a 450 pacientes, RR 0,75; IC 95% 0,60 a 0,96; I² 28%).

Dos estudios (Carra 2003, Etamadifar 2005) compararon dosis altas de IFN-1a con dosis altas de IFN-1b y no mostraron diferencias significativas (100 pacientes, RR 1,16; IC 95% 0,81 a 1,67; I² 0%).

El porcentaje de pacientes libres de progresión de la discapacidad (medida con la escala EDSS) no presentó diferencias significativas entre los estudios con dosis bajas de IFN beta-1a comparados con los estudios con dosis altas de IFN beta-1a (2 estudios [Panitch 2005, Minagar 2008], 813 pacientes, RR 0,99; IC 95% 0,93 a 1,06, I² 0%) ni entre los estudios con dosis bajas de IFN beta-1a en comparación con dosis altas de IFN beta-1b (2 estudios [Durelli 2002, Haas 2005], 344 pacientes, RR 0,90; IC 95% 0,79 a 1,01; I² 73%).

Se observaron diferencias significativas en la estabilidad en la RM (definida como la no aparición de ninguna lesión nueva al completar el estudio) a favor de las dosis altas de IFN (todos los subtipos) vs las dosis bajas de IFN beta-1a (2 ECA [Durelli 2002, Panitch 2005], 865 pacientes, RR 0,61; IC 95% 0,53 a 0,71; I² 56%).

Calidad muy baja

Calidad baja

Calidad baja

Calidad muy baja

El estudio europeo de comparación de dosis (*European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study*) evaluó IFN beta de 30 mcg vs 60 mcg im una vez por semana durante al menos 36 meses.

Se observó la misma progresión de la discapacidad (incremento de 1 punto en EDSS confirmado a los 6 meses) entre las 2 dosis a los 3 años de seguimiento (del 37%; HR 0,96; IC95% 0,77 a 1,20; p = 0,73). A los 24 meses la tasa de progresión era del 28% para la dosis de 60 mcg y del 29% para la de 30 mcg, y a los 12 meses la tasa fue del 15% para la dosis de 60 mcg y del 18% para la de 30 mcg.

Esta tasa de progresión fue independiente de la puntuación en el EDSS al inicio del estudio: a los 36 meses de estudio la tasa de progresión de la enfermedad para los pacientes con una puntuación en la EDSS al inicio del estudio de $\leq 3,5$ fue del 31% para la dosis de IFN beta de 30 mcg y del 29% para la de 60 mcg, mientras que la tasa de progresión a los 36 meses entre los pacientes con una puntuación al inicio del estudio en el EDSS $\geq 4,0$ fue del 44% para la dosis de 30 mcg y del 47% para la de 60 mcg. Se observó un porcentaje del 27% de pacientes que habían progresado a un aumento en la EDSS de 1,5 puntos en ambos grupos al final del estudio⁹².

Calidad moderada

El ECA de O'Connor 2009, con 2.447 pacientes con EMRR, comparó el tratamiento con 2 dosis de IFN beta-1b (250 mcg o 500 mcg) y a su vez con AG⁹³.

No se observaron diferencias en la efectividad del IFN beta-1b con la dosis habitual de 250 mcg o con una dosis superior (500 mcg) en el riesgo de aparición de brotes, la progresión de la EDSS o el volumen de las lesiones en T2.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

Interferón beta-1a

No se ha identificado ninguna RS que analice la eficacia y la seguridad del IFN beta-1a en pacientes con EMSP. Se han localizado 3 ECA (SPECTRIMS 2001, Cohen 2002, Andersen 2004)⁹⁴⁻⁹⁶. Los resultados de RM del estudio SPECTRIMS fueron publicados por separado⁹⁷. Se identificó otro estudio, Miller 2006, que analizó los resultados del estudio IMPACT en relación con la calidad de vida y no se incluyó por no haberse identificado esta como una medida de resultados relevante⁹⁸.

- SPECTRIMS 2001: ECA con 618 pacientes; IFN beta-1a, en dosis de 22/44 mcg sc 3 días por semana durante 3 años vs placebo.
- Cohen 2002 (IMPACT Group): ECA con 436 pacientes; IFN beta-1a, 60 mcg im una vez por semana durante 2 años vs placebo.
- Andersen 2004: ECA con 371 pacientes; IFN beta-1a, 22 mcg sc una vez por semana durante 3 años vs placebo.

El efecto sobre la discapacidad medido por EDSS fue evaluado en los 3 ECA (desenlace de interés primario) y no se encontraron diferencias entre grupos.

- SPECTRIMS 2001: no se observaron diferencias en la progresión de la discapacidad (aumento de 1 punto en la escala EDSS o 0,5 si EDSS inicial $\geq 5,5$) confirmada a los 3 meses en los pacientes que recibían 44 mcg vs placebo ($p = 0,146$) ni en los que recibían la dosis de 22 mcg vs placebo ($p = 0,305$). En el análisis de subgrupos se encontró un efecto favorable en mujeres, aunque se trató de un análisis secundario de los resultados del ensayo ($p < 0,006$ para 44 mcg y $p < 0,038$ para 22 mg vs placebo).
- Cohen 2002: se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el cambio medio en la puntuación de la Escala Funcional Compuesta de Esclerosis Múltiple (MSFC) (-0,495 [DE 1,58] para placebo y -0,362 [DE 1,41] para IFN; $p = 0,033$).
- Andersen 2004: no se observaron diferencias significativas en la progresión de la discapacidad (aumento de 1 punto en la escala EDSS o 0,5 si EDSS inicial $\geq 5,5$) confirmada a los 6 meses entre el grupo IFN 22 mcg (77/186 [41%]) y el grupo placebo (68/178 [38%]) (RR 1,13; IC 95% 0,82 a 1,57; $p = 0,45$).

**Calidad
alta/
moderada**

El efecto sobre los brotes fue analizado en los 3 ECA como desenlace de interés secundario.

Tasa anual de brotes:

- SPECTRIMS 2001: 0,50 para IFN y 0,71 para placebo (RR 0,69; IC 95% 0,56 a 0,84; $p < 0,001$); (mujeres: 0,51 para IFN 44 mcg; 0,52 para IFN 22 mcg y 0,75 para placebo; varones: 0,49, 0,43 y 0,66, respectivamente).
- Cohen 2002: 0,20 para IFN y 0,30 para placebo ($p = 0,008$).
- Andersen 2004: 0,27 placebo y 0,25 IFN (RR 0,90; IC 95% 0,64-1,27; $p = 0,55$).

Porcentaje de pacientes sin brote en el periodo del estudio:

- Cohen 2002: 74% IFN (160/217) y 63% placebo (139/219); ($p = 0,02$).
- Andersen 2004: 61% IFN (114/186) y 62% placebo (110/178); (OR 1,03; IC 95% 0,67 a 1,58; $p = 0,89$).

La mediana de tiempo hasta el primer brote fue solo analizada en un ECA y fue menor respecto a placebo para ambas dosis de IFN, pero solo estadísticamente significativa para la dosis de 44 mcg (281 días placebo, 476 días IFN 22 mcg y 494 días IFN 44 mcg) (SPECTRIMS 2001).

**Calidad
moderada**

El efecto en la inflamación medido por RM fue analizado en 2 ECA (SPECTRIMS 2001, Cohen 2002):

- SPECTRIMS 2001: la carga de enfermedad (definida como el área total de lesiones en T2) aumentó en un 10% en el grupo placebo, pero disminuyó en un 0,5% en el grupo IFN 22 mcg y en un 1,3% en IFN 44 mcg ($p < 0,0001$ para ambos comparados con placebo). Comparado con placebo, los grupos de IFN 22 mcg y 44 mcg mostraron unas reducciones del 70% y 75%, respectivamente, en el número de lesiones activas (nuevas o que aumentan de tamaño) ($p < 0,0001$).
- Cohen 2002: mostró una reducción en el número de lesiones en T2 (nuevas o que aumentan su tamaño) del 2,9% a los 12 meses y del 45,6% a los 24 meses en el grupo IFN frente al placebo (ambos $p < 0,001$). El volumen medio de las lesiones que realzan con gadolinio fue significativamente menor para el grupo IFN comparado con placebo a los 12 meses ($61,0 \pm 221,7$ vs $86,6 \pm 364,7$ mm³, $p < 0,001$) y a los 24 meses ($57,9 \pm 218,8$ vs $81,5 \pm 536,5$ mm³, $p < 0,001$).

Calidad
alta

Interferón beta-1b

Se han identificado 2 ECA que evalúan la eficacia y la seguridad del IFN beta-1b en pacientes con EMSP: el estudio europeo (Kappos 1998) y el estudio norteamericano (Panitch 2004)^{99,100}.

- Kappos 1998: 718 pacientes; IFN beta-1b, en dosis de 8 millones UI sc a días alternos durante 3 años vs placebo.
- Panitch 2004: 939 pacientes; IFN beta-1b, en dosis de 8 millones UI o 5 millones de UI/m² sc a días alternos durante 3 años vs placebo.

Se evaluó el efecto sobre el incremento confirmado de la discapacidad definido como tiempo a progresión de la EDSS (≥ 1 punto en EDSS, o $\geq 0,5$ si EDSS basal $> 5,5$, confirmada a los 3 meses [Kappos 1998] o a los 6 meses [Panitch 2004]). El primero mostró mejoras con IFN ($p < 0,003$, *log-rank test* ajustado según EDSS basal) y el segundo no encontró diferencias significativas frente a placebo ($p = 0,59$).

Calidad
alta

En el estudio de Kappos se observó una reducción del 21% comparado con placebo en el porcentaje de pacientes que presentaron un incremento de discapacidad ($p = 0,012$, Mantel-Haenzel ajustado según EDSS basal), mientras que en el de Panitch la reducción fue del 6% (no significativa).

El efecto sobre la actividad inflamatoria/brotos fue analizado en los 2 ECA como desenlace de interés secundario. Ambos mostraron resultados significativos para IFN comparado con placebo.

Tasa anual de brotes:

- Kappos 1998: 0,63 para placebo y 0,42 para IFN beta-1b, $p = 0,0001$.
- Panitch 2004: 0,28 para placebo y 0,16 para IFN beta-1b 8 UI; $p = 0,0091$.

**Calidad
alta**

El efecto sobre la inflamación, medida por RM, fue analizado en los 2 ECA como desenlace de interés secundario. Ambos mostraron resultados significativos para IFN comparado con placebo.

Se produjo una reducción significativa en el volumen medio de lesiones en T2 a favor del grupo tratamiento comparado con el grupo placebo:

- Kappos 1998: aumento del 8% en el grupo placebo y reducción del 5% en IFN ($p < 0,0001$).
- Panitch 2004: incremento del 10,9% para el grupo placebo y del 0,4% y 0,8% para las dosis de 8 millones UI y 5 MUI/m², respectivamente ($p < 0,0001$ para ambas dosis).

**Calidad
alta**

En cuanto a las lesiones activas (lesiones nuevas, que aumentan de volumen o que realzan con gadolinio), se produjo una reducción significativa en los pacientes tratados respecto al placebo en ambos ensayos (Panitch 2004: 71% [$p < 0,001$] y Kappos 1998: 65% [$p < 0,0001$]).

Esclerosis múltiple primariamente progresiva

La RS de Rojas 2010 evaluó el efecto del IFN beta en pacientes con EMPP e incluyó 2 ECA (123 pacientes)¹⁰¹. El primero de ellos (Leary 2003) evaluó 2 dosis de IFN beta-1a (30 mcg y 60 mcg) im vs placebo durante 2 años. El segundo (Montalban 2009) analizó la eficacia y la seguridad de 8 MUI de IFN beta-1b sc a días alternos vs placebo durante 2 años en 73 pacientes con EMPP y EM transicional en comparación con placebo.

La proporción de pacientes con aumento de la discapacidad (aumento mínimo de 1 punto en la escala EDSS entre 3 y 6 meses) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (2 ECA, 123 pacientes, RR 0,89; IC 95% 0,55 a 1,43; I² 0%). Concretamente en el ECA de Montalban 2009 estas diferencias estuvieron ausentes a los 3 meses (65,8% en el grupo de tratamiento en comparación con 56,8% en el grupo placebo; $p = 0,3135$) y a los 6 meses (75% en el grupo de tratamiento en comparación con 62% en el grupo placebo; $p = 0,2$)

**Calidad
moderada**

<p>La diferencia de medias (DM) de EDSS solamente fue documentada en el ECA de Montalban 2009, y no se observaron cambios significativos al año (DM -0,10; IC 95% -0,47 a 0,27) o a los 2 años (DM -0,10; IC 95%, -0,51 a 0,31). Además, no pudieron extraerse datos correspondientes solamente a la población con EMPP, sino que incluyeron también a la población con EM transicional.</p>	Calidad moderada
<p>Respecto a la proporción de pacientes con lesiones activas en la RM (lesiones nuevas o lesiones que aumentan de volumen) en el estudio de Montalban 2009 no hubo diferencias a los 12 meses entre el grupo tratamiento y el placebo, pero sí mostró diferencias significativas a los 24 meses (22,9% vs 52,8%; = 0,0102).</p>	Calidad moderada
<p>También se observaron diferencias significativas en el cambio de volumen a los 24 meses respecto al basal de las lesiones en T1 (208,6 [DE 1.820] vs 1.120 [DE 1.701,6]; p = 0,0296) y en T2 (1.451,8 [DE 2548,5] vs 3.562,6 [DE 3.414]; p = 0,0032) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo.</p>	Calidad moderada
<p>El estudio de Leary 2003, no obtuvo diferencias significativas en el total de lesiones en T2 ni en las lesiones nuevas.</p>	

Resumen de la evidencia

Esclerosis múltiple remitente recurrente	
<p>En pacientes con EMRR, el IFN beta ha mostrado eficacia en la reducción de la tasa de brotes a los 2 años de tratamiento (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 y PRISMS4 2001). Los ensayos mostraron una reducción del número de pacientes que presentaron incremento de la discapacidad a los 2 años (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRIMIS 1998). No obstante, hay importantes pérdidas de seguimiento y si se analizaran los resultados de los pacientes que abandonaron los diferentes ensayos el efecto del IFN en la reducción del número de pacientes con progresión desaparecería⁸⁹.</p>	Calidad moderada
Esclerosis múltiple secundariamente progresiva	
<p>En pacientes con EMSP, el IFN beta-1a a dosis medias o altas fue más eficaz que el placebo en la prevención de nuevos brotes y en la disminución de la progresión de la discapacidad confirmada medida por MSFC, aunque no modificó la discapacidad medida por EDSS. El IFN redujo el número de lesiones hiperintensas en T2, incluyendo lesiones nuevas o que aumentaron su tamaño y lesiones que realzaron con gadolinio, en comparación con el placebo⁹⁴⁻⁹⁶.</p>	Calidad alta

En pacientes con EMSP, el IFN beta-1b fue más eficaz que el placebo en la prevención de nuevos brotes y en retrasar su aparición^{99,100}. En relación con la progresión a discapacidad confirmada, los resultados de los 2 estudios disponibles no fueron consistentes: uno encontró mejorías en pacientes tratados con IFN (Kaposs 1998) y el otro no mostró diferencias frente al placebo (Panitch 2004). Por lo que respecta a la inflamación medida por RM, el IFN disminuyó el volumen de las lesiones y el número de lesiones nuevas o que aumentaron su tamaño.

**Calidad
alta**

Esclerosis múltiple primariamente progresiva

En pacientes con EMPP, el tratamiento con IFN beta no produjo cambios significativos en la progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS, aunque las lesiones activas en la RM y el número de pacientes con lesiones activas disminuyeron de forma significativa en el grupo de tratamiento a los 2 años^{102,103}.

**Calidad
moderada**

De la evidencia a la recomendación

En algunas de las variables de resultado evaluadas, se ha bajado la calidad de la evidencia por haberse observado inconsistencias en los resultados (fundamentalmente por la presencia de una alta heterogeneidad en los estudios y tamaños de muestra pequeños). Concretamente en los ensayos con IFN beta-1b en pacientes con EMSP existe una inconsistencia en el efecto sobre el aumento de la discapacidad. La heterogeneidad entre las poblaciones de ambos estudios, con diferencias en sus características basales relacionadas con el grado de actividad inflamatoria previa (edad, duración de la enfermedad, brotes en los 2 años previos y actividad en la RM), se ha postulado como la explicación más plausible a la inconsistencia de los resultados¹⁰⁴. Algunos estudios muestran limitaciones en el diseño y la ejecución, un número bajo de eventos y/o elevadas pérdidas (INFB MS 1993, MSCRG 1996). En alguna variable, la calidad de la evidencia se ha bajado también por efectos indirectos, al incluir subpoblaciones heterogéneas de pacientes.

El IFN beta se asocia con la aparición de efectos adversos tales como síntomas pseudogripales, inflamación local en el punto de inyección, mialgias/artralgias, fiebre, leucopenia, linfopenia y alteraciones de los enzimas hepáticos, entre otros. Considerando conjuntamente los 4 ensayos clínicos en pacientes EMRR (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998, OWIMS 1999), el 48% de los pacientes que recibieron IFNbeta experimentaron síntomas pseudogripales frente al 28% de los pacientes del grupo placebo (1.117 pacientes, RR 1,7; IC 95% 1,23 a 2,37; I² 76%). También se observó con mayor frecuencia fiebre (1.117 pacientes, RR 1,71; IC 95% 1,37 a 2,13), mialgias/artralgias (RR 1,88; IC 95% 1,47 a 2,40) y reacciones locales en

el punto de la inyección (3 ECA, 816 pacientes, RR 4,52; IC 95% 3,54 a 5,78). En algunas personas pueden aparecer anticuerpos neutralizantes que disminuyen o eliminan el efecto del IFN^{89,101}.

Un estudio transversal tras 16 años de seguimiento de los pacientes que participaron en el ensayo pivotal de IFN beta-1b confirmó la seguridad del tratamiento a largo plazo con IFN en pacientes con EM. Participaron 328 pacientes y los efectos adversos observados en aquellos pacientes en tratamiento continuo con IFN beta-1b en los 2 años anteriores al estudio fueron síntomas pseudogripales, fiebre, cefalea, reacciones en el punto de inyección, mialgia o transaminitis. Dieciséis años después del estudio pivotal, el 29% de los pacientes seguía con tratamiento y no se identificó ningún efecto adverso derivado del uso a largo plazo del IFN beta-1b¹⁰⁵.

Un estudio realizado en los Estados Unidos desde la perspectiva del asegurador (solo se consideraron los costes médicos directos) evaluó el coste-efectividad de 4 fármacos modificadores del curso de la enfermedad en el tratamiento de primera línea de la EMRR en un horizonte temporal de 2 años¹⁰⁶. El AG y los IFN beta-1a sc y beta-1b sc tuvieron los costes evitados por brote más favorables y fueron, por tanto, a los 2 años los tratamientos modificadores de la enfermedad más coste-efectivos para los casos de EMRR.

Un estudio reciente comparó el coste-efectividad de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad (IFN beta-1a im, IFN beta-1b, AG im, IFN beta 1-a sc y natalizumab intravenosa [iv]) con el tratamiento de apoyo sin fármacos modificadores del curso en una cohorte de pacientes con EMRR y EMSP. A partir de un modelo de Markov, calculando los resultados mediante ganancia en AVAC y años libres de recaídas, el estudio mostró que el uso de fármacos modificadores del curso de la enfermedad durante 10 años contribuye a una ganancia modesta respecto al tratamiento de apoyo (por ejemplo, ganancia en promedio de 0,192 AVAC durante 10 años para el IFN beta-1a im). Los costes relacionados con la enfermedad durante los 10 años fue similar entre los distintos fármacos utilizados (467.712 \$ incluyendo el coste de los fármacos vs 220.340 \$ excluyendo los costes de los fármacos en el caso del IFN beta-1a im). De acuerdo con la ratio coste-efectividad incremental, todos los IFN tenían similar coste-efectividad, siendo similar para el coste por AVAC como coste por años libres de recaídas. Del mismo modo, se observó que un inicio temprano del tratamiento modificador mejoraba el coste-efectividad de todos los fármacos en comparación con el inicio del tratamiento después de que el paciente mostrase discapacidad (EDSS 3-4)¹⁰⁷.

Otros estudios evidencian el coste-efectividad de los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con EM en los Estados Unidos, pero presentan una serie de limitaciones que comprometen su uso para la toma de decisiones clínicas y de gestión¹⁰⁸⁻¹¹¹.

En el de Noyes 2011 se corrigen estas limitaciones, principalmente al usar datos actuales recogidos después de la introducción de los fármacos modificadores del

curso de la enfermedad en los Estados Unidos. Los resultados de Noyes 2011 son consistentes con los resultados de otros estudios realizados por grupos independientes^{109,112}, pero sustancialmente menos favorables que otros resultados esponsorizados por la industria^{108,113-115}. Es probable que el efecto de la financiación y el sesgo del conflicto de interés puedan intervenir en el modelo diseñado, estimación de parámetros y la interpretación de los resultados de coste-efectividad¹⁰⁷.

Un estudio de minimización de costes recientemente publicado en nuestro medio tuvo por objetivo desestimar el impacto presupuestario de los tratamientos en primera línea de la EMRR con IFN y AG desde la perspectiva del SNS. Los resultados apuntan que el IFN beta-1a 44 mg sc, el IFN beta-1a im, el IFN beta-1b sc y el IFN beta-1a 22 mg sc suponen un incremento presupuestario, respecto al escenario de menor coste (AG), del 47%, 16%, 4% y 1%, respectivamente. Por tanto, con un presupuesto fijo anual de 1.000.000 €, se podrían tratar 102, 101, 98, 88 y 70 pacientes con AG, IFN beta-1a 22 mg, IFN beta-1b sc, IFN beta-1a im e IFN beta-1a 44mg sc, respectivamente. Hay que tener en cuenta que el estudio tiene un diseño con importantes limitaciones y sus resultados son dependientes de los costes unitarios del tratamiento que es un dato fluctuante^{116,117,118}.

A resultados similares llegaron los autores de un análisis coste-utilidad sobre el tratamiento de la EMRR con AG o IFN beta en España¹¹⁹. Sus resultados derivados del coste-utilidad incremental reportan que el tratamiento con AG dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a los IFN beta en todos los escenarios, excepto en el caso hipotético e improbable de que los IFN beta produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los observados en los ensayos clínicos.

En un estudio realizado en España con una muestra al azar de pacientes con EM para determinar el coste y la calidad de vida relacionada con la gravedad y progresión de la EM, se estimó que, utilizando costes unitarios del año 2005, el coste promedio total (considerando costes directos e indirectos) por paciente era de 33.456 € por año³. Los costes directos representaron el 73,8% de este coste (24.682 €). El coste farmacológico de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad representa la proporción más alta de los costes directos sanitarios (52,1%). Se ha observado una correlación entre el coste de la enfermedad con la puntuación de la EDSS. Así, el coste oscila entre 10.425, 45.264 y 65.693 € con una puntuación de la EDSS de 0-1, 7 u 8-9, respectivamente. Este estudio forma parte de otro transversal multinacional en 9 países europeos realizado a mediados del año 2005¹²⁰.

Según un estudio de costes realizado en Cataluña desde una perspectiva social en pacientes con EM categorizados según su grado de discapacidad (EDSS), los resultados indican que el coste medio anual total por paciente con EM es de 24.272 €¹²¹. Este coste varía en función del grado de discapacidad desde los 14.327 € cuando la puntuación de la EDSS es 0 hasta los 52.841 € cuando es superior a 7,5. Los costes directos en todos los grados de discapacidad estaban alrededor del 60% del coste

total suponiendo el tratamiento inmunomodulador entre el 11% y el 78% de los costes directos.

Según otro estudio realizado en Andalucía, puede apreciarse que los costes del tratamiento de la EMRR con IFN beta, son superiores a los beneficios obtenidos durante los primeros años de tratamiento. No obstante, esta diferencia se acorta a medida que pasa el tiempo; si asumimos que el efecto de los tratamientos se mantiene a lo largo de los años, los costes se igualarían a partir del quinto año, lo que hace, que este balance positivo sea todavía más evidente y más temprano, cuanto antes de trate a los pacientes¹²².

Los estudios de adherencia al tratamiento en nuestro medio muestran una tasa de adherencia global del 85,4% (n = 254 pacientes)¹²³. Los pacientes en tratamiento con IFN beta im presentaron una mejor adherencia al tratamiento (96,4%) en comparación con los pacientes en tratamiento con IFN beta sc a una dosis de 22 mcg (79,1%; p = 0,0064) o de 44 mcg (79,6%, p = 0,0064) o en comparación con AG (82,7%, p = 0,0184). Según otro estudio realizado en 632 pacientes con un seguimiento medio de 47,1 meses (DE 28,7), el 17% no continuaban con el tratamiento inmunomodulador, de ellos el 52% suspendieron por falta de eficacia. La proporción de pacientes con EMSP que suspendían el tratamiento era significativamente superior a la de pacientes con EMRR (30% vs 13,5% p < 0,0001). El valor de EDSS al inicio del tratamiento fue el factor más decisivo para la adherencia¹²⁴. Otras causas referidas en la literatura relacionadas con la no adherencia: fueron olvidar la administración de la medicación (50,2%) y motivos relacionados con la inyección (32%). Los factores asociados a una mayor adherencia fueron: ser mujer, no tener problemas neuropsicológicos, tener una enfermedad diagnosticada hace menos tiempo y llevar con tratamiento menos tiempo⁸³.

Un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes realizado en 1.077 pacientes con EM que iniciaron tratamiento con IFN beta-1b entre 1 y 3 meses antes de la inclusión en el estudio, exploró los factores que afectaban la adherencia (definida como mantener la medicación y completar el protocolo de estudio a los 24 meses)⁸⁴. El 61,8% de los pacientes fueron adherentes al IFN beta-1b a los 2 años. Se modeló la probabilidad de adherencia a los 24 meses mediante regresión logística identificándose con un efecto predictor positivo, la depresión al inicio del tratamiento (medida mediante la escala *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* [CES-D]), la calidad de vida (puntuación *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* [FAMS]) más alta) y el uso de autoinyector. Como factores que afectaban negativamente la adherencia identificaron la edad avanzada de los pacientes, las formas EMSP, la mayor duración de la enfermedad, la mayor puntuación en la escala EDSS y más baja en la FAMS al inicio del tratamiento.

Según los resultados de las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la presente guía, el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre inherente a la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento son factores que, según los

pacientes, pueden dificultar su cumplimiento. Los pacientes que hace muchos años que tienen EM y presentan un cierto grado de discapacidad se resignan ante la posibilidad de sufrir efectos adversos al seguir un tratamiento determinado. Comentan que como no hay otra cosa confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento. Los familiares consideran que se trata de medicaciones complicadas de seguir por su administración. Además de los efectos adversos, comentan que implica perder mañanas enteras para ir a administrarse los fármacos, tener que faltar al trabajo, etc⁵⁷.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para disminuir la frecuencia de los brotes.
Débil	En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) para enlentecer el aumento de la discapacidad.
Débil	En pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta 1b o interferón beta 1a subcutáneo para disminuir la frecuencia de los brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad medida con la escala EDSS.
Fuerte	En pacientes con esclerosis múltiple primariamente progresiva, NO se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b).

5.2.2. Acetato de glatirámico

La RS de La Mantia 2010 evaluó la eficacia del AG en el tratamiento de pacientes con EM (de cualquier tipo) y el metanálisis de Martinelli analizó la eficacia del AG en pacientes con EMRR^{86,125}.

Se escogió la RS de La Mantia por ser más reciente y de mayor calidad. Incluyó 6 ECA y 3.233 pacientes (2.184 EMRR y 1.049 EMPP o EM progresiva sin especificar el tipo). Solo 1.589 pacientes (540 con EMRR y 1.049 con EM progresiva) contribuyeron al análisis de la eficacia del tratamiento del AG. Los estudios tuvieron una duración de entre 9 y 35 meses.

Esclerosis múltiple remitente recurrente

La RS de La Mantia incluyó 4 ECA dirigidos a pacientes con EMRR (Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001, Filippi 2006) en los que se compararon con placebo las siguientes pautas AG:

- AG: 20 mg sc, autoadministrado diariamente en pacientes con EMRR (Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001).
- AG: 50-5 mg oral, administrado diariamente en pacientes con EMRR (Filippi 2006). Sus resultados no fueron incluidos en el metanálisis.

Por lo que respecta a los pacientes libres de brotes, el RR de no padecer ninguna exacerbación fue:

- al año: RR 1,28 (2 ECA [Bornstein 1987, Comi 2001], 277 pacientes, IC 95% 1,02 a 1,62; I^2 81%);
- a los 2 años: RR 1,39 (2 ECA [Bornstein 1987, Johnson 1995], 299 pacientes, IC 95% 0,99 a 1,94; I^2 35%);
- a los 3 años: RR 1,33 (1 ECA [Johnson 1995], 203 pacientes, IC 95% 0,86 a 2,06).

Al realizar el análisis de los datos con un modelo de efectos aleatorios, no se observaron diferencias significativas entre grupos al año de tratamiento (2 ECA [Bornstein 1987, Comi 2001], 277 pacientes, RR 0,64; IC 95% 0,31 a 1,34).

La media del número de brotes se redujo a los 12, a los 24 y a los 35 meses, pero se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios.

- 12 meses (2 ECA [Bornstein 1987, Comi 2001], 287 pacientes, DM -0,35; IC 95% -0,53 a -0,16; I^2 91%);
- 24 meses (2 ECA [Bornstein 1987, Johnson 1995], 298 pacientes, DM -0,51; IC 95% -0,81 a -0,22; I^2 89%);
- 35 meses (1 ECA [Johnson 1995], 203 pacientes, DM -0,64; IC 95% -1,04 a -0,24).

En los pacientes con EMRR, el riesgo de progresión de la enfermedad no se modificó con el tratamiento a los 24 meses (2 ECA [Bornstein 1987, Johnson 1995], 299 pacientes, RR 0,75; IC 95% 0,51 a 1,12; $p = 0,16$; I^2 53%) ni a los 35 meses (1 ECA [Johnson 1995], 203 pacientes, RR 0,81; IC 95% 0,50 a 1,29; $p = 0,37$).

Calidad
moderada

Calidad
moderada

Calidad
alta

Se observó una disminución en la media de la puntuación de la EDSS a los 24 meses (2 ECA [Bornstein 1987, Johnson 1995], 301 pacientes, DM -0,33; IC 95% -0,58 a -0,08; p = 0,009; I² 63%) y a los 35 meses (1 ECA [Johnson 1995] 203 pacientes, DM -0,45; IC 95% -0,77 a -0,13 p = 0,006), respectivamente.

Calidad moderada

El ensayo de Comi 2001 tuvo una fase de extensión abierta durante 9 meses en 224 pacientes que o bien continuaron el tratamiento con AG o iniciaron tratamiento con el fármaco si habían participado en el ensayo original en el grupo placebo. El principal objetivo del estudio fue evaluar si los resultados de reducción de actividad en la RM y la tasa de brotes observados en el ensayo doble ciego se mantenían en el tiempo¹²⁶.

Durante los 9 meses de estudio no se observaron diferencias significativas en el número acumulado de lesiones al comparar a los pacientes que habían iniciado el tratamiento en la fase de extensión con los que siguieron el tratamiento con AG tras el ensayo clínico original (media de lesiones realizadas en los pacientes tratados con AG en el estudio de extensión $5,9 \pm 11,1$ vs media en los pacientes tratados con AG durante ambos estudios $5,2 \pm 11,9$).

Calidad baja

El ensayo clínico de Johnson 1995 tiene estudios abiertos de extensión con seguimiento hasta los 15 años¹²⁷. De los 208 pacientes que iniciaron el estudio de extensión se dispone de datos para 152 pacientes a los 6 años, 142 a los 8 años, 108 a los 10 años y 100 a los 15 años.

Si bien no se observaron diferencias significativas en las principales características basales entre los pacientes que abandonaron el estudio y los que continuaron con el tratamiento con AG, los pacientes que abandonaron el estudio en la fase de extensión mostraron una puntuación EDSS mayor al inicio del estudio que los pacientes que continuaron el tratamiento (p < 0,03).

En la fase de extensión, el tratamiento con AG demostró una reducción sostenida en las tasas de brotes. La tasa anual acumulada de brotes, que al inicio del estudio eran de 1,47 (una recaída cada 8 meses), a los 6 y 8 años fue de 0,23 y 0,2, lo que se traduce en una recaída cada 4 o 5 años. A los 15 años, la tasa acumulada de recaídas observada en los 100 participantes en el estudio fue de 0,25.

Calidad baja

La proporción de pacientes tratados con AG cuyo EDSS respecto al basal representaba mejora (reducción mayor de 1 punto) o bien estabilización (aumento menor de 1 punto) fue del 79% a los 2 años de seguimiento (99/125 pacientes) y del 81% a los 35 meses de seguimiento (102/125 pacientes). Sin embargo, esta proporción se redujo tras 10 años de seguimiento (62%), quedando en un 57% a los 15 años de seguimiento. En este punto del seguimiento, el 35% de los pacientes habían progresado a EM secundariamente progresiva, porcentaje mayor que el observado entre los pacientes que habían abandonado el tratamiento (18%).

**Calidad
baja**

Comparación de dosis

Un ECA de reciente publicación, *FORTE study*, comparó entre sí 2 dosis de AG (20 mg y 40 mg) y no encontró diferencias entre ambas en ninguna medida de resultados: tasa media anual de brotes, porcentaje de pacientes libres de brotes, nuevas lesiones o lesiones realzadas con gadolinio, ni en efectos secundarios¹²⁸.

Acetato de glatirámero en comparación con interferón beta

Se identificaron 4 ECA que compararon AG 20 mg/día con IFN beta-1a 44 mcg sc 3 veces por semana (REGARD)¹²⁹, IFN beta-1b a una dosis de 250 mcg y 500 mcg a días alternos (BEYOND)⁹³, IFN beta-1a a dosis de 44 mcg sc 3 veces a la semana o 30 mcg im una vez a la semana (Calabrese 2012)¹³⁰ e IFN beta-1b a una dosis de 250 mcg (BECOME)¹³¹. Todos ellos evaluaron distintos desenlaces de interés.

El estudio REGARD no mostró diferencias significativas entre grupos en el tiempo hasta el primer brote (625 pacientes completaron 96 semanas de estudio de un total de 764 pacientes aleatorizados, [HR] 0,94; IC 95% 0,74 a 1,21; $p = 0,64$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos en el número y el cambio de volumen de lesiones activas en T2 o en el volumen de las lesiones que realzan con gadolinio, aunque los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron significativamente menor número de lesiones que realzan con gadolinio (0,24 vs 0,41 lesiones por paciente y RM, IC 95% -0,4 a 0,1; $p = 0,0002$).

**Calidad
moderada**

En el estudio BEYOND no se observaron diferencias significativas entre AG e IFN a 250 mcg y 500 mcg en la tasa anualizada de brotes ($p = 0,79$ y $p = 0,42$, respectivamente) ni en el porcentaje de pacientes libres de brotes a los 2 años ($p = 0,72$ y $p = 0,17$, respectivamente).

**Calidad
moderada**

En cuanto a la progresión de la discapacidad a los 2 años confirmada a los 3 meses, tampoco se observaron diferencias significativas en comparación con IFN.

Sí se observaron diferencias a favor de IFN beta-1b en el número acumulado de nuevas lesiones en T2 (IFN 250 mcg vs AG $p = 0,011$ y IFN 500 mcg vs AG $p = 0,0009$), así como en el cambio de volumen de lesiones en T2 (IFN 250 mcg vs AG $p = 0,0001$ e IFN 500 mcg vs AG $p = 0,0008$) y en el volumen de lesiones que realzan con gadolinio (IFN 250 mcg vs AG $p = 0,017$ e IFN 500 mcg vs AG $p = 0,028$).

Calidad moderada

Un trabajo posterior presentó resultados (análisis *post-hoc*) del estudio BEYOND a los 2 años de seguimiento, analizando la transformación de las lesiones activas en T2 (nuevas y que realzan con gadolinio) en agujeros negros, marcadores de daño tisular permanente¹³².

Calidad moderada

La proporción de nuevas lesiones en el primer año que evolucionaron a agujeros negros a los 2 años fue similar en pacientes tratados con IFN 250 mcg vs AG (21,6% vs 23,5%; $p > 0,20$), pero se observaron diferencias significativas en el caso de los pacientes tratados con IFN 500 mcg comparado con AG (16,3% vs 23,5%; $p = 0,0409$).

El ECA de Calabrese analizó únicamente el efecto de IFN y AG en la aparición de lesiones corticales y atrofia cerebral en comparación con pacientes no tratados. Tras 24 meses de seguimiento se observó que el porcentaje de pacientes con una o más lesiones corticales nuevas era del 72% para los tratados con IFN beta-1a im (media 1,6 lesiones, $p < 0,01$ comparado con pacientes no tratados), del 62% para AG (media 1,3 lesiones; $p < 0,001$ comparado con no tratados), y del 52% para IFN beta-1a sc (media 0,7 lesiones; $p < 0,001$).

Calidad baja

El ECA de Cadavid (*BECOME study*) se diseñó para comparar los resultados de RM de pacientes con EMRR o SCA tratados con AG o IFN beta-1b¹³¹. El desenlace de interés primario fue el número de lesiones activas (lesiones que realzan con gadolinio + nuevas lesiones en T2). Tras un año no se observaron diferencias significativas entre grupos en relación con el número de lesiones activas en la RM. La mediana (percentil 75) de lesiones combinadas activas por RM fue 0,63 (2,76) para IFN beta-1b y 0,58 (2,45) para AG ($p = 0,58$).

Calidad muy baja

Por lo que respecta al número de lesiones nuevas en T2 a los 2 años, tampoco se observaron diferencias significativas entre grupos (mediana de lesiones nuevas por mes [percentil 75], 0,46 (1,52) para IFN beta-1b y 0,23 (0,50) para AG ($p = 0,13$).

Esclerosis múltiple progresiva (primaria y secundaria)

La RS de La Mantia 2010 incluyó 2 ECA en pacientes con EM de curso progresivo (Bornstein 1991 y Wolinsky 2007) tratados con AG 20 mg o 30 mg sc, autoadministrado diariamente comparados con placebo respectivamente⁸⁶.

No se ha encontrado ningún estudio publicado posteriormente.

En los pacientes con EM progresiva, el riesgo de progresión de la enfermedad no se redujo con AG al año (1 ECA [Wolinsky 2007], 726 pacientes, RR 0,88; IC 95% 0,60 a 1,27), a los 2 años (2 ECA, 662 pacientes, RR 0,84; IC 95% 0,60 a 1,19; I² 0%) ni a los 3 años (1 ECA [Wolinsky 2007], 160 pacientes, RR 0,75; IC 95% 0,38 a 1,50).

Por otra parte, el cambio en la puntuación de la discapacidad (EDSS) solamente se evaluó en el estudio de Wolinsky 2007 y no mostró diferencias significativas entre grupos.

Calidad moderada

Resumen de la evidencia

Esclerosis múltiple remitente recurrente

En los pacientes con EMRR, el tratamiento con AG en comparación con placebo mostró una reducción significativa en el número de brotes y en el porcentaje de pacientes libres de brotes, así como una disminución en la media de la puntuación de la EDSS. No obstante, no se modificó el riesgo de progresión de la enfermedad a los 24 ni a los 35 meses⁸⁶.

Calidad moderada

En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG comparado con IFN beta-1a no mostró diferencias significativas en el tiempo hasta el primer brote, ni en el número y volumen de lesiones activas en T2 o en el volumen de lesiones que realzan con gadolinio. Los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron significativamente un menor número de lesiones que realzaron con gadolinio¹²⁹.

El AG comparado con IFN beta-1b tampoco mostró diferencias en la tasa anualizada de brotes, ni en el porcentaje de pacientes libres de brotes o en la progresión de la discapacidad a los 2 años. Sí se detectaron diferencias a favor de IFN beta-1b en el número acumulado de nuevas lesiones en T2, así como en el cambio de volumen de lesiones en T2 y en el volumen de lesiones que realzaron con gadolinio⁹³.

Calidad moderada

En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG mostró una mayor proporción de nuevas lesiones cerebrales en el primer año que evolucionaron a agujeros negros a los 2 años comparado con IFN beta-1b a dosis de 500 mcg, sin diferencias para la dosis de 250 mcg¹³².

Calidad moderada

En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG en comparación con IFN beta-1b no mostró diferencias significativas en el número de lesiones activas (lesiones que realzan con gadolinio + nuevas lesiones en T2) al cabo de 1 año, ni tampoco en el número de lesiones nuevas en T2 a los 2 años¹³¹.

Calidad
muy baja

Esclerosis múltiple primariamente progresiva

En los pacientes con EM de curso progresivo (EMPP y sin especificar el tipo de curso progresivo), el AG no redujo el riesgo de progresión de la enfermedad, en comparación con placebo⁸⁶.

Calidad
moderada

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia por haberse observado inconsistencias en los resultados (fundamentalmente por la presencia de una alta heterogeneidad en los estudios) y limitaciones en el diseño de un estudio, principalmente debidas a las altas pérdidas en el seguimiento, a no presentar resultados para todas las variables y a la interrupción prematura del ensayo por no observarse efectos en la variable principal.

En pacientes con EMRR y EM progresiva tratados con AG, se han descrito reacciones generales autolimitadas (rubor, sudoración, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad) más frecuentes en los pacientes tratados con AG que en el brazo placebo (RR 3,27; IC 95% 2,07 a 5,16; I² 0%). Asimismo, se observaron efectos adversos que causaron la suspensión del tratamiento en 3 ECA (Bornstein 1987, Johnson 1995, Comi 2001), pero su relación con AG no está plenamente establecida (RR 1,44; IC 95% 0,94 a 2,23; I² 25%)⁸⁶. En los estudios en fase de extensión del ensayo de Johnson 1995, no observaron efectos adversos destacables atribuibles al tiempo de duración del tratamiento, descartando disfunciones renales, hepáticas o hematológicas¹²⁷.

Los estudios de coste-efectividad para AG han sido considerados en los estudios descritos en el apartado anterior (5.2.1 IFN beta).

Un estudio observacional de 12 semanas de duración examinó los indicadores de adherencia al AG. En los pacientes que no habían recibido otros tratamientos previamente, una mayor autoeficacia al inicio, los conocimientos sobre la autoinyección o su mejoría en el primer mes predijeron una mayor adherencia al tratamiento. En los pacientes que anteriormente habían recibido otros fármacos, un índice de masa corporal bajo y una mayor duración de la enfermedad predijo una mayor adherencia¹³³. Otro estudio mostró que una puntuación más alta en la *Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale* (MSSE) al inicio del tratamiento parecía útil para predecir una mayor adherencia al tratamiento a los 6 meses del seguimiento¹³⁴.

Según los resultados de las entrevistas a grupos focales realizadas en el contexto de la presente guía, el hecho de encontrarse bien, la incertidumbre inherente a la enfermedad y la molestia de seguir un tratamiento pueden dificultar su cumplimiento. Los pacientes que hace muchos años que tienen EM y presentan un cierto grado de discapacidad se resignan ante la posibilidad de sufrir efectos adversos al seguir un tratamiento determinado. Comentan que como no hay otra cosa confían en lo que el médico les explica y les aconseja, tanto respecto a la decisión de iniciar los tratamientos como a su seguimiento. Los familiares consideran que se trata de medicaciones complicadas de seguir por su administración. Además de los efectos adversos, comentan que implica perder mañanas enteras para ir a administrarse los fármacos, tener que faltar al trabajo, etc.⁵⁷.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para disminuir la frecuencia de los brotes.
Débil	En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para enlentecer el aumento de la discapacidad.
Fuerte	En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda el tratamiento con acetato de glatirámero.

5.2.3. Natalizumab

Esclerosis múltiple remitente recurrente

Se han identificado 3 RS, Nifkar 2010, Freedman 2008 y Pucci 2011^{135,136,137}, y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias de la AAN 2008¹³⁸. La RS de Freedman 2008 comparó la eficacia de todos los tratamientos modificadores de primera línea en la EMRR (IFN beta-1b, IFN beta-1a, AG, mitoxantrona y natalizumab), pero no proporcionó datos sobre las búsquedas bibliográficas realizadas, no valoró la calidad de los estudios incluidos y omitió algunos ECA publicados. La RS de Nifkar incluyó 4 ECA, pero uno de ellos evaluaba la eficacia del natalizumab en el tratamiento del brote, motivo por el que se consideró que el metanálisis no era apropiado y se descartó. El informe de evaluación de tecnología sanitaria (AAN 2008) solamente consultó 2 bases de datos y no realizó metanálisis. Se ha seleccionado la de Pucci 2011 por ser la más reciente y rigurosa, evalúa la eficacia y la seguridad de natalizumab en pacientes con EMRR e incluyó 3 ECA (2.113 pacientes).

Las pautas y dosis administradas de natalizumab en los 3 ECA considerados fueron las siguientes:

- AFFIRM: 300 mg iv cada 4 semanas (116 semanas).
- GLANCE: 300 mg iv cada 4 semanas (6 semanas) en combinación con AG 20 mcg sc diario.
- SENTINEL: 300 mg iv cada 4 semanas (120 semanas) en combinación con IFN beta-1a 30 mcg im a la semana.

<p>Dos estudios (AFFIRM y SENTINEL) evaluaron el número de pacientes que tuvieron al menos 1 brote durante los 2 años de tratamiento. El tratamiento con natalizumab mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo (2 ECA, 2.113 pacientes; RR 0,57; IC 95% 0,47 a 0,69; I² 71%). De esta forma, natalizumab con o sin IFN beta-1a redujo el riesgo de tener un nuevo brote a los 2 años en un 30% a 50%, en comparación con no recibir natalizumab. Para evitar que un paciente tuviera un brote durante 2 años de tratamiento, se deberían tratar de 3 a 5 pacientes con natalizumab (número necesario de pacientes a beneficiar [NNB] 4; IC 95% 3 a 5).</p>	<p>Calidad moderada</p>
<p>Por lo que respecta al número de pacientes que progresó a los 2 años, también se observaron diferencias significativas a favor del natalizumab (2 ECA, 2.113 pacientes; RR 0,74; IC 95% 0,62 a 0,89; I² 57%). La progresión se definió como un aumento de 1,0 puntos o más en la EDSS partiendo de una puntuación inicial de 1,0 o más o un aumento de 1,5, con una puntuación inicial de 0 mantenida durante 12 semanas. El número de pacientes que necesitaría tratamiento con natalizumab para evitar la progresión en un paciente a los 2 años sería 10 (NNB 10; IC 95% 7 a 23).</p>	<p>Calidad moderada</p>
<p>El número de pacientes que mostraron por lo menos una lesión que realza con gadolinio a los 2 años fue menor en el grupo tratado con natalizumab en comparación con el grupo control (2 ECA, 2.113 pacientes; RR 0,12; IC 95% 0,09 a 0,17; I² 0%).</p>	<p>Calidad alta</p>
<p>Solamente un estudio proporcionó datos sobre la carga lesional total en T2 a los 2 años (1 ECA, 855 pacientes; DM -3.796; IC 95% -5849,43 a -1742,97, p = 0,0003).</p>	<p>Calidad alta</p>

Resumen de la evidencia

<p>En los pacientes con EMRR, el natalizumab a una dosis de 300 mg cada 4 semanas redujo el número de pacientes que tuvieron al menos un brote durante los 2 años de tratamiento y el número de pacientes que progresaron a los 2 años, en comparación con el placebo. El tratamiento con natalizumab también disminuyó el número de pacientes que mostraron una lesión que realza con gadolinio y la carga lesional en T2¹³⁷.</p>	<p>Calidad moderada/alta</p>
---	-------------------------------------

De la evidencia a la recomendación

Los estudios AFFIRM y GLANCE se han considerado de alta calidad. En el estudio SENTINEL no se describe cómo se generó la secuencia de aleatorización y cómo se ocultó la asignación y, por tanto, se ha considerado de calidad moderada¹³⁷.

Los datos de seguridad de dichos estudios no muestran diferencias significativas en cuanto al número de pacientes con al menos un efecto adverso entre los pacientes tratados con natalizumab o control (3 ECA, 2.220 pacientes, RR 1,00; IC 95% 0,99 a 1,01; I² 0%) ni en el de los que suspendieron el tratamiento a causa de los efectos adversos (3 ECA, 2.220 pacientes, RR 1,14; IC 95% 0,82 a 1,59; I² 0%). Los efectos adversos graves (fallecimiento, evento potencialmente mortal, hospitalización o prolongación de la misma, discapacidad persistente o significativa), se presentaron con menos frecuencia en el grupo de tratamiento que en el grupo control (3 ECA, 2.220 pacientes, RR 0,83; IC 95% 0,70 a 0,98; I² 0%). Se describieron 3 muertes durante el estudio SENTINEL: 2 asignados a tratamiento con IFN solo y uno por una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fatal después de 37 dosis de natalizumab. En el estudio AFFIRM hubo 2 (ambas en el grupo tratado con natalizumab): una intoxicación etílica y un melanoma maligno.

En noviembre de 2004, ante los resultados preliminares de los estudios AFFIRM y SENTINEL la FDA autorizó el uso de natalizumab para formas remitentes-recurrentes de EM. Poco después fue retirado del mercado porque 2 pacientes en tratamiento con natalizumab e IFN desarrollaron LMP y se produjo una muerte¹³⁷. En junio de 2006 a partir de los resultados finales de los 2 ECA anteriores, se aprobó de nuevo su comercialización como fármaco de segunda línea de tratamiento o para pacientes con formas agresivas de la enfermedad, al no identificarse ningún nuevo caso de LMP en pacientes tratados¹³⁹.

Los pacientes analizados en los estudios AFFIRM 2006, SENTINEL 2006 y GLANCE 2009 fueron seleccionados para participar en el estudio STRATA 2011, con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia de la reexposición al natalizumab después de un periodo de interrupción del tratamiento. El estudio STRATA 2011 no mostró ninguna alarma inmediata sobre la seguridad y tolerancia de introducir natalizumab en pacientes que habían recibido previamente IFN, AG o terapia crónica con esteroides. Ningún paciente desarrolló LMP durante las primeras 24 y 48 semanas de evaluación. Sin embargo, se registraron 4 casos de LMP durante el tratamiento a largo plazo de STRATA (después de 33, 34, 44 y 46 dosis acumuladas de natalizumab). Tres de los 4 casos habían recibido tratamiento inmunosupresor previo y todos ellos eran positivos para el virus JC¹⁴⁰.

El natalizumab se ha asociado con el desarrollo de LMP. En los estudios de precomercialización del fármaco se identificaron 3 casos de LMP (2 en pacientes con EM y uno en un paciente con enfermedad de Crohn). Con fecha 1 de junio de 2011 se han registrado 133 casos de LMP todos en pacientes con EM en tratamiento mayor de

1 año. La incidencia global estimada según estos registros es de 1,51 por 1.000 pacientes (IC 95% 1,27-1,79). El riesgo de LMP varía dependiendo de la seropositividad de anticuerpos frente al virus John Cunningham (virus JC), de la historia de tratamiento previo con inmunosupresores y de la duración del tratamiento con natalizumab. El riesgo de LMP fue mínimo en pacientes sin anticuerpos frente al virus JC con una incidencia estimada de 0,09 casos por 1.000 pacientes (IC 95% 0 a 0,48). En pacientes con anticuerpos frente al virus JC pero sin historia previa de terapia inmunosupresora y con 1 a 24 meses de tratamiento con natalizumab, la incidencia es 0,56 por 1.000 pacientes (IC 95% 0,36 a 0,83), mientras que con 25 a 48 meses de tratamiento con natalizumab la incidencia es 4,6 por 1.000 pacientes (IC 95% 3,7 a 5,6). Por el contrario, en pacientes con anticuerpos frente al virus JC e historia de terapia inmunosupresora y con 1 a 24 meses de natalizumab, la incidencia es 1,6 por 1.000 pacientes (IC 95% 0,91 a 2,6), mientras que con 25 a 48 meses de natalizumab, la incidencia es 11,1 por 1.000 pacientes (IC 95% 8,3 a 14,5)¹⁴¹.

Todos los estudios de coste-efectividad identificados concluyen que el natalizumab es coste-efectivo en el tratamiento de la EMRR¹⁴²⁻¹⁴⁵.

Frente a los efectos adversos de otros fármacos, los pacientes consideran que los del natalizumab son los peores y que no se sabe con certeza su alcance. No obstante, aquellos pacientes que comienzan a tratarse con natalizumab, generalmente después de probar varios tratamientos sin éxito, no se plantean dejarlo porque les ha mejorado mucho la calidad de vida. Los familiares de los pacientes en tratamiento con natalizumab temen que puedan llegar a desarrollar LMP.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámico, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda tratar con natalizumab para disminuir la frecuencia de los brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias.
✓	Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab se requieren controles periódicos (clínicos y de RM) para identificar los signos de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, según Fernández et al.
✓	Se debe tener en cuenta que el uso de un fármaco inmunosupresor tal como azatioprina, ciclofosfamida, mitoxantrona o metotrexato aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en caso de utilizar natalizumab posteriormente.

5.2.4. Fingolimod

Esclerosis múltiple remitente recurrente

El estudio FREEDOMS comparó fingolimod oral (dosis 1,25 o 0,5 mg diariamente) frente a placebo en 1.272 pacientes durante 24 meses¹⁴⁶. Hasta el momento no hay ninguna RS que analice la eficacia y la seguridad del fingolimod en pacientes con EMRR.

<p>En relación con el efecto sobre los brotes, los pacientes tratados con fingolimod mostraron una tasa anualizada de brotes menor respecto a placebo (placebo 0,40; IC 95% 0,34 a 0,47; fingolimod 0,5 mg 0,18; IC 95% 0,15 a 0,22 y fingolimod 1,25 mg 0,16; IC 95% 0,13 a 0,19; $p < 0,001$ para ambas dosis).</p> <p>También se obtuvo un porcentaje mayor de pacientes sin brotes durante 24 meses (placebo 45,6%; IC 95% 40,7 a 50,6; fingolimod 0,5 mg 70,4%; IC 95% 66,0 a 74,8 y fingolimod 1,25 mg 74,7%; IC 95% 70,4 a 78,9; $p < 0,001$ para ambas dosis).</p>	Calidad alta
<p>Respecto a la progresión de la discapacidad confirmada, se observó un porcentaje mayor de pacientes libres de progresión confirmada a los 6 meses en tratados con fingolimod a dosis de 0,5 mg y 1,25 mg vs placebo (HR 0,63; $p = 0,01$ y HR 0,60; $p = 0,006$, respectivamente).</p>	Calidad alta
<p>En relación con el efecto en la discapacidad medido por las medias de los cambios en las puntuaciones de la EDSS, se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto para la dosis de 0,5 mg vs placebo (DM 0,13; $p = 0,002$) como para la dosis de 1,25 mg vs placebo (DM 0,16; $p = 0,002$).</p> <p>En cuanto al cambio en la MSFC, también se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar fingolimod 0,5 mg con placebo (DM 0,09; $p = 0,01$) y para fingolimod 1,25 mg vs placebo (DM 0,07; $p = 0,02$).</p>	Calidad alta
<p>En cuanto a los resultados de RM, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del fingolimod en relación con el número de lesiones que realzan con gadolinio (fingolimod 0,5 mg vs placebo, DM 0,9; $p = 0,001$, y fingolimod 1,25 mg vs placebo, DM 0,9; $p < 0,001$) y al porcentaje de pacientes sin lesiones que realzan con gadolinio a los 24 meses ($p < 0,001$ para ambas dosis).</p> <p>También se observaron diferencias en el número de lesiones nuevas o que aumentan de volumen en T2 (fingolimod 0,5 mg vs placebo, DM 7,3; $p < 0,001$ y fingolimod 1,25 mg vs placebo, DM 7,3; $p < 0,001$) y en el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o que aumentan de volumen en T2 a los 24 meses ($p < 0,001$ para ambas dosis).</p>	Calidad alta

Finalmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio porcentual en el volumen de lesiones hiperintensas en T2 a los 24 meses respecto al basal (fingolimod 0,5 mg + 10,6% vs placebo + 33,8%; $p < 0,001$ y fingolimod 1,25 mg + 1,6% vs placebo + 33,8%; $p < 0,001$) y en el porcentaje de cambio del volumen cerebral a los 6, 12 y 24 meses respecto al basal.

Calidad alta

Fingolimod vs interferón beta-1a

El estudio TRANSFORMS comparó fingolimod oral (dosis 1,25 o 0,5 mg) diariamente durante 12 meses frente a IFN beta-1a en inyección im semanal en 1.292 pacientes con EMRR¹⁴⁷.

En relación con el efecto sobre los brotes, se observó una menor tasa anualizada de brotes en el grupo tratado con fingolimod 1,25 mg (fingolimod 0,20; IC 95% 0,16 a 0,26 vs IFN beta-1a 0,33; IC 95% 0,26 a 0,42; $p < 0,01$) y en el grupo tratado con 0,5 mg de fingolimod (fingolimod 0,16; IC 95% 0,12 a 0,21 vs IFN beta-1a 0,33; IC 95% 0,26 a 0,42; $p < 0,001$).

Calidad alta

Además, se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes libres de brotes en el periodo del estudio para fingolimod 1,25 mg (fingolimod 79,8; IC 95% 75,9 a 83,7 vs IFN beta-1a 69,3; IC 95% 64,8 a 73,8; $p < 0,001$) y en el grupo tratado con 0,5 mg de fingolimod (fingolimod 82,6; IC 95% 79,0 a 86,3 vs IFN beta-1a 69,3; IC 95% 64,8 a 73,8; $p < 0,001$).

Respecto a la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad en los 12 meses (fingolimod 1,25 mg 93,3; IC 95% 90,9 a 95,8 vs IFN beta-1a 92,1; IC 95% 89,4 a 94,7; $p = 0,5$ y fingolimod 0,5 mg 94,1; IC 95% 91,8 a 96,3 vs IFN beta-1a 92,1; IC 95% 89,4 a 94,7; $p = 0,25$).

Calidad alta

No obstante, sí se observaron diferencias significativas en el cambio medio de las puntuaciones respecto al basal de EDSS (solo para fingolimod 1,25 mg vs IFN beta-1a; $p = 0,02$) y del MSFC (fingolimod 1,25 mg vs IFN beta-1a, DM 0,11; $p < 0,001$, y fingolimod 0,5 mg vs IFN beta-1a, DM 0,07; $p = 0,02$).

Se encontraron diferencias significativas en relación con el número de lesiones que realzan con gadolinio (fingolimod 1,25 mg vs IFN beta-1a, DM 0,37; IC 95% 0,55 a 0,19; $p < 0,001$); fingolimod 0,5 mg vs IFN beta-1a, DM 0,28; IC 95% 0,48 a 0,08; $p < 0,001$) y al número de lesiones nuevas en T2 o que aumentan de volumen (fingolimod 1,25 mg vs IFN beta-1a, DM 1,1; IC 95% 1,71 a 0,49; $p < 0,001$); fingolimod 0,5 mg vs IFN beta-1a DM 0,9; IC 95% 1,56 a 0,24; $p = 0,004$).

Calidad alta

Por otro lado, también se obtuvieron diferencias en el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzan con gadolinio para ambas dosis ($p < 0,001$) y en porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas en T2 o que aumentan de volumen, pero solo para fingolimod 0,5 mg vs IFN beta-1a ($p = 0,01$) y no para 1,25 mg ($p = 0,37$).

Finalmente, se observó un efecto significativo en el cambio de volumen de lesiones que realzan con gadolinio para ambas dosis ($p < 0,001$) y en el cambio de volumen cerebral ($p < 0,001$), pero no para el cambio de volumen de lesiones hiperintensas en T2 ni las hipointensas en T1.

**Calidad
alta**

Resumen de la evidencia

En pacientes con EMRR, el fingolimod a dosis de 1,25 y 0,5 mg vía oral ha mostrado una menor tasa anualizada de brotes y un porcentaje mayor de pacientes sin brotes, así como un mayor porcentaje de pacientes libres de progresión a los 24 meses, en comparación con placebo. Respecto al efecto en la inflamación medida por RM, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio y en el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o aumentadas¹⁴⁶.

**Calidad
moderada**

Comparado con IFN beta-1a, fingolimod oral presentó una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin brotes a los 12 meses. No hubo diferencias en relación con el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, aunque sí se observaron variaciones en las puntuaciones EDSS y MSFC. Asimismo, se encontraron diferencias en el número de lesiones que realzan con gadolinio y en el número de lesiones nuevas o que aumentan de volumen; así como en el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio para ambas dosis y en porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o que aumentaron de volumen, solo para fingolimod 0,5 mg¹⁴⁷.

**Calidad
moderada**

De la evidencia a la recomendación

Las comparaciones entre fingolimod y placebo se basan, por el momento, en un solo estudio, pero bien realizado y con bajo riesgo de sesgo.

El porcentaje de pacientes con efectos adversos leves-moderados y graves fue similar para los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg, fingolimod 1,25 mg y placebo. Debido a los efectos adversos, abandonaron el tratamiento el 14,2% (61/429), 7,5% (32/425) y 7,7% (32/418), respectivamente. Los efectos adversos severos más

frecuentes fueron bradicardia (3/429 pacientes con fingolimod 1,25 mg; 4/425 con fingolimod 0,5 mg; 1/418 con placebo) y edema macular (3/429 con fingolimod 1,25 mg y ninguno en fingolimod 0,5 mg y placebo)¹⁴⁶. En comparación con IFN beta-1a, se observó un mayor porcentaje de abandonos del tratamiento debido a efectos adversos en el grupo de fingolimod 1,25 mg, siendo las causas más frecuentes la bradicardia y el bloqueo atrioventricular. Se detectaron 6 casos de edema macular en los 849 pacientes tratados con fingolimod y 2 casos de infecciones virales letales en pacientes tratados con la dosis de 1,25 mg (una de ellas una infección primaria por virus varicela zoster diseminada y la otra una encefalitis por virus herpes simple)¹⁴⁷.

Se han publicado varios casos clínicos de otras reacciones adversas en pacientes tratados con fingolimod: encefalitis focal hemorrágica¹⁴⁸, vasoespasma crítico en la arteria radial¹⁴⁹. Asimismo, se han reportado casos de infección primaria por el virus varicela zoster en pacientes sin historia de infección pasada ni de vacunación previa, lo cual hace recomendable la comprobación del estado inmune previo al inicio del tratamiento¹⁵⁰. Además, al inicio del tratamiento el fingolimod puede producir bradicardia y alteraciones en la conducción auriculoventricular. Con la administración continuada, la frecuencia cardíaca vuelve a la normalidad al cabo de 1 mes¹⁵¹.

Recientemente se han detectado casos de fallecimiento tras la administración de fingolimod. La AEMPS, tras la evaluación llevada a cabo, considera que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada. Se refuerzan las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento¹⁵².

Antes de administrar la primera dosis de fingolimod, se realizará un electrocardiograma basal a todos los pacientes.

A lo largo de las 6 horas siguientes a la administración de la primera dosis de fingolimod, se deberá realizar una estrecha vigilancia del paciente con

- Monitorización electrocardiográfica continua.
- Mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca al menos cada hora.

Si durante estas 6 primeras horas postratamiento el paciente presenta algún signo o síntoma de alteración de la función cardíaca, será necesario prolongar el tiempo de monitorización.

Se deberá instruir a los pacientes para que se pongan en contacto inmediatamente si presentan algún signo o síntoma de afectación de la función cardíaca.

No se han identificado estudios de costes de fingolimod en nuestro medio. Un estudio de coste-efectividad en el que comparó fingolimod frente a natalizumab en pacientes con EMRR, realizado desde la perspectiva de análisis de un pagador de servicios en los Estados Unidos, concluyó que la opción de natalizumab es más coste-efectiva, siendo más barato en coste y más eficaz en prevención de recaídas¹⁵³. Sin embargo,

debe tenerse en cuenta que los datos de eficacia no provienen de la comparación directa entre ambos tratamientos.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EM remitente recurrente que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámico, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda el tratamiento con fingolimod para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias.
√	Debido a la eventual afectación del ritmo cardiaco, tras la administración de la primera dosis de fingolimod se recomienda seguir las pautas de vigilancia establecidas por la Agencia Europea del Medicamento.

5.2.5. Mitoxantrona

Esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple progresiva (primaria y secundaria)

Se dispone de una RS¹⁵⁴ y de 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias^{155,156}. Se escogió la RS por ser de mayor calidad y proporcionar metanálisis. Se han identificado 3 ECA no incluidos en la RS en los que se utiliza mitoxantrona como terapia combinada o de inducción¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

La eficacia y la seguridad de la mitoxantrona ha sido evaluada en pacientes con EMRR, EMSP y EMRP en 4 ECA (270 participantes), que utilizaron distintos regímenes de mitoxantrona administrados por vía endovenosa: 72 mg/m² en 6 meses, 96 mg/m² en 12 meses, 96 mg/m² en 24 meses y 156 mg/m² en 36 meses¹⁵⁴.

Un ECA (Hartung 2002), que utilizó régimen de mitoxantrona de 96 mg/m² en 24 meses, proporcionó datos sobre la progresión de la discapacidad confirmada (definida como el aumento de un punto en la escala EDSS confirmada a los 6 meses). El 12,5% de los pacientes progresaron a los 2 años; 4/63 (6,4%) del grupo de mitoxantrona y 12/65 del grupo placebo (18,5%) (128 pacientes, OR 0,30; IC 95% 0,09 a 0,99, p = 0,05). Sin embargo, al realizar un análisis de sensibilidad añadiendo los 4 participantes no incluidos en el análisis por intención de tratar, *intention to treat analysis* (ITT), la eficacia del tratamiento desapareció.

**Calidad
muy baja**

En relación con el cambio medio en la discapacidad medido con la EDSS al año de tratamiento, solamente un subgrupo de pacientes de 1 ECA (Millefiorini 1997) proporcionó datos. No se observaron diferencias significativas entre grupos (25 pacientes, DM -0,35; IC 95% -0,86 a 0,16; $p = 0,18$).

**Calidad
baja**

En cuanto al cambio medio de la discapacidad a los 2 años, se observa una diferencia a favor del grupo tratado con mitoxantrona en 2 ECA (Millefiorini 1997 y Hartung 2002) con un régimen de mitoxantrona de 96 mg/m² en 24 y 12 meses, respectivamente (175 pacientes, DM -0,36; IC 95% -0,7 a -0,02; I² 0%, $p = 0,04$).

Hubo un total de 45 pacientes (48,3% del total de los que se pudieron obtener datos) libres de brotes a los 6 meses/1 año de seguimiento (2 ECA [Millefiorini 1997 y Edan 1997], 93 pacientes, OR 5,4; IC 95% 2,2 a 13,1; I² 0%, $p = 0,0002$). Los regímenes de mitoxantrona de estos ECA fueron de 72 mg/m² en 6 meses y 96 mg/m² en 12 meses, respectivamente.

**Calidad
baja**

A los 2 años, el efecto del tratamiento sobre la aparición de brotes se mantuvo (2 ECA, Millefiorini 1997 y Hartung 2002, 179 pacientes, OR 2,82; IC 95% 1,54 a 5,19; I² 56%, $p = 0,0008$). Ambos ECA utilizaron un régimen de mitoxantrona de 96 mg/m² a los 12 o 24 meses, respectivamente. Al realizar un análisis de sensibilidad añadiendo los 4 pacientes no incluidos en el ITT, se confirmó la eficacia del tratamiento.

En todos los estudios se observó una reducción en la tasa anualizada de brotes en los pacientes tratados con mitoxantrona en comparación con los tratados con placebo, pero solamente se pudieron utilizar los datos de 1 ECA (Millefiorini 1997) para el análisis a los 6 meses/1 año (52 pacientes, DM -1,02; IC 95% -1,69 a -0,35, $p = 0,003$) y a los 2 años (52 pacientes, DM -0,85; IC 95% -1,47 a -0,23, $p = 0,007$), por falta de medidas de dispersión en los otros estudios.

**Calidad
baja**

El número de participantes con lesiones activas en la RM a los 6 meses/1 año de tratamiento fue significativamente menor en el grupo tratado con mitoxantrona, en comparación con placebo (3 ECA, 132 pacientes, OR 0,22; IC 95% 0,06 a 0,91; I² 57%, $p = 0,04$). Los regímenes de mitoxantrona en estos ECA fueron de 72 mg/m² en 6 meses y de 96 mg/m² a los 12 y 24 meses, respectivamente.

**Calidad
baja**

Mitoxantrona en combinación con interferón o acetato de glatirámero

Se han identificado 3 ECA (Jeffery 2005, Vollmer 2008 y Edan 2010) en los que se emplea mitoxantrona, bien como terapia de inducción o añadida a IFN o AG¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

En el trabajo de Jeffery 2005, no controlado, se incluyeron 10 pacientes con EMRR y/o EMSP en tratamiento con IFN beta-1b durante al menos 6 meses y enfermedad activa a pesar del tratamiento (al menos 1 brote en los 6 meses previos, EDSS 3-6,5 y al menos 1 lesión activa en 1 RM basal). Se realizaron 3 RM basales en 2 meses y después se añadió mitoxantrona con la siguiente pauta: 12 mg/m² en el mes 3; 5 mg/m² en los meses 4 y 5; y después 5 mg/m² cada 3 meses. La variable de interés principal fue el número de lesiones nuevas que realzan con gadolinio¹⁵⁸.

En el ECA de Vollmer 2008 se incluyeron 40 pacientes EMRR con 1-15 lesiones que realzan con gadolinio en la RM de *screening* y EDSS 0-6,5. Fueron aleatorizados a recibir terapia de inducción con mitoxantrona, 3 dosis mensuales de 12 mg/m² seguidas de AG 20 mg/día sc durante 12 meses (grupo M-AG, n = 21) o AG 20 mg/día sc durante 12 meses AG (grupo AG, n = 19). La variable principal del estudio fue la incidencia de eventos adversos¹⁵⁹.

Edan 2010 estudió a 109 pacientes con EM en brotes agresiva (2 o más brotes en el último año y 1 o más lesiones que realzan con gadolinio) aleatorizados en dos grupos:

- mitoxantrona mensualmente (12 mg/m²; máximo 20 mg) junto con 1 g de metilprednisolona durante 6 meses, seguido de IFN durante al menos 27 meses (n = 54);
- IFN durante 3 años junto con 1 g de metilprednisolona durante los 6 primeros meses.

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada (definida como el aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS confirmada a los 3 meses)¹⁵⁷.

Según el estudio de Jeffery 2005, las nuevas lesiones que realzan con gadolinio en la RM (medida principal de desenlace) se redujeron al cabo de 7 meses un 90% en cuanto a frecuencia (p = 0,008) y en un 96% en cuanto a volumen (p = 0,01). La tasa de brotes se redujo en un 64% (p = 0,004)¹⁵⁸.

**Calidad
baja**

En el estudio de Vollmer 2008, la media de nuevas lesiones que realzan con gadolinio se redujo en el grupo de terapia de inducción con mitoxantrona de $3,8 \pm 0,85$ a $0,47 \pm 0,37$ (-88%), y en el grupo de AG solo de $3,7 \pm 0,95$ a $1,2 \pm 0,90$ (-66%) al cabo de 15 meses. El RR de aparición de lesiones que realzan con gadolinio en M-AG vs AG fue 0,18 CI: 0,07-0,47; p < 0,0001). Durante el periodo de estudio se produjeron 4 brotes en el grupo M-AG y 8 en el grupo AG (RR; 0,54; IC 95%: 0,16-1,84; p = 0,31)¹⁵⁹.

**Calidad
moderada**

En el estudio de Edan 2011 en el grupo tratado con mitoxantrona, el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses se retrasó significativamente ($p < 0,012$) comparado con el grupo de IFN. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) de tratamiento con mitoxantrona previo a IFN para evitar un evento de aumento de discapacidad fue de 6. La proporción de pacientes que persistieron libres de brotes fue superior en el grupo de mitoxantrona ($p = 0,008$)¹⁵⁷.

Calidad moderada

Resumen de la evidencia

La mitoxantrona redujo significativamente la discapacidad (medida con la EDSS) a los 2 años, así como la proporción de pacientes que no presentaron brotes al año y a los 2 años. Además, disminuyó el número de pacientes con lesiones activas al año de tratamiento¹⁵⁴.

Calidad baja

Pese al tamaño limitado de los estudios y la falta de otros estudios que lo confirmen, la mitoxantrona mostró resultados positivos utilizada con terapia de inducción previa a la administración de AG y IFN^{157,159}.

De la evidencia a la recomendación

En la mayoría de las variables de resultado evaluadas, se ha bajado la calidad de la evidencia por haberse observado riesgo de sesgo en los resultados (fundamentalmente por no disponer de datos suficientes para valorar la calidad de los estudios) y por la presencia de evidencia indirecta, puesto que en la mayoría de los estudios se administraban cointervenciones. Algunas variables han sido penalizadas también por imprecisión, al presentar un número muy bajo de eventos.

Los efectos adversos leves más frecuentes fueron: náuseas y vómitos (4 ECA, 268 pacientes, OR 13,54; IC 95% 6,81 a 26,93; I^2 0%), alopecia (4 ECA, 268 pacientes, OR 4,42; IC 95% 2,45 a 7,98; I^2 0%) e infecciones urinarias (4 ECA, 268 pacientes, OR 2,81; IC 95% 1,43 a 5,53; I^2 0%)¹⁵⁴.

Entre los eventos graves destaca la toxicidad miocárdica, la leucemia mieloide aguda y la amenorrea. En un metanálisis de 1.378 pacientes que recibieron una dosis promedio acumulada de mitoxantrona de 60,5 mg/m² (rango 2-183 mg/m²), 2 pacientes desarrollaron insuficiencia cardiaca después de iniciar el tratamiento (0,15%). De los 779 pacientes que completaron el tratamiento, 17 tuvieron reducciones asintomáticas de la fracción de eyección ventricular izquierda <50% (2,18%; IC 95% 1,28 a 3,47). Se observó una tendencia a un aumento del riesgo de presentar esta complicación en los pacientes que recibieron una dosis superior a 100 mg/m² en comparación con los pacientes que recibieron una dosis menor (5% vs 1,8%)¹⁶⁰. Una cohorte prospectiva

que siguió a 802 pacientes en tratamiento con mitoxantrona durante 5 años mostró una incidencia del 0,1% de insuficiencia cardiaca, 28% de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda y 0,25% de leucemia¹⁶¹. Los efectos a largo plazo de la mitoxantrona en la función cardiaca no están plenamente establecidos, pero parece ser que el riesgo aumenta con la dosis de mitoxantrona acumulada. Algunos estudios sugieren suspender el tratamiento una vez se ha alcanzado una dosis de 140 mg/m² ^{160,162,163}.

En el metanálisis anterior se identificaron 2 casos de leucemia, resultando en una incidencia de 0,15%¹⁶⁰. En un estudio posterior, observacional prospectivo con 3.220 pacientes se determinaron 30 casos de leucemia mieloide aguda (incidencia 0,93%; IC 95% 0,60%-1,26%). El intervalo medio entre el comienzo de la terapia y el diagnóstico de leucemia fue de 33 meses (rango 13-84 meses)¹⁶⁴.

En un estudio prospectivo en 802 mujeres en tratamiento con mitoxantrona mensual durante 6 meses con un seguimiento posterior de hasta 5 años, 317 mujeres iniciaron el tratamiento antes de los 45 años, y de estas, 17,3% desarrollaron una amenorrea persistente¹⁶¹. El estudio FEMIMS evaluó el impacto de la mitoxantrona en la fertilidad de forma retrospectiva en 189 mujeres que habían recibido al menos 3 ciclos de mitoxantrona antes de los 45 años. La dosis media acumulada fue de 100 mg/m³ (rango 30-140 mg/m²) durante un periodo de 15 meses. Los resultados apuntaron a que mayor edad y mayor dosis acumulada estaban asociadas a riesgo de amenorrea persistente¹⁶⁵.

Teniendo en cuenta el perfil de seguridad del fármaco, la FDA¹⁶⁶ recomienda:

- No tratar con mitoxantrona a los pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda por debajo de los límites normales.
- Valorar signos y síntomas cardiacos antes de cada dosis.
- Reevaluar fracción de eyección ventricular izquierda antes de cada dosis.
- No superar una dosis acumulativa de 140 mg/m².
- Seguir evaluando la fracción de eyección ventricular izquierda anualmente al suspender el tratamiento.

En España se ha aprobado el uso de la mitoxantrona para formas remitentes recurrentes muy agresivas o formas secundariamente progresivas con brotes, que no hayan respondido al tratamiento inmunomodulador convencional y que presenten evidencia de inflamación activa, tanto clínicamente como en RM. La dosis recomendada es de 12 mg/m² cada 3 meses hasta alcanzar un máximo acumulado de 140 mg / según la guía oficial de la SEN 2007¹⁷. La AEMPS destaca un aumento del riesgo de desarrollo de leucemia al combinar la mitoxantrona con otros agentes antineoplásicos y/o radioterapia, y un riesgo de mielosupresión al

utilizar mitoxantrona a dosis altas. Asimismo, la FDA de los Estados Unidos recomienda no utilizarla en pacientes con insuficiencia hepática¹⁶⁷.

Se ha considerado que el coste y el consumo de recursos derivados del tratamiento con mitoxantrona deberían tenerse en cuenta a la hora de emitir una recomendación. Según un estudio donde se ha comparado el coste utilidad de la mitoxantrona administrada cada 3 meses con IFN beta-1b sc a días alternos comparado con el tratamiento sintomático, se observó que la tasa incremental de coste-utilidad de la mitoxantrona y de IFN comparado con el tratamiento sintomático fue de 58.272 \$ y 338.738 \$ por AVAC ganado, respectivamente. Pese a que la mitoxantrona, según los resultados del estudio, presenta un perfil de coste-utilidad mayor que el IFN y que el tratamiento sintomático, los autores consideran que la decisión sobre qué tratamiento utilizar debe tener en cuenta el perfil beneficio-riesgo del tratamiento, la vía de administración y las preferencias del paciente¹¹¹.

El cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes es bajo. En una evaluación retrospectiva de 96 pacientes tratados con mitoxantrona, las desviaciones de la administración programada fueron frecuentes (33%) y la adherencia a las recomendaciones respecto a la monitorización de efectos adversos fue incompleta¹⁶⁸. Otro análisis retrospectivo de 548 pacientes también mostró cambios frecuentes en el protocolo de tratamiento causados por una baja tolerancia al tratamiento que ocasionaron su suspensión en algunos casos¹⁶⁹.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EM remitente recurrente agresiva o EM secundariamente progresiva con brotes que no responden al tratamiento medico adecuado y que presenten evidencia de inflamación activa, se recomienda el tratamiento con mitoxantrona.
√	La mitoxantrona se debe administrar en pacientes con una fracción de eyección ventricular mínima del 50% y se requiere control ecográfico de la función ventricular izquierda durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años.
√	Los pacientes en tratamiento con mitoxantrona deben someterse a controles hematológicos periódicos durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años.

5.2.6. Metotrexato

Esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple progresiva (primaria y secundaria)

Se han identificado 2 RS, Gray 2004 y Gray 2006, que examinan la eficacia y la seguridad del metotrexato en pacientes con EM comparadas con placebo, pero ambas han sido realizadas por los mismos autores y contienen la misma información^{170,171}. Se seleccionó la de Gray 2006 por tener una búsqueda bibliográfica más reciente.

Esta RS incluyó solamente 1 ECA (Goodkin 1995) en el que se comparó el tratamiento con metotrexato oral 7,5 mg/semana con placebo en 60 pacientes con EMPP y EMSP durante 2 años con un seguimiento de 36 meses. Se excluyó 1 ECA (Currier 1993) por no tener una ocultación correcta de la secuencia de aleatorización y por no coincidir en la definición de brote.

Este ECA mostró que el metotrexato redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad en comparación con el placebo (riesgo absoluto: 16/31 [52%] con metotrexato vs 24/29 [83%] con placebo; $p = 0,01$). El riesgo de progresión se definió por una variable de resultado combinada que incluía la EDSS, la marcha, el test *nine-hole peg* y el test *box and block*.

Calidad baja

Se observó una tendencia a favor del metotrexato en la progresión mantenida de la EDSS, pero sin diferencias significativas (11/31 pacientes con metotrexato vs 15/29 pacientes con placebo tuvieron una progresión de la EDSS, $p = 0,157$).

Calidad moderada

No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la proporción de pacientes libres de brotes (27/31 en el grupo de metotrexato vs con 24/29 en el grupo placebo), pero la población valorada presentó un riesgo particularmente bajo de presentar un brote desde el inicio. A pesar de que no se publicaron los tiempos exactos hasta la aparición de brotes, los autores describen una diferencia no significativa entre grupos en este parámetro.

Calidad moderada

Un reciente ECA comparó metotrexato a bajas dosis (7,5 mg/semanal más 1 mg/día de ácido fólico) con IFN beta-1a (30 mcg/semanal) en 80 pacientes con EMRR durante 12 meses¹⁷². Los resultados de este ECA de calidad muy baja mostraron reducciones significativas en la tasa de brotes a los 12 meses (1,75 vs 0,97 $p = 0,006$ para metotrexato y 1,52 vs 0,57 $p < 0,001$ para IFN beta-1a), pero no se observaron diferencias entre ellos (DM 0,40; IC 95% 0,04 a 0,75; $p = 0,06$). Ninguno de los tratamientos redujo de forma significativa el valor medio de EDSS trascurridos 12 meses (2,32 vs 2,37; $p = 0,82$ para metotrexato y 2,02 vs 1,98 $p = 0,824$ para IFN beta-1a), sin diferencias entre ellos (DM 0,39; IC 95% -0,02 a 0,79; $p = 0,06$).

Calidad muy baja

Resumen de la evidencia

<p>La información disponible sobre la eficacia y la seguridad del metotrexato en pacientes con EM fue limitada. En un único ECA en pacientes con EMPP y EMSP, el metotrexato redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad, medido con una variable de resultado combinada (EDSS, la marcha, el <i>test nine-hole peg</i> y el <i>test box and block</i>). No se observaron otras diferencias significativas entre metotrexato y placebo¹⁷⁰.</p>	Calidad moderada/baja
<p>En pacientes con EMRR, el tratamiento con metotrexato no mostró diferencias en cuanto al número de recaídas ni al cambio de EDSS a los 12 meses comparado con IFN beta-1a¹⁷².</p>	Calidad muy baja

De la evidencia a la recomendación

El único ECA disponible que evalúa el metotrexato frente al placebo tiene un riesgo bajo de sesgo (la secuencia de aleatorización se ocultó, se mantuvo el doble ciego y se realizó un análisis por intención de tratar). No obstante, al tratarse de un solo estudio con un bajo número de casos y eventos se disminuyó la calidad por evidencia imprecisa¹⁵¹. Adicionalmente, la progresión de la enfermedad se midió mediante una variable de resultado combinada y por ello se disminuyó la calidad (evidencia indirecta) y algunas variables de resultado no se describieron de forma completa (evidencia imprecisa). El ECA posterior (metotrexato vs IFN beta-1a) también tiene bajo riesgo de sesgo (hubo enmascaramiento para el evaluador y se realizó un análisis por intención de tratar). No obstante, al tratarse de un solo estudio con un bajo número de casos y eventos se bajó la calidad (evidencia imprecisa).

Según los estudios disponibles, el metotrexato fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos graves durante los 36 meses del seguimiento. Se describieron efectos adversos leves (infecciones respiratorias, infecciones urinarias, náuseas, cefalea y mialgia) en un 87,1% de los pacientes del grupo de metotrexato y 89,7% de pacientes del grupo placebo. No hubo abandonos en la medicación a consecuencia de los efectos adversos del metotrexato¹⁷⁰.

La mielosupresión y la hepatotoxicidad pueden presentarse con dosis bajas de metotrexato y toxicidad renal con dosis altas. Por ello se requieren controles rutinarios para descartar su aparición. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de infección por hepatitis B y C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario. Otros efectos descritos son la neurotoxicidad (crisis epilépticas generalizadas o focales), la toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial y derrame pleural) y la toxicidad dérmica (síndrome de

Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme)¹⁷³. La AEMPS publicó recientemente una alerta a causa de la frecuente confusión en su administración, que es semanal y no diaria¹⁷⁴.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM, NO se recomienda el tratamiento con metotrexato para reducir la actividad inflamatoria y/o enlentecer el aumento de la discapacidad.

5.2.7. Azatioprina

Esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple progresiva (primaria y secundaria)

La RS de Casetta 2007 examina la eficacia y la seguridad de la azatioprina en pacientes con EM e incluye 5 ECA (British & Dutch 1988, Ellison 1989, Ghezzi 1989, Goodkin 1991, Milanese 1993) que comparan las siguientes dosis de azatioprina con placebo: 2,5 mg/kg/día; 2,2 a 4,4 mg/kg/día; 3 mg/kg/día; y 2 mg/kg/día¹⁷⁵.

Se incluyeron 698 pacientes, de los cuales 499 (71,5%) contribuyeron al análisis. Los ECA tuvieron una duración de 18 meses a 3 años e incluyeron pacientes con EMRR, EMSP y EMPP.

Dos ECA (Goodkin 1991 y Milanese 1993) proporcionaron datos sobre la progresión de la discapacidad (definida como aumento $\geq 0,5$ puntos en la escala EDSS con una EDSS basal $\geq 5,5$, o un aumento $\geq 1,0$ puntos con una EDSS basal $< 5,5$ confirmada a los 6 meses) al cabo de 2 años y otros 2 ECA (Ellison 1989 y Milanese 1993) proporcionaron datos al cabo de 3 años.

La tasa media de progresión durante los 3 primeros años fue del 61% (rango 46% a 83%) en el grupo de placebo y del 34% (rango 30% a 83%) en el grupo de azatioprina. Se observó un beneficio estadísticamente significativo con la azatioprina a los 3 años (87 pacientes, reducción relativa del riesgo [RRR] 42%; IC 95% 7% a 64%; I^2 21,5) en comparación con el placebo. En el análisis de sensibilidad, asumiendo que todos los pacientes perdidos progresaron en la discapacidad, la RRR permaneció significativa (RRR 60%; IC 95% 11% a 82%).

Calidad moderada

No se observaron diferencias comparado con placebo al cabo de 2 años (2 ECA Peto OR 0,44; IC 95% 0,06-1,10; $p = 0,08$), pero sí trascurridos 3 años (2 ECA Peto OR 0,34; IC 95% 0,14-0,81; $p = 0,015$).

<p>El metanálisis de 4 ECA (British & Dutch 1988, Ellison 1989, Goodkin 1991, Milanese 1993) mostró una reducción en la frontera de la significación en la puntuación de la discapacidad EDSS (medida como una variable continua) en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo a los 2 años (479 pacientes, DM -0,22; IC 95% -0,44 a -0,00; I² 0%; p = 0,051). A los 3 años la diferencia no fue estadísticamente significativa (3 ECA, 419 pacientes, DM -0,25; IC 95% -0,52 a 0,02; I² 35% p = 0,072).</p>	Calidad moderada
<p>Los 5 ECA analizaron el número de pacientes con brotes. La azatioprina se asoció con una reducción significativa en el número de pacientes que tuvieron brotes en comparación con el placebo durante el primer año (499 pacientes, RRR 20%; IC 95% 5% a 33%), a los 2 años (488 pacientes, RRR 23%; IC 95% 12% a 33%) y a los 3 años (415 pacientes, RRR 18%; IC 95% 7% a 27%). En un análisis de sensibilidad asumiendo el peor escenario, se mantuvo la significación a 1, 2 y 3 años.</p>	Calidad baja
<p>Cuatro ECA (British & Dutch 1988, Ellison 1989, Goodkin 1991, Milanese 1993) evaluaron el cambio en la media de brotes. Se observó una diferencia significativa en la media del número de brotes a favor de la azatioprina a los 2 años (4 ECA, 482 pacientes, DM -0,22; IC 95% -0,40 a -0,04; I² 0%; p = 0,0017), pero no a los 3 años (3 ECA, 417 pacientes, DM -0,13; IC 95% -0,29 a 0,03; p = 0,11).</p>	Calidad baja
Azatioprina vs interferón beta	
<p>Se ha identificado un ECA que comparó azatioprina con IFN. Se incluyeron 94 pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento durante 12 meses con IFN (IFN beta-1a sc [250 mcg/días alternos], im [30 mcg/semana] o bien IFN beta-1b [44 mcg/3 veces por semana]) o a tratamiento con azatioprina, a una dosis inicial de 25 mg/al día por vía oral, aumentando progresivamente hasta 3 mg/kg/día según la tolerancia o hasta la presentación de toxicidad hematológica o bioquímica¹⁷⁶.</p>	
<p>Por lo que respecta a la puntuación de la EDSS se redujo significativamente en comparación con el inicio del tratamiento, tanto en los grupos tratados con IFN beta (DM 0,30; IC 95% 0,05-0,4; p < 0,05) como con el grupo tratado con azatioprina (DM 0,46 IC 95% 0,35-0,56; p < 0,001). Comparando ambos tratamientos no se observan diferencias (p = 0,07).</p>	Calidad baja
<p>Por otra parte, la media de brotes durante los 12 meses de tratamiento fue más baja en el grupo de azatioprina que en los grupos de IFN beta (0,28 vs 0,64, p < 0,05).</p> <p>Se observó una mayor proporción de pacientes libres de brotes entre los tratados con azatioprina (76,6%) en comparación con IFN (57,4%) durante el año de seguimiento (OR 2,42; IC 95% 1,0 a 5,9, p = 0,048).</p>	Calidad muy baja

Resumen de la evidencia

En pacientes con EMRR, EMPP y EMSP, la azatioprina ha mostrado beneficios en la progresión de la discapacidad y en la reducción de la puntuación de la EDSS a los 3 años, en comparación con el grupo placebo. El número de pacientes que padecieron brotes se redujo al año, a los 2 y a los 3 años, así como la media del número de brotes a los 2 años ¹⁷⁵ .	Calidad moderada/baja
En pacientes con EMRR, la azatioprina mejoró la puntuación de la EDSS y disminuyó la media de brotes en comparación con el IFN (todos los tipos) ¹⁷⁶ .	Calidad muy baja

Formulación de la recomendación y graduación de su fuerza

Se dispone de 5 ECA comparados con placebo. Tres de ellos (British & Dutch 1988, Ellison 1989, Ghezzi 1989) tienen un riesgo alto de sesgo por no describir ni ocultar la secuencia de aleatorización, por tener un número muy alto de pérdidas y no describir claramente que sea un ECA doble ciego. En 2 de ellos (Goodkin 1991, Milanese 1993), el riesgo de sesgo es moderado, principalmente por un elevado número de pérdidas y por no describir de forma completa algunos resultados¹⁷⁵. Hay que tener en cuenta que todos son estudios con deficiencias metodológicas dada la época en que se llevaron a cabo. No se han corroborado los resultados en ensayos clínicos posteriores que incluyeran RM.

Por lo que respecta al ECA que compara azatioprina con IFN beta, la calidad es muy baja por ser un ECA simple ciego y con un pequeño número de eventos, se realizó con pocos pacientes y no se pueden concluir datos de eficacia extrapolables a la práctica clínica diaria¹⁷⁶.

Los efectos secundarios de la azatioprina potencialmente graves (alteraciones hematológicas, riesgo de cáncer, infecciones), que pueden aparecer incluso a largo plazo, proporcionan un balance riesgo-beneficio poco adecuado y solo asumible cuando el resto de fármacos de primera línea han sido ineficaces y no se dispone de autorización para otros fármacos de mayor coste por no cumplir criterios de las agencias reguladoras locales.

En cuanto a las alteraciones hematológicas y de enzimas hepáticas, la leucopenia fue descrita en 4 ECA con diferencias significativas respecto a placebo (4 ECA, 513 pacientes, OR 8,58; IC 95% 4,78 a 15,39) y el 2% abandonaron el tratamiento por esta causa. Otras alteraciones hematológicas descritas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con azatioprina fueron la anemia macrocítica, el aumento del volumen corpuscular medio y la trombocitopenia. Además, el 8% de los pacientes con

azatioprina mostraron alteraciones en los enzimas hepáticos (3 ECA, 593 pacientes, OR 4,49; IC 95% 2,10 a 9,60)¹⁷⁵.

La presencia de malignidad fue reseñada en 2 ECA (British & Dutch 1988, Ellison 1989). En el primero, 2 pacientes en tratamiento con azatioprina fallecieron: 1 por un cáncer ovárico y otro por un carcinoma broncogénico, 3 meses después de parar el tratamiento. En el segundo, se observó 1 paciente con carcinoma basocelular en el grupo de tratamiento y 1 en el grupo control. Otros estudios han documentado un riesgo aumentado de padecer cáncer en pacientes con EM en tratamiento con azatioprina a largo plazo^{177,178}, pero un estudio de casos y controles no mostró un riesgo mayor con azatioprina (OR 1,7; IC 95% 0,6 a 4,6), aunque sugirió un aumento del riesgo con un tratamiento durante más de 10 años o una dosis acumulada superior a 600 g¹⁷⁹. Otros estudios también han observado una dosis-efecto de azatioprina en 4 casos de síndrome mielodisplásico¹⁸⁰⁻¹⁸².

En un análisis coste-utilidad del tratamiento de la EMRR en España, se evaluó la azatioprina junto con IFN beta-1a y beta-1b en una cohorte hipotética de mujeres con 30 años de edad al inicio de la simulación. El modelo contempló 3 estados: remisión, brote o muerte y se midieron los costes, las probabilidades de transición entre estados y las utilidades (en AVAC). De acuerdo con los resultados de este estudio, la azatioprina dominaría (genera más AVAC con costes inferiores) a los IFN beta-1a y beta-1b en todos los escenarios considerados en la EMRR. Solo en el escenario hipotético para azatioprina (costes máximos y mínima probabilidad de seguir en remisión después de un ciclo con azatioprina, así como coste mínimo y máxima probabilidad de permanecer en remisión con los IFN), dominaron los IFN. Los factores fundamentales que determinaron los resultados fueron que el coste de adquisición de azatioprina es muy inferior al de los IFN y que las tasas de recaída observadas con azatioprina son, asimismo, menores, lo que redundaría teóricamente en una mejor calidad de vida de los pacientes¹⁸³. De todos modos, hay que tener en cuenta que este estudio es un modelo teórico basado en ensayos clínicos que no compararon directamente los tratamientos y que la corta duración de estos hizo necesaria una simulación de los resultados a largo plazo.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM remitente recurrente y determinadas características clínicas (por ejemplo, enfermedad sistémica asociada o espectro neuromielitis óptica), se recomienda valorar el tratamiento con azatioprina.

5.2.8. Ciclofosfamida

Esclerosis múltiple progresiva

La RS de La Mantia 2007¹⁸⁴ evalúa la eficacia de la ciclofosfamida en la EM progresiva (sin una clara distinción entre EMPP o EMSP) e incluyó 4 ECA con una duración de entre 12 y 36 meses. Dos de ellos compararon la ciclofosfamida con placebo (Likosky 1991, The CCMSSG 1991) y otros 2 evaluaron la combinación de la ciclofosfamida y la Hormona adrenocorticotropica (ACTH) en comparación con la ACTH (Hauser 1983, Wender 1988), siguiendo el siguiente esquema:

- Likosky 1991: Ciclofosfamida iv 400-500 mg/día, 5 veces/semana (total 4,6 g); vs ácido fólico.
- CCMSSG 1991: Ciclofosfamida iv 1 g más prednisona 40 mg en disminución durante 16 días (total ≤ 9 g); vs ciclofosfamida oral 1,5-2 mg/kg/día durante 22 semanas (total 18 g) más prednisona más plasmaféresis; vs placebo.
- Hauser 1983: Ciclofosfamida iv 400-500 mg/día (10-14 días) (5-7 g) más ACTH; vs ciclofosfamida oral 2 mg/kg/día (42 días) (5 g) más ACTH más plasmaféresis; vs ACTH iv 25 UI, reduciendo la dosis durante 21 días.
- Wender 1988: Ciclofosfamida iv 200 mg/día durante 20 días (total 4 g) más ACTH im; vs ACTH.

Revisiones narrativas publicadas posteriormente no describieron la existencia de ensayos clínicos adicionales que hayan evaluado este tratamiento^{185,186}.

No se observó ningún efecto significativo de la ciclofosfamida en comparación con el placebo en el número de pacientes con aumento de la discapacidad clínica a los 12 meses (definida como un aumento de 0,5 en la escala EDSS para valores ≥ 6 y de 1 punto para valores $\leq 5,5$, confirmada a los 3 meses) (2 ECA [Likosky 1991, CCMSSG 1991], 152 pacientes, RR 0,92; IC 95% 0,61 a 1,40; I^2 8%; $p = 0,71$), a los 18 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 133 pacientes, RR 0,87; IC 95% 0,62 a 1,24; I^2 0%; $p = 0,44$) ni a los 24 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 112 pacientes, RR 1,05; IC 95% 0,79 a 1,41; I^2 0%; $p = 0,74$).

**Calidad
baja**

Tampoco se objetivaron diferencias entre ciclofosfamida y placebo en el número de pacientes estables o que mejoraron (reducción entre 0,5 y 1 punto respecto al valor basal de EDSS) a los 12 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 152 pacientes, RR 1,03; IC 95% 0,77 a 1,37; I^2 0%, $p = 0,86$), a 18 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 133 pacientes, RR 1,46; IC 95% -0,95 a 2,25, I^2 0%; $p = 0,086$) ni a los 24 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 112 pacientes, RR 1,09; IC 95% 0,62 a 1,90; I^2 0%; $p = 0,78$).

**Calidad
baja**

Sin embargo, el cambio en el EDSS (medida como la diferencia entre grupos del cambio en la puntuación EDDS final respecto a la inicial) favoreció al grupo de tratamiento a los 12 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 138 pacientes, DM -0,21; IC 95% -0,25 a -0,17; I² 0%; p < 0,00001) y los 18 meses (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 112 pacientes, DM -0,19; IC 95% -0,24 a -0,14; I² 0%; p < 0,00001). A los 24 meses, el cambio en la puntuación EDSS fue mayor en el grupo de tratamiento respecto al placebo (2 ECA [Likosky 1991, The CCMSSG 1991], 96 pacientes, DM 0,14; IC 95% 0,07 a 0,21; I² 51%; p = 0,00013).

**Calidad
baja**

No se dispuso de suficientes datos para evaluar el efecto de la ciclofosfamida en la tasa de brotes.

Se realizó un subanálisis para valorar el beneficio de ACTH como cointervención, en el empeoramiento de la EDSS, pero aunque los resultados fueron positivos, deben interpretarse con cautela a causa de una alta heterogeneidad entre los estudios (2 ECA [Hauser 1983, Wender 1988], 72 pacientes, RR 0,36; IC 95% 0,19 a 0,67; I² 89%; p = 0,001).

**Calidad
muy baja**

Ciclofosfamida vs mitoxantrona

Se ha identificado un estudio comparativo mitoxantrona vs ciclofosfamida (Perini 2006) en una muestra pequeña de pacientes con EMSP (n = 50)¹⁸⁷. Posteriormente, se ha identificado otro estudio comparativo abierto (Zipoli 2008) sobre la eficacia y seguridad de la mitoxantrona iv y la ciclofosfamida en una muestra de pacientes con EMRR y EMSP¹⁸⁸.

El estudio de Perini 2006 mostró una eficacia comparable a nivel clínico y radiológico entre el grupo tratado con mitoxantrona y el tratado con ciclofosfamida tras 2 años de tratamiento. Ambos tratamientos mostraron un efecto significativo en la reducción de la tasa de brotes que fue de un 88% para mitoxantrona (p = 0,001) y del 86,4% para ciclofosfamida (p = 0,003).

**Calidad
baja**

También se observaron efectos en la progresión de la discapacidad con una reducción en la puntuación EDSS tras 2 años de tratamiento con mitoxantrona (DM 0,9; p = 0,01) y con ciclofosfamida (DM 0,9; p = 0,02).

En el estudio de Zipoli 2008, 75 pacientes (31 EMRR y 44 EMSP) recibieron mitoxantrona iv (dosis de 8 mg/m² mensualmente durante 3 meses y después cada 3 meses hasta alcanzar una dosis de 120 mg/m²) y 78 pacientes (15 EMRR y 63 EMSP) ciclofosfamida iv (dosis de 700 mg/m² mensualmente durante 12 meses, después cada 2 meses hasta los 24 meses). La duración media del tratamiento fue de 1,9 ± 0,8 años para el grupo de mitoxantrona y de 1,9 ± 1,1 años en el grupo de ciclofosfamida (p = 0,53).

**Calidad
moderada**

Después de un seguimiento medio de 3,6 años no hubo diferencias significativas en relación con el tiempo hasta el primer brote (mitoxantrona: 2,6 años; ciclofosfamida: 2,5 años; $p = 0,5$). Comparado con los 2 años previos al inicio del tratamiento, la tasa anualizada de brotes se redujo en un 76% en el grupo de mitoxantrona (de $1,7 \pm 1,8$ a $0,4 \pm 0,8$; $p = 0,001$) y en un 66% en el grupo de ciclofosfamida (de $1,8 \pm 1,8$ a $0,6 \pm 0,9$; $p = 0,001$) sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0,48$).

El tiempo hasta la progresión de la discapacidad (definida como un aumento de 0,5 en la escala EDSS para valores ≥ 6 y de 1 punto para valores $\leq 5,5$, confirmada a los 6 meses) fue más largo en el grupo tratado con mitoxantrona que en el tratado con ciclofosfamida (mitoxantrona: 3,8 años; ciclofosfamida: 3,6 años; $p = 0,04$).

Después de 12 meses de tratamiento, se detectó una reducción en las lesiones de RM activas del 69% para mitoxantrona y del 63% para ciclofosfamida.

Calidad moderada

Resumen de la evidencia

En los pacientes con EM progresiva, la ciclofosfamida no ha mostrado un efecto significativo en la progresión de la discapacidad clínica ni en el número de pacientes estables o que mejoraron, en comparación con el placebo. No obstante, sí se observó una mejora significativa en los valores medios de discapacidad a los 12 y 18 meses en el grupo tratado con ciclofosfamida respecto a placebo¹⁸⁴.

Calidad baja

En pacientes con EMSP, el tratamiento con ciclofosfamida mostró un efecto similar en la progresión de la discapacidad y en la reducción de la tasa de brotes comparado con el tratamiento con mitoxantrona.

Calidad moderada/baja

De la evidencia a la recomendación

En las variables de resultado evaluadas, se ha bajado la calidad de la evidencia por observarse un riesgo elevado de sesgo en algunos de los estudios incluidos (falta de descripción de la secuencia de aleatorización, falta de cegamiento) y por imprecisión (fundamentalmente por tamaños muestrales pequeños), así como por heterogeneidad entre los estudios incluidos.

El perfil de seguridad del fármaco muestra como efectos adversos más frecuentes alopecia (100%), náuseas y vómitos (55% a 71%), amenorrea en el 42% de las mujeres (24% de

forma permanente) y cistitis (4%). Se describieron infecciones graves, como bronconeumonía o sepsis en un 4% de los casos. También se observó leucopenia, entre 5 y 7 días después de la última dosis, y 5 fallecimientos, de los cuales solo 1 estuvo relacionado con la EM a los 18 meses¹⁸⁴.

Un artículo de opinión sobre el perfil de seguridad de la ciclofosfamida destaca que el tratamiento en altas dosis provoca un estado de inmunosupresión marcada¹⁸⁹. No obstante, el protocolo de tratamiento con ciclofosfamida (pulsos intravenosos mensuales durante 1 año, seguidos de pulsos cada 2 meses durante el segundo año, con o sin infusión de corticoesteroides previa al tratamiento) es tolerado correctamente por los pacientes. La mayoría de los efectos adversos (alopecia moderada, náuseas y vómito, cistitis) son dosis-dependientes, transitorios, y reversibles. Solamente se observa amenorrea irreversible en mujeres mayores de 40 años.

Los datos de estudios de coste-eficacia publicados proceden de un único estudio que comparó el tratamiento con ciclofosfamida frente a mitoxantrona en pacientes con EMSP. El estudio describió un coste medio por paciente de 8,17 € asociados al protocolo de tratamiento con mitoxantrona y de 5,09 € asociados a la ciclofosfamida, pero no se calculó un análisis que combinara costes y beneficio de ambos tratamientos. Por tanto, la utilidad de estos resultados es limitada¹⁸⁷.

Recomendaciones

Fuerte	En los pacientes con EM progresiva, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida.
Débil	La ciclofosfamida se recomienda como una posible opción terapéutica en pacientes con formas agresivas de EM que no responden al tratamiento médico adecuado, teniendo especialmente en cuenta el balance beneficio-riesgo en pacientes jóvenes.

5.2.9. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

La RS de Reston 2011 incluyó 14 series de casos que evalúan la efectividad del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en la EM progresiva (primaria y secundaria) refractaria al tratamiento médico convencional. Todos los estudios incluyeron pacientes que hubieran tenido progresión de la enfermedad en el año previo (aumento ≥ 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses)¹⁹⁰.

En la RS de Reston 2011 se consideró como variable respuesta principal, la tasa de supervivencia libre de progresión, definida como la probabilidad de estar vivo sin progresión confirmada a los 6 meses de la discapacidad (aumento en la EDSS ≥ 1 si EDSS inicial $\leq 5,0$ o $\geq 0,5$ si puntuación EDSS inicial $\geq 5,5$) después del trasplante. Se incluyeron 8 series de casos con 161 pacientes (77% formas EMSP) y un seguimiento medio de 24 meses. 5 estudios utilizaron un régimen de intensidad intermedia (BEAM o carmustina más ciclofosfamida y globulinas antilinfocitos) y otros 3 utilizaron un régimen de intensidad alta (ciclofosfamida con irradiación corporal total con o sin globulinas antilinfocitos).

Los estudios mostraron una heterogeneidad importante ($I^2 = 71\%$). Para explicar la fuente de esa heterogeneidad, se realizó una metaregresión que concluyó que el tipo de régimen administrado tuvo una asociación significativa con la supervivencia libre de progresión, de forma que los regímenes de intensidad intermedia tuvieron una supervivencia libre de progresión mayor que los regímenes de intensidad alta. Por ello se analizaron por separado los estudios en función de esta variable.

Según los datos de la RS, la tasa estimada de supervivencia libre de progresión de los pacientes con regímenes de intensidad intermedia y un seguimiento de 39 meses fue del 79,4% (IC 95% 69,9% a 86,5%), mientras que la de los pacientes con regímenes de alta intensidad y un seguimiento de 24 meses fue del 44,6% (IC 95% 26,5% a 64,5%). El no solapamiento de los intervalos de confianza sugiere una tasa significativamente más alta de supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes con regímenes de intensidad intermedia¹⁹⁰.

**Calidad
baja**

Se han identificado 6 estudios posteriores no incluidos en la revisión:

1. Acondicionamiento de intensidad alta:

- Krasulova 2010: cohorte prospectiva con 26 pacientes con EMRR (n = 11) y EMSP (n = 15), tratados con trasplante autólogo de células hematopoyéticas e inmunoblación a altas dosis¹⁹¹.

2. Acondicionamiento de intensidad intermedia:

- Mancardi 2012: estudio multicéntrico en Italia que evalúa la eficacia del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (acondicionamiento con Carmustina, etopósido, citarabina, melfalán [BEAM]/ Globulina antitumoral [ATG]) en 74 pacientes consecutivos entre 1996 y 2008¹⁹².
- Fassas 2011: estudio que evaluó la eficacia del trasplante de células madre hematopoyéticas en 35 pacientes con EM agresiva (la mayoría de ellos con EMRR y EMSP) y una mediana de seguimiento de 11 años (rango 2-15 años)¹⁹³.
- Chen 2012: amplía la serie y el seguimiento de Ni 2006 contenido en la RS. Se evaluó la seguridad y la eficacia del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con régimen de acondicionamiento (BEAM), en 25 pacientes (19 EMSP, 1 EMPP, 2 EMPP y 3 EMRR) con un seguimiento de 59,6 meses¹⁹⁴.

3. No mieloablativos:

- Burt 2009: un estudio prospectivo que evaluó la eficacia del trasplante autólogo no mieloablativo de células madre hematopoyéticas (ciclofosfamida/anticuerpos antilinfocíticos o ciclofosfamida/alemtuzumab) en 21 pacientes con EMRR refractaria al tratamiento médico convencional¹⁹⁵.
- Hamerschlak 2010: cohorte prospectiva de 41 pacientes (la mayoría con EMSP) que comparó un régimen de intensidad intermedia (BEAM/hATG) con un régimen no mieloablativo con ciclofosfamida y anticuerpos antilinfocíticos (ciclofosfamida/anticuerpos antilinfocíticos)¹⁹⁶.

1. Acondicionamiento de intensidad alta:

En el estudio de Krasulova 2010, a los 3 y 6 años el 70,8% y el 29,2% de pacientes estuvieron libres de progresión, respectivamente. Los mejores resultados a 3 años se observaron en pacientes con EMRR respecto a EMSP (84,4% vs 60%; $p = 0,00002$), una duración de la enfermedad <5 años (82,3% vs 61,8%; $p = 0,00217$) y <35 años de edad ($p = 0,01118$)¹⁹¹.

2. Acondicionamiento de Intensidad intermedia:

En el estudio de Mancardi 2012 la supervivencia libre de progresión fue del 66% y del 44% a los 5 y 7 años, respectivamente. Según tipo de EM la supervivencia libre de progresión a 5 años fue 71% en EMRR y 62% en EMSP ($p = 0,28$). La supervivencia libre de progresión a 5 años fue mayor en los pacientes con lesiones activas en la RM basal respecto a los que no tenían (87% vs 46%; $p = 0,013$). La RM tras 1 año no mostró lesiones captantes de gadolinio en ningún paciente ($n = 45$) y solo en 2 pacientes tras 2 años ($n = 24$)¹⁹².

En el estudio de Fassas 2011 la supervivencia libre de progresión global fue del 25% a los 15 años sin diferencias en función del tipo de EM, sexo o EDSS basal. El tiempo medio de supervivencia libre de progresión fue 5,4 años (IC 95% 3,0-7,7 años) en EMRR y EMSP comparado con 1,5 años (IC 95% 0,95-1,95) en EMPP ($p = 0,338$).

Sí se observaron diferencias en función de las características de la RM. En aquellos pacientes con lesiones activas en la RM basal, la supervivencia libre de progresión fue de 44% a los 15 años para (mediana 11 años; IC 95% 0 a 22) y 10% para pacientes sin lesiones (mediana 2,3 años, IC 95% 0 a 6) ($p = 0,01$)¹⁹³.

La supervivencia libre de progresión a los 3, 6 y 9 años en el estudio de Chen 2012 fue de 74%, 65% y 48%, respectivamente. La RM de los pacientes con lesiones que realizaban con gadolinio en la prueba basal (7/12, 58%) mostró ausencia de lesiones que realizaban en el seguimiento postrasplante¹⁹⁴.

**Calidad
muy baja**

3. No mieloablativos:

El estudio de Hamerschlak 2010 la progresión de la enfermedad (aumento $\geq 0,5$ respecto al EDSS basal) se observó en el 44,4% de los pacientes tratados con BEAM y en 30% de los tratados con ciclofosfamida, sin diferencias entre ambos ($p = 0,596$)¹⁹⁶.

En el estudio de Burt 2009, después de una media de 37 meses (rango 24-48 meses), todos los pacientes estuvieron libres de progresión (aumento de ≥ 1 punto en el EDSS) y 16 de 21 pacientes no tuvieron brotes¹⁹⁵.

Calidad
muy baja

Resumen de la evidencia

En los pacientes con EM progresiva refractaria al tratamiento médico convencional, el trasplante de células hematopoyéticas con un régimen de intensidad intermedia mostró una supervivencia libre de progresión mayor que un régimen de intensidad alta¹⁹⁰. Estudios posteriores mostraron una mayor supervivencia libre de progresión en pacientes con lesiones activas en la RM basal^{192,193} y una mejor respuesta en pacientes EMRR, menores de 35 años y una duración de la enfermedad < 5 años¹⁹¹.

El trasplante autólogo no mieloablativo de células madre hematopoyéticas en pacientes con EMRR mostró una supervivencia libre de progresión del 100% a los 3 años y 16 de 21 pacientes no tuvieron brotes en un seguimiento de 37 meses¹⁹⁵. En un estudio comparativo no se observaron diferencias significativas en la progresión de la enfermedad entre un régimen de intensidad intermedia y uno no-mieloablativo¹⁹⁶.

Calidad
muy baja

De la evidencia a la recomendación

La información disponible proviene de una RS de series de casos¹⁹⁰ y de estudios de series de casos y cohortes publicados con posterioridad a la RS^{192,193}. Por esta razón, la calidad de la evidencia es inicialmente baja. Además, la calidad se ha bajado también por efectos indirectos (al no existir un grupo control) y por imprecisión (fundamentalmente por muestras muy bajas). Las conclusiones de estos estudios son débiles y no permiten proponer ningún régimen efectivo de este tratamiento. La ausencia de estudios controlados, de los cuales no se ha publicado ninguno hasta la fecha, no permite realizar conclusiones relevantes sobre la eficacia de este tratamiento. Por otro lado, el hecho de incluir pacientes con progresión en el último año puede condicionar una falsa mejoría debido a un fenómeno de regresión a la media.

Doce series de casos prospectivas con 250 pacientes, una serie retrospectiva con 9 pacientes y 1 estudio utilizando una base de datos europea (EBMT) con 169 pacientes, todas incluidas en la RS de Reston, proporcionaron información sobre los efectos adversos, pero estos no pudieron metaanalizarse por una excesiva variabilidad en su descripción. El efecto adverso más frecuente fue la fiebre durante la fase de movilización del trasplante y otros efectos adversos observados fueron el síndrome del injerto, la enteritis, el empeoramiento neurológico transitorio, neutropenia febril, sepsis, infección del tracto urinario, diarrea y mucositis grave. Se describieron 7 muertes relacionadas con el tratamiento en 13 series de casos (2,7%), siendo la causa más frecuente la neumonía (3 casos). En el estudio de base de datos EBMT retrospectivo hubo 15 muertes, 9 relacionadas con el tratamiento (5,3%) y 6 relacionadas con el mismo (3,5%)¹⁹⁰.

Los efectos adversos más corrientes reportados por las series de casos posteriores de la RS fueron neutropenia febril, sepsis, infección del tracto urinario, diarrea y mucositis grave¹⁹¹⁻¹⁹⁴. Los estudios que utilizaron un régimen no mieloablato mostraron que el régimen con ciclofosfamida se asoció a una menor toxicidad, comparado con el régimen con BEAM, tanto durante el trasplante como después¹⁹⁶. En el estudio de Burt (ciclofosfamida/anticuerpos antilinfocíticos o ciclofosfamida/alemtuzumab), no se produjeron toxicidades importantes durante el trasplante. Cinco pacientes tuvieron fiebre neutropénica, un paciente tuvo síntomas neurológicos transitorios, 2 pacientes desarrollaron un herpes zoster y hubo un caso de diarrea por *Clostridium difficile*¹⁹⁵.

Un estudio británico de coste-efectividad comparó el trasplante de células hematopoyéticas con mitoxantrona en pacientes con EMSP¹⁹⁷. En todos los escenarios evaluados en un modelo Markov, el trasplante de células comparado con la mitoxantrona, se situó dentro del umbral de costes por AVAC aceptado en el Reino Unido, con un incremento por parte del trasplante de la ratio coste-utilidad de 2.783 libras por AVAC. A pesar de que los autores afirman que el trasplante de células puede ser coste-efectivo, la ausencia de estudios controlados que comprueben la eficacia relativa del tratamiento no permite verificar esta conclusión.

Recomendaciones

Débil

En los pacientes con EM remitente recurrente o EM secundariamente progresiva que presenten brotes, aumento de la discapacidad y actividad inflamatoria en la RM refractaria al tratamiento médico adecuado, se recomienda valorar la realización de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

5.3. Tratamiento en niños con esclerosis múltiple confirmada

- En población pediátrica con EM, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Aproximadamente el 3-5% de los pacientes con EM experimentan el inicio de la sintomatología en la edad pediátrica, siendo en su gran mayoría una forma de inicio en brotes. Pese a que la EM de inicio pediátrico se asemeja a la del adulto, los estudios de historia natural en población pediátrica han mostrado algunas particularidades. Los niños presentan una frecuencia de brotes alta durante los primeros años de la enfermedad (1-1,9 brotes/año) que supone una tasa 2 a 3 veces mayor que en adultos^{198,199} y los estudios de RM mostraron cargas lesionales en T2 mayores que en adultos, apoyando el rasgo inflamatorio de la enfermedad en niños²⁰⁰. Pese a que el tiempo en alcanzar una discapacidad medida por la escala EDSS es mayor que en adultos, los pacientes con inicio de la enfermedad en edad pediátrica alcanzarán hitos de discapacidad a edades más jóvenes que los pacientes con inicio en la edad adulta²⁰¹. Por último, una tercera parte de los niños muestran déficit cognitivo de forma temprana^{202,203}.

Estas características condicionan la importancia del tratamiento temprano en pacientes pediátricos, para reducir la tasa de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad. No obstante, las medicaciones disponibles en adultos no han sido evaluadas en ensayos clínicos en población pediátrica y en muchos países la regulación permite solo su administración a mayores de 12 años. La evidencia disponible procede de estudios observacionales (cohortes y series de casos).

5.3.1. Interferón beta y acetato de glatirámero

Ghezzi 2009 muestra los resultados de una cohorte italiana multicéntrica de 130 niños con EM e inicio del tratamiento inmunomodulador antes de los 16 años en la que se evaluó el efecto de IFN beta-1a im (n = 77), IFN beta-1a sc 22 mcg (n = 36), IFN beta-1b (n = 3) y AG (n = 14) en la evolución clínica de los pacientes²⁰⁴.

De los pacientes tratados con IFN beta-1a im, el 44% continuaron con el tratamiento durante todo el seguimiento ($4,7 \pm 2,0$ años); el 26% se perdieron o interrumpieron el tratamiento al cabo de $3,9 \pm 2,4$ años y el 30% cambiaron a otro fármaco inmunomodulador al cabo de $2,5 \pm 1,4$ años. En los 3 grupos de pacientes se observó una reducción significativa de la tasa de brotes (nuevos síntomas relacionados con el SNC con una duración superior a las 24 horas, o empeoramiento de síntomas con una duración superior a las 24 horas que provocaran un aumento en la escala EDSS de 1 o más puntos). En aquellos que mantuvieron el tratamiento y cumplieron con el seguimiento, la tasa de brotes pasó de $2,9 \pm 2,2$ a $0,3 \pm 0,4$ ($p < 0,0001$); en aquellos pacientes que cambiaron a otro fármaco se redujo del $2,0 \pm 1,4$ a $0,6 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) y en los que suspendieron o se perdieron pasó del $2,3 \pm 1,9$ a $0,5 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$). La puntuación en la escala EDSS no cambió de forma significativa al final del seguimiento en comparación con la basal en ninguno de los 3 grupos.

De los pacientes tratados con IFN beta-1a o 1b sc, el 36% continuaron con el tratamiento durante todo el seguimiento ($3,0 \pm 2,1$ años), el 64% cambiaron a otros tratamientos después de una media de $3,6 \pm 3,2$ años. La tasa de brotes se redujo de $3,2 \pm 2,6$ a $1,0 \pm 1,6$ ($p = 0,011$) en los pacientes que continuaron con el tratamiento y pasó de $3,2 \pm 2,5$ a $0,8 \pm 0,7$ ($p < 0,0001$) en los que cambiaron a otros fármacos. La puntuación en la escala EDSS no cambió de forma significativa al final del seguimiento en comparación con la basal en ninguno de los 2 grupos.

En el caso de AG, el 64% de los pacientes completaron el seguimiento de estudio ($5,3 \pm 2,8$ años), mientras que el resto iniciaron un nuevo tratamiento tras una media de $7,4 \pm 3,0$ años. La tasa de brotes se redujo de forma significativa en ambos grupos ($p = 0,012$ y $p < 0,028$, respectivamente). En ninguno de los grupos se mostraron cambios significativos en la puntuación de la escala EDSS.

Esta serie de casos también describe los resultados de un pequeño grupo de 23 pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 12 años (con una edad media de inicio de la enfermedad a los $8,6 \pm 2,7$ años). Solamente 11 pacientes completaron un seguimiento de 39 ± 26 meses tomando el mismo fármaco, entre los cuales la tasa de recaídas disminuyó significativamente de $3,2 \pm 1,8$ recaídas a $0,2 \pm 0,4$ ($p < 0,0001$).

**Calidad
muy baja**

Se ha incluido otro estudio, Yeh 2011, que analiza el perfil de seguridad y describe el curso clínico de 258 pacientes pediátricos con EM que recibían tratamiento modificador de la enfermedad de primera línea: IFN beta (77,5%) o AG (20,5%)²⁰⁵.

La mayoría de pacientes (55,8%) continuaron recibiendo un solo tratamiento durante un periodo medio de seguimiento de 3,9 años, mientras que el resto recibieron 2 (25,2%), 3 (11,2%), o hasta 4 (7,8%) tratamientos.

Entre los pacientes que recibieron IFN beta como primer tratamiento un 35,9% (IFN beta-1b), un 15,8% (IFN beta-1a sc) y un 43,8% (IFN beta-1a im) requirieron un cambio en el tratamiento. La tolerancia y la adherencia fueron similares entre las diferentes formulaciones de IFN y no se observó entre ellas una diferencia en el tiempo hasta el cambio a un tratamiento de segunda línea.

De los pacientes que iniciaron un tratamiento con AG el 15% cambiaron de medicación por mala tolerancia o no cumplimiento, y el 20% lo hicieron por respuesta subóptima. Se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de cambio de tratamiento debido a una respuesta subóptima comparado con los tratados con IFN.

El tratamiento de segunda línea en la mayoría de pacientes (62,5%) consistió en IFN beta o AG, mientras que en el resto se administró ciclofosfamida o mitoxantrona (10 pacientes), natalizumab (7 pacientes) u otros (10 pacientes).

Un estudio multicéntrico retrospectivo, Banwell 2006, evaluó las características clínicas y de seguridad en 43 niños tratados con IFN beta-1b durante una media de 29,2 meses (DE 22,3 meses). Quince niños comenzaron el tratamiento a dosis completa de 250 mcg a días alternos y el resto realizaron un escalado llegando (en todos excepto 2 menores de 10 años) hasta la dosis máxima.

En 38 pacientes evaluados se observó una reducción media en la tasa de brotes del 50% (mediana 65%)²⁰⁶.

En una cohorte de 7 pacientes con EMRR e inicio de la enfermedad entre los 9 y los 16 años fueron tratados con AG 20 mg/día subcutáneo con un seguimiento de 24 meses y todos iniciaron el tratamiento antes de los 18 años de edad²⁰⁷.

Durante el primer año de tratamiento se observó una mediana de 1 brote (rango: 0-1) por paciente (antes del tratamiento: mediana de 4 brotes confirmados [rango: 2-6] por paciente). Durante el segundo año, se observó una mediana de 0 brotes (rango: 0-4) por paciente. Dos de 7 pacientes (28,6%) permanecieron libres de brote durante el periodo de tratamiento.

**Calidad
muy baja**

**Calidad
muy baja**

**Calidad
muy baja**

Al inicio del tratamiento la discapacidad clínica oscilaba entre 1 y 3,5 puntos en la escala EDSS (mediana: 2,5). Después del primer año de tratamiento, la EDSS permanecía estable en 4 pacientes, incrementó 0,5 puntos en 2 y 1 punto en un paciente. Después de 2 años de tratamiento, la EDSS permaneció estable en 3 pacientes, incrementó 0,5 puntos en 2 pacientes y en 2 pacientes no fue válida la valoración debido a un brote.

**Calidad
muy baja**

5.3.2. Natalizumab

Se han identificado 2 estudios, Ghezzi 2010 y Huppke 2008, que evalúan la efectividad y seguridad del tratamiento con natalizumab en población pediátrica^{208,209}. Ghezzi 2010 describe los resultados de seguridad y la eficacia del natalizumab en una serie prospectiva de 19 casos de EM con enfermedad activa. Los pacientes (edad media de inicio de la EM 12,4 años) iniciaron el tratamiento después de una media de 27 meses tras el inicio de la enfermedad y habían sufrido una media de 5 brotes. Previamente, 14 pacientes habían recibido otros tratamientos (12 IFN beta, 4 AG, 2 mitoxantrona), en 9 casos más de uno de ellos. El régimen de estudio fue de natalizumab en dosis de 300 mg cada 28 días.

Los pacientes recibieron una media de 15 infusiones de natalizumab en una media de 15 meses, y 13 de ellos aportaron datos más allá del año de seguimiento (media de 18 meses). Durante el periodo de tratamiento no se observaron brotes, y solamente un paciente experimentó un empeoramiento transitorio de la sintomatología durante e inmediatamente después de la primera infusión de natalizumab. Las puntuaciones en la escala EDSS mejoraron de manera significativa al comparar las previas al tratamiento con las recogidas en la última visita de seguimiento (mediana de 2,5 puntos [1 a 5] frente a mediana de 2 puntos [0 a 2,5], $p < 0,001$). Las puntuaciones se mantuvieron estables en 5 casos, disminuyeron al menos 0,5 puntos en 6 casos, y disminuyeron al menos en 1 punto en 8 casos.

**Calidad
muy baja**

Huppke 2008 describe los resultados de la administración de natalizumab en dosis de entre 3 y 5 mg/kg cada 4 semanas a 3 niñas entre los 13 y los 17 años con EM recurrente que no habían respondido a otros tratamientos (IFN beta, AG, azatriopina). Los autores del estudio realizaron una RM antes del tratamiento y cada 6 meses tras el inicio del tratamiento.

Ninguna de las 3 niñas tratadas mostró una recaída en el seguimiento (entre los 15 y 24 meses). Las pruebas de imagen no mostraron nuevas lesiones en T2 o lesiones que realizasen con gadolinio²⁰⁹.

**Calidad
muy baja**

5.3.3. Mitoxantrona

Se ha identificado un único estudio, Kornek 2011, que evaluó retrospectivamente a 4 pacientes con EM (entre los 10 y los 16 años) y con un alto índice de recaídas o discapacidad, para comprobar la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento con mitoxantrona en dosis de 36, 68, 84 y 120 mg/m² 210.

Los resultados en Kornek 2011 no están descritos de manera adecuada, pero en términos generales la frecuencia y la gravedad de los brotes disminuyeron durante el año de inicio del tratamiento. En el paciente que se describe de una manera más detallada, se observó una reducción de 5 recaídas antes del tratamiento con mitoxantrona a una recaída durante el año de tratamiento, y una recaída durante el año después de haber interrumpido el tratamiento. En este paciente la puntuación en el EDSS pasó de 6,5 antes del tratamiento a 2 puntos un año después de haber interrumpido el tratamiento.

**Calidad
muy baja**

5.3.4. Ciclofosfamida

El estudio de Makhani 2009 analizó retrospectivamente a 17 niños con EMRR (2 de ellos convirtieron a EMPS en el momento de recibir el tratamiento) en los que se evaluó el tratamiento con ciclofosfamida, administrada por falta de respuesta al tratamiento modificador habitual (el 88% habían recibido IFN o AG). Todos los pacientes incluidos habían sufrido recaídas o un empeoramiento de la puntuación en la escala EDSS en el año previo al tratamiento. La media de edad en el momento del tratamiento era de 15 años (rango 9,1 a 18,4) y la media de duración de la enfermedad de 3,1 años (rango 0,3 a 6,4)²¹¹.

El tratamiento se administró en dosis de entre 600 y 1.000 mg/m² por dosis en los siguientes regímenes: a) régimen de inducción de 5 dosis durante 8 días seguido de sesiones mensuales; b) régimen de inducción de 5 dosis durante 8 días, y c) tratamiento mensual sin régimen de inducción.

Antes del tratamiento los pacientes habían tenido una media de 3,8 brotes por año y en el primer año de tratamiento 7 niños no habían tenido ningún brote. La media de brotes anuales se había reducido hasta 1,1 (datos de significación no aportados).

Transcurrido 1 año desde el final del tratamiento, 3 niños persistían sin brotes y la tasa anualizada de brotes (a partir de información de 12 niños) fue del 1,6. En estos 12 pacientes se disponía de datos de la puntuación en la escala EDSS y en la mayoría de pacientes (83%) se estabilizó o mejoró, mostrándose una reducción media de 1,3 puntos.

**Calidad
muy baja**

Antes del tratamiento, 14 pacientes mostraban lesiones nuevas en T2 y 10 de los 11 pacientes (91%) que recibieron contraste mostraron lesiones que realzaban con gadolinio. Tras 1 año, se disponía de información de RM de 12 niños de los cuales 9 (75%) tenían nuevas lesiones en T2 y en 5 de los 9 que recibieron contraste (67%) se observaron lesiones que realzaban con gadolinio.

Tras una media de 2,7 años de seguimiento, 7 de los 17 pacientes (41%) continuaban con un único tratamiento de primera línea y 9 requirieron un tratamiento combinado o habían pasado a una segunda línea de tratamiento, y un paciente no recibía ningún tipo de tratamiento.

Calidad muy baja

Resumen de la evidencia

Interferón beta y acetato de glatirámero

Los estudios disponibles fueron todos observacionales con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad de IFN y AG en población pediátrica. Solo uno de ellos fue diseñado específicamente para evaluar la efectividad del tratamiento. En los pacientes tratados con IFN beta-1a im, IFN beta-1a o 1b sc o AG se observó una reducción significativa en la tasa de brotes tanto en los que continuaron con el tratamiento durante todo el seguimiento como en los que se perdieron o interrumpieron el tratamiento o los que cambiaron a otro fármaco inmunomodulador. La puntuación en la escala EDSS no cambió de forma significativa al final del seguimiento en comparación con la basal en ninguno de los grupos de tratamiento²⁰⁴.

Calidad muy baja

Natalizumab

Los resultados de una serie de 19 casos prospectiva de niños que recibieron una media de 15 infusiones de natalizumab en una media de 15 meses mostraron una mejora significativa en las puntuaciones en la escala EDSS y ausencia de brotes durante el tratamiento²⁰⁸. En una serie previa de 3 casos, no se observó ninguna recaída entre los 15 y 24 meses de seguimiento. La RM cerebral no mostró nuevas lesiones T2 o lesiones que realzaron con gadolinio²⁰⁹.

Calidad muy baja

Mitoxantrona y ciclofosfamida

La evidencia, aunque muy limitada, apuntó a que la mitoxantrona y la ciclofosfamida podrían tener un efecto beneficioso en la reducción de la tasa media de brotes y en la estabilización o mejora en el EDSS^{210,211}.

Calidad muy baja

De la evidencia a la recomendación

Debido al diseño observacional, en la mayoría de los casos retrospectivo, y al escaso número de pacientes, todos los estudios analizados en EM pediátrica con tratamiento modificador de la enfermedad (IFN beta, AG) tienen una muy baja calidad. No obstante, la efectividad de estos fármacos se puede inferir de los ensayos en adultos, asumiendo que sería evidencia indirecta.

La mayoría de los trabajos anteriores tenían como objetivo principal analizar la seguridad y tolerabilidad de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad en población pediátrica. En general, todos concluyen que estos fármacos fueron seguros y bien tolerados. El perfil de seguridad fue similar al observado en población adulta, sin evidencia de efectos adversos serios o inesperados^{204,206,207}. En 2 estudios no descritos anteriormente se analizó el perfil de seguridad del IFN beta-1a sc en población pediátrica y juvenil, sin aportar datos de efectividad. Uno de ellos evaluó de forma prospectiva a 51 pacientes con EMRR de inicio antes de los 16 años de edad durante una media de 1,8 años. La mayoría de pacientes (n = 46) recibieron una dosis de 22 mcg 3 veces/semana y en 5 pacientes con enfermedad muy activa se administraron 44 mcg 3 veces/semana. En pacientes que mostraron enfermedad activa con la dosis de 22 mcg se aumentó a 44 mcg. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el punto de inyección (71%), síntomas pseudogripales (65%) y alteraciones de laboratorio asintomáticas que incluyeron leucopenia (27%) y elevación transitoria de enzimas hepáticas (35%)²¹². Este mismo perfil de seguridad se mantiene en el otro estudio realizado en 24 niños con EMRR (n = 20) y EMSP (n = 4) en tratamiento durante 6 años. Los eventos adversos más frecuentes fueron reacciones en el punto de inyección (75%), síntomas pseudogripales (58%) y elevación transitoria de enzimas hepáticas (33%) que en ningún caso obligaron a la interrupción del tratamiento²¹³.

Los datos de seguridad para el natalizumab en niños, dentro de lo reducido de las series, no muestran hasta el momento ningún efecto adverso grave. En una serie de 19 niños con EM tratados con natalizumab, los autores recogieron 10 efectos adversos en 8 pacientes (cefalea, vértigo, faringitis, picor, náuseas, diarrea, fatiga). Todos se resolvieron espontáneamente sin requerir medicación. En 3 casos aumentó el recuento leucocitario. No se detectaron otras alteraciones hematológicas²⁰⁸. En uno de los pacientes en los días posteriores a la infusión del natalizumab, se observaron viriasis, herpes labial e infecciones del tracto urinario y respiratorio, que desaparecieron tras reducir la dosis de 5 a 3 mg/kg²⁰⁹. En cuanto al riesgo de LMP, se desconoce la seroprevalencia de virus JC en niños con EM, pero en población general presentan tasas inferiores que en adultos²¹⁴. El riesgo de LMP en la primoinfección con virus JC es un tema relevante en población pediátrica en tratamiento con natalizumab que requerirá más investigación en el futuro.

En el estudio sobre tratamiento con ciclofosfamida, la mayoría de pacientes (15; 88%) experimentaron náuseas y vómitos, 10 tuvieron anemia. Otros efectos adversos fueron la alopecia (10 pacientes) o infecciones que requirieron antibióticos (3 pacientes). A

largo plazo, 3 niñas experimentaron amenorrea, y 2 pacientes tuvieron osteoporosis atribuida por los autores a la administración concomitante de esteroides²¹¹. En cuanto a mitoxantrona, de acuerdo con la evidencia disponible a partir de un único estudio en 4 pacientes²¹⁰ y conociendo el perfil de seguridad en adultos, el grupo internacional de estudio de la EM recomienda no utilizar mitoxantrona en niños²¹⁵.

Las fichas técnicas de los fármacos anteriores recogen lo siguiente en cuanto a población pediátrica:

IFN beta 1a im

No se ha establecido la seguridad y eficacia en <16 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

IFN beta 1a sc

Datos limitados en adolescentes de 12 a 16 años tratados con Rebif 22 3 veces/semana indican que el perfil de seguridad es similar al observado en adultos. Información limitada al uso en <12 años y, por lo tanto, no debe utilizarse en esta población.

IFN beta 1b

Datos limitados en adolescentes de 12 a 16 años sugieren que 250 mg a días alternos tienen un perfil de seguridad similar a adultos. No hay información sobre su uso en menores de 12 años, no debe emplearse en esa población.

AG

Datos limitados en niños de 12 a 18 años sugieren que 20 mg/día tienen un perfil de seguridad similar a adultos. No hay información sobre su uso en menores de 12 años, no debe emplearse en esa población.

Natalizumab

Contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Fingolimod

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños de 0 a 18 años.

Mitoxantrona

No hay mención específica a población pediátrica.

Recomendaciones

Débil	En pacientes con EM menores de 18 años, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) y acetato de glatirámico en las mismas indicaciones y dosis que en adultos.
Débil	El natalizumab está contraindicado, según ficha técnica, en pacientes con EM menores de 18 años, pero se podría considerar su uso cuando fallen los inmunomoduladores, en determinadas circunstancias y en las mismas indicaciones y dosis que en adultos.

Fuerte	En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con mitoxantrona.
Debil	En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida.

5.4. Fallo terapéutico

- En pacientes con EM que reciben tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad, ¿qué marcadores predicen una mala respuesta al tratamiento?

Hasta el momento no existe un consenso sobre el manejo del paciente con EM que recibe tratamiento inmunomodulador para monitorizar su respuesta clínica. Dado que las terapias son parcialmente efectivas, a lo largo de la evolución se producirán brotes y aumento de la discapacidad aun en presencia de tratamiento. En este sentido, las decisiones sobre éxito o fallo terapéutico se deberán tomar estableciendo medidas a corto plazo que predigan la respuesta que tendrá el paciente a largo plazo. Los criterios propuestos hasta la fecha combinan, por lo general, medidas clínicas y radiológicas.

Se han identificado dos revisiones narrativas^{216,217} sobre los determinantes clínicos y radiológicos de respuesta al tratamiento, aunque no se han considerado por no presentar unos resultados conjuntos. Adicionalmente, se han identificado diferentes estudios observacionales y aproximaciones metanalíticas de marcadores radiológicos de respuesta al tratamiento con variables no consideradas por el grupo de autores como clave o importantes para la práctica clínica diaria^{218,219}.

Se han seleccionado un total de 10 estudios (cohortes de seguimiento prospectivo)²²⁰⁻²²² que evalúan diferentes determinantes clínicos y/o radiológicos de respuesta, la mayoría en tratamiento con IFN, aunque un estudio incluyó también pacientes tratados con AG. Tres de estos estudios tuvieron un diseño muy parecido y los pacientes provinieron de una misma cohorte.

En un estudio de cohortes de seguimiento prospectivo en pacientes con EM tratados con IFN beta, se registraron las características clínicas y radiológicas al inicio del tratamiento y a los 12 meses, y se realizó un seguimiento posterior de 3 años²²². Como variables determinantes de mala respuesta al tratamiento se consideraron la presencia de brotes (nuevo síntoma neurológico de al menos 24 horas de duración, sin fiebre y seguido de un periodo de estabilidad clínica o mejora de al menos 30 días), progresión (incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS mantenido al menos durante 6 meses y confirmado al final del seguimiento) o presencia de nuevas lesiones o aumentadas de tamaño en T2 en la RM tras el primer año.

El estudio muestra que la presencia de 2 o 3 de estos determinantes durante el primer año se asocia de forma significativa a presentar una respuesta clínica subóptima al tratamiento (OR 5,9; IC 95% 2,5 a 15,6; $p < 0,0001$ para 2 determinantes; OR 13,2; IC 95% 2,9 a 125,7; $p = 0,0003$ para 3 determinantes). El estudio muestra también que la presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 en la RM tras el primer año junto con la presencia de brotes o bien una RM con signos de actividad y progresión clínica durante el primer año se relaciona con la presencia de brotes y progresión durante el seguimiento posterior y, por tanto, a una mala respuesta al tratamiento²²².

**Calidad
baja**

Un estudio de cohortes prospectivas incluyó a pacientes con EMRR que recibieron tratamiento con cualquier presentación de IFN durante al menos 1 año²²³. El estudio evaluó los determinantes radiológicos de mala respuesta al tratamiento (para un seguimiento medio de 4,8 años) definida como progresión de al menos 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses respecto al inicio del tratamiento.

Los resultados del análisis de regresión mostraron que la presencia de nuevas lesiones en T2 se asoció de forma significativa a una mala respuesta al tratamiento. Los resultados muestran, además, una asociación con el número de nuevas lesiones (RR 9,6; IC 95% 3,9 a 23,7 para una nueva lesión; RR 21,2; IC 95% 8,8 a 51,1 para dos lesiones; RR 29,8; IC 95% 12,5 a 70,8 para 3 lesiones o más). El estimador conjunto para la presencia de una o más nuevas lesiones fue de RR 16,8; IC 95% 7,6 a 37,1; $p < 0,001$ ²²³.

**Calidad
baja**

En otro estudio de cohortes prospectivas, se incluyeron pacientes con EMRR y SCA que recibieron tratamiento con fármacos inmunomoduladores (AG o IFN)²²⁴. Se clasificaron los pacientes como respondedores o no respondedores si durante el seguimiento clínico se decidió el cambio de tratamiento inicial. Los criterios utilizados para el cambio de tratamiento fueron la presencia de nuevas lesiones en T2 o la presencia de lesiones que realzan con gadolinio, la aparición de nueva actividad clínica (progresión de la discapacidad por EDSS y/o brotes) o una combinación de las 2. Se evaluó qué características clínicas y radiológicas en el momento de la inclusión en la cohorte determinaban la respuesta al tratamiento.

El estudio mostró que la presencia de 2 lesiones realizadas con gadolinio, un volumen de lesiones en T2 $>7\text{ml}$ o un EDSS ≥ 2 se asociaron significativamente a la no respuesta y cambio de tratamiento²²⁴.

**Calidad
baja**

Una cohorte de seguimiento prospectivo abierto de 1 ensayo clínico aleatorizado (PRISMS) evaluó la eficacia del IFN beta-1a (22 o 44 microgramos, 3 veces por semana por vía sc) frente a placebo. Al finalizar los 2 años de tratamiento del estudio los pacientes fueron incluidos en una fase abierta de seguimiento²²⁵. Se establecieron unos criterios para la optimización del tratamiento con IFN que fueron retrospectivamente aplicados al finalizar el primer año de tratamiento, y se evaluó la capacidad de detectar una mala respuesta al tratamiento. Los pacientes se diferenciaron en 4 grupos de probabilidad a priori de presentar una mala respuesta (ninguna, baja, media o alta probabilidad) de acuerdo con la progresión de la discapacidad y la presencia de brotes durante el primer año.

Los resultados mostraron que el 62% de los pacientes asignados a baja o ninguna probabilidad de mala respuesta presentaron ningún brote o <0,5 brotes/año, mientras que el 73% de los asignados a media o alta probabilidad presentaron >1 brote/año.

**Calidad
baja**

En un estudio de cohortes de seguimiento prospectivo de pacientes con EM tratados con IFN beta, en los que se disponía de evaluación de las características radiológicas al inicio del tratamiento y a los 12 meses y un seguimiento posterior de al menos 2 años²²¹.

El estudio muestra que la presencia de más de 2 lesiones activas (presencia de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño en T2 o lesiones que realzan con gadolinio) se asoció significativamente con un aumento de la discapacidad a los 2 años de tratamiento con IFN (OR 8,3; IC 95% 3,1 a 21,9)²²¹.

**Calidad
baja**

En un estudio de cohortes de seguimiento prospectivo en pacientes con EMRR tratados con IFN beta, se evaluaron un conjunto de características clínicas como determinantes de progresión a los 2 años²²⁶.

El estudio muestra que la presencia de 1 o 2 o más brotes durante los 2 primeros 2 años de tratamiento se asocia significativamente a una progresión de la discapacidad medida con la escala EDSS (HR 3,41; IC 95% 1,46 a 7,98 [un brote]; HR 4,37; IC 95% 1,9 a 9,57 [2 o más brotes]). No hubo relación con otras características como la edad, sexo, edad al inicio del tratamiento, tiempo de evolución de la enfermedad, EDSS basal o brotes en el año previo al inicio del tratamiento²²⁶.

**Calidad
baja**

Se localizó un estudio adicional de cohortes de seguimiento prospectivo en pacientes con EM tratados con IFN beta en los que se disponía de evaluación de las características clínicas al inicio del tratamiento y a los 12 meses, y un seguimiento posterior de al menos 2 años²²⁰. El estudio estableció un conjunto de 10 criterios de no respuesta al tratamiento a los 2 años basados en la progresión de la discapacidad, la presencia de brotes o la tasa de brotes o bien una combinación de estos criterios. Dichos criterios se evaluaron respecto a la discapacidad a los 6 años. La evaluación de la discapacidad a los 2, 4 y 6 años se hizo a través de una progresión en la escala EDSS de diferente magnitud dependiendo del tiempo de seguimiento y de la discapacidad basal.

El estudio mostró que los criterios establecidos a partir de un incremento de la discapacidad (incremento de al menos 1 punto en la escala EDSS a los 6 meses) o su combinación con la presencia de cualquier brote o de una reducción inferior al 50% en la tasa de brotes durante el tratamiento (respecto de los 2 años previos) se relacionaron significativamente con la progresión a los 6 años (HR 39,6; IC 95% 16,6 a 94,4; HR 41,1; IC 95% 19,5 a 86,8; HR 24,5; IC 95% 12,7 a 47,2, respectivamente). La evaluación del rendimiento diagnóstico de estos criterios mostró, en líneas generales, una mayor capacidad de descartar la progresión a largo plazo (especificidad) en comparación con la capacidad de detectar una futura progresión (sensibilidad)²²⁰.

**Calidad
baja**

Se identificó un estudio de cohortes prospectivas que incluyó a pacientes con EMRR que recibieron tratamiento con IFN beta-1a durante al menos 2 años²²⁷. El estudio evaluó los determinantes clínicos, radiológicos y de marcadores biológicos en el momento de inclusión del estudio y en el primer año de tratamiento. Estos se relacionaron con una respuesta subóptima al tratamiento a largo plazo (6 años) definida como progresión de al menos 1 punto en la escala EDSS respecto al inicio del tratamiento (2 mediciones consecutivas separadas por al menos 6 meses), y presencia de más de 2 brotes. Las 2 definiciones de respuesta subóptima se evaluaron por separado.

El estudio mostró que las características de la RM basal se asociaron significativamente al riesgo de progresión y de presencia de brotes. La presencia de lesiones hipointensas en T1 de $\geq 1,6$ cm³ mostró una asociación significativa con la progresión de la discapacidad (OR 6,8; IC 95% 2,3 a 20,3), mientras que la presencia de actividad en la RM basal (al menos una lesión realzada con gadolinio en T1) mostró una asociación significativa con la presencia de brotes (OR 4,7; IC 95% 1,6 a 13,8)²²⁷.

**Calidad
baja**

Se identificó un estudio de cohortes prospectivas que incluyó a pacientes con EMRR que recibieron tratamiento con IFN beta durante al menos 1 año²²⁸. El estudio evaluó los determinantes radiológicos al primer año de tratamiento para una respuesta subóptima al tratamiento definida como progresión de al menos 1 punto en la escala EDSS confirmado a los 6 meses, respecto al inicio del tratamiento o como presencia de más de 1 brote.

A pesar de la definición de la variable, el estudio muestra los resultados de la evaluación de RM al primer año en relación con el riesgo de presentar brotes. Una RM activa al primer año (al menos 1 lesión realizada con gadolinio) se asoció significativamente a la presencia de 2 o más brotes durante el seguimiento (OR 3,6; IC 95% 1,3 a 10,2); la presencia de una o más nuevas lesiones hiperintensas en T2 se asoció significativamente a la presencia de 2 o más brotes durante el seguimiento (OR 2,8; IC 95% 1,1 a 7,3)²²⁸.

**Calidad
baja**

En un análisis *post-hoc* de los resultados de un ECA, se evaluó la eficacia del tratamiento con IFN beta-1a en pacientes con EMRR en comparación con el placebo. Se analizaron aquellos pacientes con un seguimiento completo a los 2 años²²⁹. Se clasificaron los pacientes como respondedores o no respondedores a partir de 3 criterios independientes (número de brotes a los 2 años, número de lesiones realizadas con gadolinio en el primer y segundo año, nuevas lesiones en T2 a los 2 años del inicio del ensayo).

Los resultados mostraron que los pacientes con más de 1 brote (no respondedores) presentaron mayor progresión (EDSS y MSFC) a los 2 años, en comparación con los respondedores tanto en el grupo tratado con IFN como en el grupo tratado con placebo. Los pacientes clasificados como no respondedores según los criterios radiológicos (número de lesiones realizadas con gadolinio en el primer y segundo año, nuevas lesiones en T2 a los 2 años del inicio del ensayo) presentaron mayor progresión (EDSS y MSFC) a los 2 años, en comparación con los respondedores solo en el grupo tratado con IFN²²⁹.

**Calidad
baja**

En un estudio observacional, se seleccionaron los pacientes que presentaron 1 brote tras 6 meses a 5 años de tratamiento con glatirámico y presentaron las siguientes decisiones terapéuticas dentro de un periodo de 180 días: cambio de tratamiento/ tratamiento añadido o sin cambio de tratamiento. Se realizó un seguimiento superior a los 2 años. No hubo intervención y los datos proceden de un registro existente²³⁰.

Las características basales de los pacientes fueron parecidas en ambas cohortes, aunque en la cohorte de cambio o tratamiento añadido la gravedad del brote que condicionó el cambio o la gravedad de la enfermedad fueron superiores. Los resultados muestran que los pacientes que permanecieron con su tratamiento inicial (sin cambios) presentaron menos probabilidades de presentar un nuevo brote (HR 0,5; IC 95% 0,25 a 0,97) y una tasa de brotes también inferior (HR 0,55; IC 95% 0,29 a 1,03), aunque no de forma significativa, en comparación con los pacientes con un cambio terapéutico. Tras el ajuste multivariado por los factores de confusión, ninguno de los resultados resultó significativo.

**Calidad
baja**

Los autores concluyen que la presencia de 1 solo brote puede no ser suficiente para determinar el fallo terapéutico dado que las 2 cohortes de pacientes presentaron una evolución clínica similar. De todos modos, diferentes limitaciones afectan de forma importante los resultados del estudio como el reducido tamaño de la muestra, la heterogeneidad en la cohorte en que se modificó el tratamiento o la ausencia de criterios de imagen como factores de confusión de los resultados obtenidos²³⁰.

Resumen de la evidencia

Se han identificado numerosos estudios de cohortes que han incluido pacientes con EM, la gran mayoría de ellos en tratamiento con IFN y que han evaluado una serie de determinantes de respuesta al tratamiento. Estos estudios han analizado criterios de mala respuesta basados en los brotes, en la progresión de la discapacidad o una combinación de ambos, así como la evaluación de las imágenes de RM que aportaron información sobre la actividad de la enfermedad, a menudo subclínica. La evaluación de estos criterios en el momento del inicio del tratamiento y durante los primeros meses o un año podría predecir una mejor o peor respuesta al tratamiento a largo plazo. No hay evidencia de qué criterio o criterios fueron los óptimos, de todos modos (y dependiendo de la definición adoptada) la presencia de actividad en la RM, de brotes y/o de progresión en los 6 a 12 primeros meses de tratamiento se pudieron considerar como predictores de mala respuesta. A pesar de que no existió un criterio óptimo estandarizado, todos los artículos coincidieron en que aquellos pacientes que presentaron actividad clínica y por RM en los primeros meses tras el inicio de terapia inmunomoduladora estaban en riesgo de seguir presentando actividad en los meses siguientes^{221,223-226,228-230}.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia es baja por proceder de estudios con un diseño observacional. Se debe considerar que si la recomendación implica la retirada o cambio del tratamiento, este aspecto concreto no se ha evaluado de forma específica en estudios clínicos aleatorizados y la evidencia al respecto es indirecta. No obstante, en los estudios SENTINEL y AFFIRM donde los criterios de inclusión requerían que los pacientes tuvieran actividad clínica en el periodo previo a la inclusión (existencia de al menos 1 brote durante el tratamiento con IFN), el cambio a tratamiento con natalizumab muestra beneficios significativos^{231,232}.

El riesgo de continuar con un tratamiento que no está demostrando una eficacia radica en que el paciente puede presentar una discapacidad irreversible en un corto periodo de tiempo. Los beneficios del cambio son obvios si el paciente responde adecuadamente. Por otro lado, una correcta valoración de la respuesta al tratamiento permite optimizarlo y, probablemente, reducir costes a largo plazo por retraso en la aparición de la discapacidad.

Según la información obtenida en las entrevistas focales, los pacientes con enfermedad avanzada querrían que, si un tratamiento no funciona, los médicos no esperen a ver qué pasa para cambiárselo. Su percepción es que el tratamiento que funciona, lo hace desde la primera administración; ya se ve, no hay que esperar. Y cuando no funciona al principio, tampoco funciona esperando un tiempo⁵⁷.

Recomendaciones

Débil	En pacientes con EM remitente recurrente en tratamiento con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatirámero, la existencia de actividad clínica (brotes o aumento de la discapacidad) junto con actividad radiológica (lesiones activas) confiere un riesgo de persistencia de actividad clínica. En estos pacientes se recomienda el cambio de tratamiento.
✓	En pacientes con EM remitente recurrente en tratamiento con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatirámero, se recomienda valorar la persistencia de actividad clínica y radiológica en los primeros 12 meses de tratamiento y revisar su eficacia periódicamente, según Río et al.

5.5. Suspensión del tratamiento

- En pacientes con EM en remisión clínico-radiológica con tratamiento modificador del curso de la enfermedad, ¿está indicada la suspensión del tratamiento?

En aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento modificador del curso de la enfermedad, específicamente IFN beta y/o AG, generalmente se recomienda prolongar el

tratamiento durante varios años, sin existir pautas consensuadas sobre si interrumpir o no la medicación en caso de buena respuesta^{233,234}. Habitualmente el tratamiento se prolonga dependiendo de la tolerancia del paciente a los efectos secundarios y la aceptación de las pautas de administración. Considerando que en ocasiones los pacientes deciden suspender la medicación de forma temprana por diversos motivos, es importante conocer si esta suspensión condiciona la evolución posterior de la enfermedad. Para el caso específico del tratamiento con natalizumab, el perfil de seguridad del fármaco en relación con el desarrollo de LMP condiciona en ocasiones la necesidad de suspender la medicación transcurridos 2 años de tratamiento. Existe poca evidencia sobre la seguridad de suspender el fármaco y el riesgo de reactivación de la enfermedad²³⁵.

5.5.1. Interferón beta

En 43 pacientes con EMRR y enfermedad activa que interrumpieron el tratamiento con IFN beta tras 2 años, se observó que aproximadamente a los 3 años de la interrupción del tratamiento, el 65% de los pacientes experimentaron un brote grave y en 8 de ellos (18,6%) el brote ocurrió dentro de los primeros 30 días. La media de progresión de la discapacidad, medida con la escala EDSS, fue de 1,45 (\pm 0,8) puntos. La tasa anualizada de brotes tras la interrupción del tratamiento fue significativamente superior a la tasa durante el tratamiento ($0,48 \pm 0,2$ vs $0,22 \pm 0,1$). Dos pacientes progresaron a formas secundariamente progresivas²³⁶.

**Calidad
muy baja**

En el caso de formas secundariamente progresivas, 21 pacientes que interrumpieron el tratamiento con IFN beta-1a 44 mg sc, tras 1 año se objetivó un incremento significativo de la discapacidad (EDSS) ($5,3 \pm 1,2$ a $5,9 \pm 1,1$) y del volumen de las lesiones cerebrales (T2: $6,93$ a $8,07$ cm³; $p < 0,01$ y T1: $0,84$ a $1,38$ cm³; $p < 0,01$)²³⁷. Los pacientes representan un subgrupo de la fase de extensión de un ensayo clínico fase III multicéntrico con IFN beta-1a en pacientes con EMSP⁹⁵.

5.5.2. Acetato de glatirámero

Se analizaron las características clínicas de una cohorte de seguimiento de un ensayo aleatorizado y doble ciego con AG frente a placebo en pacientes con EMRR²³⁸. El estudio evaluó 232 pacientes (de los 251 incluidos en el ECA inicial, 92,4%) que participaron en la fase abierta de seguimiento de 10 años. A los pacientes que inicialmente recibieron placebo se les ofreció tratamiento con AG. Se comparó la tasa de brotes y las puntuaciones de la escala EDSS, en los pacientes que continuaron el tratamiento ($n = 108$) con aquellos que abandonaron y tenían un seguimiento clínico a largo plazo –10 años– ($n = 50$).

Esta comparación mostró diferencias estadísticamente significativas en la mediana de EDSS a los 10 años ($3,06 \pm 1,78$ vs $5,22 \pm 2,21$), en el cambio en la puntuación de la escala EDSS desde el inicio de la suspensión ($0,50 \pm 1,65$ vs $2,24 \pm 1,86$), en el porcentaje de pacientes clínicamente estables o con mejoría (definidos como aquellos en los que el EDSS aumentó $\leq 0,5$; se mantuvo igual o se redujo) (62% vs 28%) y en el porcentaje de personas que alcanzan una puntuación de la escala EDSS de 4, 6 y 8 (24%, 8%, 1% vs 68%, 50%, 10%, respectivamente).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a edad media, duración de la enfermedad al inicio del tratamiento con glatirámero ni tasa anualizada de brotes en los 2 años previos al inicio del tratamiento entre los pacientes que continuaron el tratamiento ($n = 108$) y los que lo dejaron ($n = 124$), ni tampoco, dentro de los que abandonaron, entre los que se disponía de seguimiento a largo plazo ($n = 50$) y los que no ($n = 74$). Cuando se analizan estos resultados en comparación con toda la cohorte de pacientes que abandonaron el tratamiento (con y sin seguimiento a largo plazo; $n = 124$), las diferencias no son aparentes²³⁸.

Calidad
muy baja

5.5.3. Natalizumab

Una publicación reciente (O'Connor 2011) evaluó las características clínicas y/o radiológicas de más de 1.800 pacientes con EM procedentes de 3 ECA previos con natalizumab en los que se suspendió el tratamiento²³⁹.

Adicionalmente, se identificaron 2 ECA (Tubridy 1999, Miller 2003), de menor tamaño que evaluaron las características clínicas y/o radiológicas de los pacientes tras la suspensión del fármaco, así como 3 series de casos de pacientes en los que se interrumpió el tratamiento con natalizumab^{240,241,242-244}.

Se seleccionaron los estudios de O'Connor 2011 y Miller 2003 por incluir una población más amplia (1.615 y 213, respectivamente) y proceder de estudios clínicos aleatorizados.

En el estudio de O'Connor se realiza un análisis *post-hoc* de los pacientes que recibieron natalizumab en los 3 ECA (AFFIRM, SENTINEL, GLANCE) o aquellos que fueron incluidos en fases abiertas (no cegadas) de extensión de seguridad de estos ensayos, previo a la retirada cautelosa de la comercialización del natalizumab en el año 2005. Por tanto, se trata de un grupo de pacientes que (independientemente de haber sido «brazo-tratamiento» o «brazo-placebo» en el ECA) han recibido al menos 1 dosis de natalizumab con una posterior interrupción de la medicación.

Hay que tener en cuenta que los estudios SENTINEL y GLANCE, el «brazo-tratamiento» era la combinación de natalizumab con IFN beta-1a o el AG y el «brazo-placebo» era el IFN beta-1a o el AG solo. Por tanto, solo el estudio AFFIRM evaluó el natalizumab en comparación con ausencia de tratamiento inmunomodulador.

De un total de 1.866 pacientes de los ECAs 1.615 fueron incluidos en dicha fase de extensión y se les realizó una evaluación clínica cada 3 meses y una RM trascurridos al menos 2 meses desde la suspensión del tratamiento (949 pacientes «brazo-tratamiento» y 666 «brazo-placebo» en los ECA).

Considerando globalmente los pacientes procedentes de los 3 ECA, los resultados muestran que tras la interrupción del tratamiento, los pacientes tratados con «brazo-placebo» en el ensayo presentan un pico en la tasa anualizada de brotes a los 4 meses (0,61; IC 95% 0,41 a 0,86), mientras que los pacientes «brazo-tratamiento» presentan un pico a los 7 meses (0,74; IC 95% 0,57 a 0,94). En ningún momento del seguimiento posterior a la interrupción del tratamiento, la tasa anualizada de brotes superó significativamente la media observada en los pacientes del «brazo-placebo» durante la fase activa del estudio (entre 0,73 y 0,75, según estudio). Un subanálisis de aquellos pacientes del estudio AFFIRM, que no recibieron ningún tratamiento alternativo previo ni tras la suspensión de natalizumab (n = 866), mostró resultados similares.

**Calidad
baja**

Con la intención de evaluar la posible influencia de la actividad previa al tratamiento en el patrón de recurrencia de la enfermedad tras la interrupción de la medicación, se realizó un análisis de los pacientes con una elevada actividad de la enfermedad previa al inicio del tratamiento (≥ 2 brotes en el año previo y ≥ 1 lesión que realza con gadolinio en el momento de inclusión en el estudio) comparado con aquellos sin estos criterios.

El resultado muestra un incremento de la tasa anualizada de brotes del 0,27 (IC 95% 0,20-0,36) basal hasta un pico de 1,69 (IC 95% 1,04-2,58) a los 6 meses. De todos modos, este pico de actividad no fue significativamente superior a la media de los pacientes en tratamiento con placebo durante la fase activa del estudio.

La evaluación de la actividad por RM (imágenes realizadas por gadolinio) se realizó en un subgrupo de 341 trascurridos 60 días desde la interrupción del tratamiento –tiempo de aclarado del natalizumab–. Tras la interrupción del tratamiento, el número medio de lesiones que realzaban con gadolinio aumentó de 0,3 ($\pm 0,1$) a 1,2 ($\pm 0,4$) a los 6 meses. El porcentaje de pacientes con 1 o más lesiones que realzan con gadolinio incrementó progresivamente, aunque a los 6 meses fue parecido a los valores previos a la inclusión en el estudio activo. En el subgrupo de pacientes con elevada actividad de la enfermedad, el incremento fue superior, de una media de 0 a una media de 3 lesiones.

**Calidad
baja**

El ECA de Miller 2003 incluyó a pacientes con EMRR y secundariamente progresiva que recibieron de forma aleatoria 3 mg/kg, 6 mg/kg o placebo iv, cada 28 días durante 6 meses. Los pacientes fueron evaluados clínica y radiológicamente hasta los 12 meses.

La evaluación clínica de la presencia de brotes a los 12 meses (95,3% de los pacientes) no mostró diferencias entre placebo y 3 o 6 mg/kg de natalizumab para el número de pacientes con una recaída (24, 21, 23, respectivamente) o una recaída objetiva (11, 8, 4). Durante la fase de tratamiento activo (6 meses), las diferencias fueron estadísticamente significativas y favorables al tratamiento activo. La evaluación radiológica mostró que el número de nuevas lesiones que realzan con gadolinio, así como el volumen medio de las lesiones fue parecido en los 3 grupos de tratamiento. De forma similar, durante la fase de tratamiento activo (6 meses), las diferencias fueron estadísticamente significativas y favorables al tratamiento activo²⁴⁰. No se muestra si los resultados a los 12 meses de seguimiento difieren de los obtenidos al final del tratamiento (6 meses).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

Interferón beta

La evidencia para evaluar si la suspensión del tratamiento con IFN conllevó un aumento de la actividad de la enfermedad procedía de un subgrupo de pacientes de una fase de extensión abierta de un ensayo clínico (serie de casos) tanto para formas en brotes como secundariamente progresivas. En pacientes con EMRR, se observó un aumento significativo de la tasa anualizada de brotes respecto a la observada durante el tratamiento y una progresión de la discapacidad con un seguimiento medio de 34 meses²³⁷. En pacientes con EMSP en tratamiento con IFN durante al menos 12 meses, la interrupción del tratamiento incrementó significativamente la discapacidad de la enfermedad y el volumen de lesiones en la RM a partir de 1 año²³⁶.

**Calidad
baja**

Acetato de glatirámero

En una cohorte de seguimiento a 10 años, los pacientes que continuaron el tratamiento tuvieron una mejor evolución clínica que aquellos que abandonaron el tratamiento sin causa aparente. Sin embargo, al evaluar el conjunto de los pacientes que abandonaron (por cualquier motivo), las diferencias no fueron aparentes²³⁸.

**Calidad
baja**

Natalizumab

El análisis conjunto de los pacientes que participaron en la fase de extensión abierta de 3 grandes ECA (1.615 pacientes), a pesar de las limitaciones, mostró que tras la suspensión hubo un incremento de la actividad de la enfermedad (clínica y radiológica), aunque esta no fue superior a la actividad promedio de los pacientes que recibieron placebo durante la fase activa de los estudios. Es probable que los pacientes con una elevada actividad de la enfermedad tuvieran una progresión más importante tras la interrupción. En 2 de los 3 ensayos los pacientes recibían otros tratamientos modificadores de la enfermedad²³⁹. Un estudio anterior, con un número inferior de pacientes, una duración del tratamiento de 6 meses y un seguimiento posterior de 6 meses más, mostró unos resultados similares²⁴⁰.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

La principal limitación de los estudios que evalúan la suspensión de IFN beta y AG^{236,237,238} es la naturaleza observacional de los estudios con comparaciones disponibles solo para un subgrupo de pacientes que participaron en la cohorte de seguimiento, con limitaciones en la validez externa y falta de control de los factores de confusión. En el caso de los estudios con natalizumab, concretamente el de O'Connor tiene una alta pérdida de pacientes y los resultados fueron evaluados de forma abierta sin comparaciones directas. El estudio de Miller 2003 tiene limitaciones metodológicas basadas en la precisión de los resultados, la falta de comparación directa y la corta duración del seguimiento^{239,240}.

El balance beneficio-riesgo se puede orientar pensando en 2 posibles escenarios:

1. El beneficio de la suspensión del tratamiento en términos de evitar los riesgos asociados a mantener el tratamiento (efectos adversos y particularmente en el caso del natalizumab, el riesgo de LMP) frente a los riesgos de la propia discontinuación: la probabilidad de presentar un repunte en la actividad de la enfermedad y para el caso del natalizumab, la posibilidad de la aparición de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Dicho síndrome puede ocasionar un importante empeoramiento clínico y RM. De hecho se recomienda tratamiento específico en este grupo de pacientes con objeto de evitar dicha complicación.
2. El beneficio de continuar con el tratamiento en términos de control de la enfermedad frente a los riesgos de continuar con el tratamiento (efectos adversos) y particularmente en el caso del natalizumab el riesgo de LMP. El riesgo de LMP varía en función de la seropositividad frente al virus JC y dependiendo de la historia del tratamiento previo con inmunosupresores y de la duración del tratamiento con

natalizumab. La negatividad para el virus JC acerca en todos los grupos el riesgo a 0. Se estima que la seroconversión anual en pacientes negativos es de aproximadamente 1-2%/año.

El riesgo de LMP fue mínimo en pacientes sin anticuerpos frente al virus JC con una incidencia estimada de 0,09 casos por 1.000 pacientes (IC 95% 0 a 0,48). En pacientes con anticuerpos frente al virus JC, pero sin historia previa de terapia inmunosupresora y con 1 a 24 meses de tratamiento con natalizumab, la incidencia es 0,56 (IC 95% 0,36 a 0,83), mientras que con 25 a 48 meses de tratamiento con natalizumab la incidencia es 4,6 (IC 95% 3,7 a 5,6). Por el contrario, en pacientes con anticuerpos frente al virus JC e historia de terapia inmunosupresora y con 1 a 24 meses de natalizumab, la incidencia es 1,6 (IC 95% 0,91 a 2,6), mientras que con 25 a 48 meses de natalizumab, la incidencia es 11,1 (IC 95% 8,3 a 14,5)¹⁴¹.

Se ha considerado que los costes y uso de recursos de la suspensión o continuación con el tratamiento modificador del curso de la enfermedad son relevantes para la formulación de la recomendación. No obstante, en una búsqueda sistemática de la literatura científica no se ha identificado ningún estudio que aborde estos aspectos.

Para los pacientes, el hecho de no empeorar, las molestias de seguir las pautas de tratamiento y la incertidumbre inherente a la enfermedad hace que se planteen en muchas ocasiones dejar la medicación, pero generalmente siguen las recomendaciones de los médicos⁵⁷.

Recomendaciones

Débil	Se recomienda NO suspender el tratamiento en aquellos pacientes con EM en tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámico en remisión clínico-radiológica y sin efectos adversos relevantes o que limiten la calidad de vida relacionada con la salud.
Fuerte	En pacientes con EM en tratamiento con natalizumab durante más de 2 años con serología positiva para virus JC y antecedentes de terapia previa con fármacos inmunosupresores, se recomienda valorar la suspensión de la medicación para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
√	La retirada de natalizumab hace recomendable la monitorización del riesgo de reactivación de la EM. Se puede valorar el iniciar un fármaco inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatirámico) tras la retirada, incluso en ausencia de un periodo de lavado. Si el cambio es por fingolimod, se deberían esperar 3 meses.
√	La valoración de continuar o suspender el tratamiento se debe realizar consensuadamente con el paciente.

5.6. Deseo gestacional, embarazo y lactancia

- ¿Cuál es la conducta terapéutica en la EM ante el deseo gestacional, embarazo y lactancia?

El posible efecto del embarazo en el curso de la enfermedad de la paciente con EM, así como en la viabilidad y estado de salud del feto, son cuestiones que habitualmente plantean un dilema en el manejo de las mujeres en edad fértil con EM. La posibilidad de que el embarazo altere la historia natural de la enfermedad supone un riesgo con repercusiones durante el embarazo y en el posterior cuidado del niño.

5.6.1. EM y embarazo

La evidencia disponible procede de diversos estudios observacionales que analizan la evolución de la enfermedad y de la gestación en mujeres con EM embarazadas²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Una RS reciente evaluó la evolución de la enfermedad y de la gestación en mujeres con EM e incluyó 22 estudios de diseño observacional sin grupo control, con un total de 13.144 mujeres embarazadas con EM²⁴⁵. La revisión consideró la tasa de brotes antes, durante y después del periodo de gestación, así como las complicaciones durante el embarazo, cesáreas, prematuridad, bajo peso al nacer y lactancia materna.

El análisis conjunto de la tasa de brotes mostró una elevada heterogeneidad entre los resultados de los distintos estudios. Las tasas anualizadas de brote entre las mujeres embarazadas fueron: $0,435 \pm 0,021$ durante el año previo al embarazo; $0,182 \pm 0,012$ durante el embarazo y $0,703 \pm 0,024$ tras el embarazo para un total de 13 estudios y 1.221 mujeres incluidas. La RS muestra la estimación conjunta para las demás variables de interés, pero no se dispone de un grupo control o de referencia, por lo que no es posible valorar si se trata de resultados que difieren de la población general. Las complicaciones durante el embarazo (aborto espontáneo y terminación voluntaria del embarazo) estuvieron presentes en el 27,9% de los casos (IC 95% 23,3% a 32,7%); la tasa de cesáreas en el 21,4% (IC 95% 11,2% a 36,9%); la tasa de prematuridad fue del 10,2% (IC 95% 8,1% a 12,9%); la tasa de bajo peso al nacer fue del 5,7% (IC 95% 4,2% a 7,8%) y la tasa de lactancia materna fue del 54,5% (IC 95% 38,1% a 70%). Todos los resultados mostraron una elevada heterogeneidad²⁴⁵.

**Calidad
baja**

En un estudio de cohortes prospectivas en mujeres con EM embarazadas que fueron seguidas hasta 6 meses tras el parto, se determinó la evolución de la enfermedad, así como del embarazo y del parto²⁴⁶. Estos resultados se compararon con una cohorte histórica proveniente de un registro de nacimientos a nivel nacional.

Los resultados mostraron que la tasa anualizada de brotes en el año anterior a la gestación fue de $0,82 \pm 0,13$. En el tercer trimestre de embarazo la tasa de brotes fue de $0,4 \pm 0,16$, mientras que en los primeros 3 meses tras el parto fue de $1,4 \pm 0,24$ (ambos resultados con diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa previa al embarazo). La evolución de la discapacidad valorada con la escala EDSS mostró un pico durante las 4 o 5 semanas posteriores al parto que fue significativamente superior a los valores durante las 12 primeras semanas de gestación. Las complicaciones durante la gestación o el parto fueron similares en ambas cohortes, aunque el riesgo de parto instrumentado fue significativamente superior en mujeres con EM (16,4% frente a 6,5%). No hubo diferencias estadísticamente significativas por lo que respecta a las características de los recién nacidos entre ambas cohortes de pacientes (edad gestacional, peso al nacer, malformaciones o muerte neonatal)²⁴⁶.

Calidad
baja

Un estudio de cohortes retrospectivo analizó datos de centros que atienden pacientes con EM y del registro perinatal de British Columbia. Se compararon una serie de variables de resultado de interés y de características de recién nacidos de madres con EM ($n = 432$) con controles apareados de nacimientos de madres sanas ($n = 2975$) entre 1998 y 2009.

No se observaron diferencias en cuanto a la edad gestacional, el peso al nacer ni la frecuencia de parto vaginal instrumentado (OR 0,78; IC 95% 0,50-1,16; $p = 0,20$) o de cesárea (OR 0,94; IC 95% 0,69-1,28; $p = 0,69$). Hubo un exceso de riesgo de complicaciones durante el parto en las madres con EM y mayores niveles de discapacidad, pero no fueron estadísticamente significativas. Estas complicaciones no mostraron correlación con la duración ni con la edad de inicio de la enfermedad²⁴⁷.

Calidad
baja

5.6.2. EM y lactancia

Se han seleccionado 3 estudios con diseño prospectivo que evalúan el efecto de la lactancia en pacientes con EM²⁴⁸⁻²⁵⁰.

En una primera cohorte de 32 mujeres con EM embarazadas y 29 mujeres sanas embarazadas, se observó que aquellas que no lactaron o aquellas que iniciaron alimentación suplementaria dentro de los 2 primeros meses posparto presentaron un riesgo aumentado de presentar un brote (HR 7,1 ajustado por edad, duración de la enfermedad, tasa de brotes previa al embarazo y tratamiento previo al embarazo; $p = 0,02$) comparado con aquellas que dieron lactancia durante al menos 2 meses después del parto²⁴⁸.

En una cohorte prospectiva de mujeres seguidas desde las 10 o 12 semanas de gestación hasta los 6 meses posparto se registraron datos sobre brotes, tratamiento y lactancia. La tasa media de brotes durante el año previo al embarazo fue de $0,82 \pm 0,98$, en el tercer trimestre cayó a $0,40 \pm 1,21$ y aumentó de nuevo a $1,40 \pm 1,92$ durante los 3 primeros meses posparto. Además, el estudio muestra que la decisión de dar o no dar lactancia y su duración está determinada por el grado de actividad de la enfermedad previo al embarazo. Así, la decisión de no lactar era más frecuente en aquellas mujeres con ≥ 2 brotes en el año previo al embarazo y la tasa media de brotes previo al embarazo fue significativamente mayor en aquellas mujeres con lactancia ≤ 2 meses. No obstante, la tasa media de brotes después del parto (0-6 meses) con lactancia durante más de 2 meses comparada con lactancia de menos de 2 meses no fue estadísticamente diferente ($1,02 \pm 1,36$ vs $1,50 \pm 1,30$; $p < 0,355$)²⁴⁹.

**Calidad
baja**

Un estudio posterior realizado en 21 centros de EM de Italia con un seguimiento prospectivo de al menos 1 año tras el parto, incluyó 298 mujeres con EM y 302 recién nacidos a término. El objetivo fue evaluar el impacto de la lactancia materna en la tasa de brotes. Se observó un patrón temporal similar de reducción de brotes durante el embarazo y aumento en el posparto tanto en las mujeres que dieron lactancia como en las que no. En el modelo multivariante (edad de inicio de la EM, edad de embarazo, duración de la enfermedad, nivel de discapacidad, brotes previos y durante el embarazo, tratamiento modificador de la enfermedad y exposición a tóxicos), el único factor predictor del riesgo de brotes posparto fue la tasa de brotes en el año previo al embarazo (RR = 1,5; IC 95% 1,3-1,9; $p < 0,001$) y durante el embarazo (HR = 2,2; IC 95% 1,5-3,3; $p < 0,001$)²⁵⁰.

**Calidad
moderada**

5.6.3. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia

Se han identificado diferentes estudios que evaluaron los riesgos de la exposición a diferentes fármacos modificadores de la enfermedad durante la gestación sobre los desenlaces del parto, sobre el feto o el recién nacido²⁵¹⁻²⁵⁶. Dichos estudios no mostraron un incremento de malformaciones o abortos entre las mujeres expuestas a estos tratamientos durante el embarazo.

**Calidad
muy baja**

Hay que tener en cuenta que todos estos estudios coinciden en que el número de casos expuestos a la medicación es muy reducido como para evaluar el impacto sobre desenlaces relevantes en salud. Además, el tiempo de exposición también fue breve, ya que se retiraba la medicación en el momento en que se constataba que la paciente estaba embarazada.

Resumen de la evidencia

La evidencia disponible indicó que durante la gestación en mujeres con EM disminuyó la actividad de la enfermedad (número de brotes) y presentó un incremento tras el parto. Aunque la evidencia fue escasa, en las mujeres con EM no pareció existir un incremento significativo de las complicaciones del embarazo o del parto y no pareció tener un efecto negativo en el feto o en el recién nacido^{245,247}.

Según los resultados disponibles, el único factor que podría tener un efecto en la tasa de brotes posparto es la tasa de brotes previa y durante el embarazo, no habiéndose demostrado un efecto protector de la lactancia materna. Se ha observado una relación entre la actividad previa al embarazo y la decisión de dar o no dar lactancia^{249,250}.

Hay pocos estudios sobre el efecto de los fármacos inmunomoduladores en la gestación. Los que se han identificado tienen un número reducido de pacientes, lo cual impidió evaluar el impacto sobre desenlaces relevantes en salud. No obstante, en general no mostraron un incremento de malformaciones o abortos²⁵¹⁻²⁵⁶.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

Todos los estudios que han evaluado factores pronósticos en la evolución de las pacientes con EM embarazadas son de tipo observacional (cohortes y casos y controles o bien RS de este tipo de estudios). La confianza con los resultados de este tipo de diseño es baja, debido a que los diseños y los resultados presentan numerosas limitaciones como resultados heterogéneos o sin grupo control²⁴⁵, grupo de comparación con cohortes no contemporáneas²⁴⁶ o sin corrección por factores de confusión plausibles²⁵⁰.

Según la información obtenida de las entrevistas focales, las mujeres con EM expresan que llevan mal la idea del embarazo. Por un lado, con la enfermedad y los tratamientos, la idea del embarazo no es la más aconsejable. Por otro, pensando en la evolución y efectos físicos de la enfermedad, ven difícil ser madres por la imposibilidad de poder cuidar a su hijo/a. En los hombres se ve una diferencia respecto a las mujeres en cuanto a la argumentación para no tener hijos en caso de saber que se tiene la enfermedad. Estos justifican este punto de vista por el carácter hereditario que consideran que tiene la enfermedad, más que por no poder cuidar a sus hijos⁵⁷.

No existen estudios realizados en mujeres con EM embarazadas para evaluar el potencial riesgo de los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad sobre el feto. Las indicaciones de las fichas técnicas de cada uno de los tratamientos coinciden en que no deben utilizarse estos fármacos durante el embarazo, pero no es una contraindicación absoluta.

Interferón beta (1a sc, 1a im, 1b)

Contraindicaciones:

- Inicio del tratamiento en el embarazo

Existe una información limitada sobre el uso de IFN beta en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un incremento del riesgo de aborto espontáneo. Por tanto, durante el embarazo está contraindicado el inicio del tratamiento.

Se debe informar a la paciente que se quede embarazada o que esté planificando un embarazo mientras está en tratamiento con IFN beta de los riesgos potenciales y debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

En pacientes embarazadas que presentan una alta tasa de brotes antes de iniciar el tratamiento, el riesgo de la aparición de un brote grave tras la interrupción del tratamiento con IFN beta debe tenerse en cuenta frente al posible riesgo de un aborto espontáneo.

Acetato de glatirámero

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Mujeres embarazadas.

No se dispone de datos sobre la excreción de acetato de glatirámero, sus metabolitos o anticuerpos en la leche materna. Se debe tener precaución cuando AG se administra a madres lactantes. Hay que tener en cuenta la relación riesgo y beneficio para la madre y el niño.

Natalizumab

No existen datos suficientes sobre la utilización de natalizumab en mujeres embarazadas. No debe utilizarse natalizumab durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con natalizumab. Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando natalizumab, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con natalizumab.

Natalizumab se excreta en la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con natalizumab.

Fingolimod

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres que pueden estar embarazadas, es necesario disponer del resultado negativo del test de embarazo. Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se recomienda la discontinuación de fingolimod.

Recomendaciones

√	En pacientes con EM, una adecuada planificación del embarazo es fundamental para minimizar riesgos.
Débil	Se recomienda la interrupción de la medicación inmunomoduladora en el momento en que la paciente manifiesta su deseo gestacional.
Fuerte	En las pacientes con EM, se recomienda NO iniciar tratamiento inmunomodulador (interferón beta o acetato de glatirámico) durante el embarazo.
√	La lactancia materna, como en la población general, es aconsejable en pacientes con EM.
Débil	En aquellas mujeres con una elevada actividad de la enfermedad previa o durante el embarazo, debe valorarse el inicio precoz del tratamiento inmunomodulador tras el parto.
Débil	NO es recomendable la lactancia durante el tratamiento inmunomodulador.

6. Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador

6.1. Tratamiento del brote

- Ante un brote, ¿el tratamiento con corticosteroides permite un mejor control de los síntomas?
- Ante un brote, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinar mejora el control de los síntomas?
- Ante un brote, ¿el tratamiento con plasmaféresis permite el control de los síntomas?
- Ante un brote, ¿el tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa permite el control de los síntomas?

El brote es un concepto clínico definido como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de instauración aguda y con una duración mínima de 24 horas o bien un deterioro significativo de síntomas neurológicos preexistentes que habían estado estables o ausentes durante al menos 30 días en ausencia de fiebre o infección. Aquellos síntomas que ocurren dentro de un periodo de 30 días se considera que forman parte del mismo episodio. Identificar correctamente el brote es clave para poder establecer el diagnóstico y plantear un correcto abordaje terapéutico.

La sintomatología del brote es la expresión de una o varias lesiones fruto de un proceso inflamatorio localizado en el SNC y, por ello, su tratamiento está enfocado a controlar el proceso inflamatorio, especialmente con corticosteroides. No está claramente establecido qué brotes se deben tratar o cuándo es el momento óptimo para iniciar el tratamiento, pero en general se recomienda tratar aquellos brotes de mayor intensidad que producen discapacidad y comenzar el tratamiento de forma precoz tras la instauración de los síntomas²⁵⁷.

Existen diversos tipos de corticosteroides para el tratamiento del brote y su uso varía en la práctica clínica. A continuación se analiza su eficacia para el control de los síntomas del brote.

6.1.1. Tratamiento con corticosteroides

Metilprednisolona

Varias RS, Burton 2009, Filippini 2000 y Miller 2000, han evaluado la eficacia de la metilprednisolona frente a placebo, comparada con otros corticoides y en función de la vía de administración, la dosis y la duración del tratamiento²⁵⁸⁻²⁶⁰.

La RS Filippini incluyó 4 ECA que comparan metilprednisolona, vía oral (1 ECA) o iv (3 ECA) en distintas pautas de tratamiento, todos ellos frente a placebo:

- Metilprednisolona vía oral 500 mg/día durante 5 días, seguido de dosis decrecientes durante 10 días (dosis total 3.676 mg) (Sellebjerg 1998);
- Metilprednisolona iv 500 mg/día durante 5 días (dosis total 2.500 mg) (Milligan 1987);
- Metilprednisolona vía iv 1.000 mg/día durante 5 días (dosis total 5.000 mg) (Filipovic 1997);
- Metilprednisolona vía iv 15 mg/kg/día durante 3 días, seguido de dosis decrecientes durante 12 días (Durelli 1986).

En el grupo tratado con metilprednisolona en comparación con el grupo placebo, se observó una mejoría en la discapacidad medida como la diferencia de medias en la EDSS tras una semana de tratamiento (2 ECA: Filipovic 1997, Milligan 1987; 62 pacientes; DM -1,47; IC 95% -2,25 a -0,69). En cambio, estas diferencias no se mantuvieron a las 4 semanas del tratamiento (1 ECA; 21 pacientes; DM -1,00; IC 95% -2,90 a 0,90) (Milligan 1987).

Calidad moderada

En cuanto a los pacientes que empeoraron (definido como un aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS o puntuación equivalente) o no mejoraron transcurridas 5 semanas desde el inicio del tratamiento, se observan diferencias significativas respecto a placebo (análisis de subgrupo con 3 ECA: Durelli 1986, Milligan 1987, Sellebjerg 1998; 93 pacientes; OR 0,20; IC 95% 0,09 a 0,45; p = 0,00013).

Calidad moderada

Teniendo en cuenta la vía de administración, la RS de Burton evaluó el efecto de la vía de administración de metilprednisolona en el control de la sintomatología del brote²⁵⁸. La revisión incluyó 3 ECA que comparaban metilprednisolona vía oral o vía iv y un ECA que comparó metilprednisolona iv frente a prednisona oral, con distintas pautas de tratamiento e incluyendo un total de 167 pacientes.

- Metilprednisolona a dosis equivalentes de 500 mg/día vía oral o iv durante 3 días (dosis total 1.500 mg) (Alam 1993).
- Metilprednisolona a dosis equivalentes de 1.000 mg/día vía oral o iv durante 5 días (dosis total de 5.000 mg) (Martinelli 2008);
- Metilprednisolona vía oral a bajas dosis (48 mg/día durante 7 días; 24 mg/día durante 7 días y, finalmente, 12 mg/día durante siete días; dosis total 588 mg) frente a metilprednisolona vía iv a altas dosis (1.000 mg/día durante 3 días; dosis total 3.000 mg) (Barnes 1997);

– Una sola dosis de metilprednisolona iv de 1.000 mg frente a una sola dosis de prednisona oral de 1.250 mg (Morrow 2004).

Los resultados del estudio Martinelli 2008 presentados como póster han sido publicados en 2009²⁶¹.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio de EDSS a la semana ni a las 4 semanas postratamiento entre la vía de administración oral comparada con la iv (2 ECA: Barnes 1997, Martinelli 2009; 120 pacientes; DM -0,14; IC 95% -0,61 a 0,33; p = 0,56 a la semana y DM -0,22; IC 95% -0,80 a 0,37; p = 0,47 a las 4 semanas).

Calidad muy baja

De la misma forma tampoco se observaron diferencias en cuanto a la proporción de pacientes que presentaron mejoría en la EDSS a las 4 semanas de tratamiento (3 ECA: Alam 1993, Barnes 1997, Martinelli 2009; 155 pacientes; OR 0,53; IC 95% 0,23 a 1,23; p = 0,14).

Calidad baja

Teniendo en cuenta la dosis de metilprednisolona, 2 ECA incluidos en la RS de Miller 2000 compararon bajas dosis frente a altas dosis en 111 pacientes²⁶⁰:

- Metilprednisolona vía oral a bajas dosis (48 mg/día durante 7 días; 24 mg/día durante 7 días y, finalmente, 12 mg/día durante 7 días; dosis total 588 mg) frente a metilprednisolona vía iv a altas dosis (1.000 mg/día durante 3 días; dosis total 3.000 mg) (Barnes 1997);
- Metilprednisolona vía iv a bajas dosis (40 mg/día durante 7 días; 20 mg/día durante 4 días y 10 mg/día durante 3 días; dosis total 390 mg) frente a metilprednisolona vía iv a altas dosis (1.000 mg/día durante 3 días seguido de dosis decrecientes durante 11 días; dosis total 5.750 mg) (La Mantia 1994).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las altas o bajas dosis de metilprednisolona en relación con la disminución media en la puntuación EDSS a los 7 días ni a los 15-28 días del tratamiento (2 ECA: Barnes 1997, La Mantia 1994; 100 pacientes; DM 0,12; IC 95% -0,19 a 0,42; p = 0,44 a los 7 días y DM 0,08; IC 95% -0,38 a 0,54; p = 0,74 a los 15-28 días).

Calidad baja

Teniendo en cuenta la duración del tratamiento, se realizó un análisis de subgrupos de 3 ECA que comparaban un tratamiento de corta duración (5 días) frente a placebo (Milligan 1987) o un tratamiento de larga duración (15 días) frente a placebo (Durelli 1986, Selleberg 1998) en 93 pacientes.

No se observaron diferencias en la eficacia de metilprednisolona en el riesgo de aumento de la discapacidad (definido como un aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS o puntuación equivalente) en una comparación indirecta entre estudios con una pauta de 5 días (1 ECA; 21 pacientes; OR 0,13; IC 95% 0,02 a 0,75) (Milligan 1987) y estudios con una pauta de 15 días (2 ECA; 72 pacientes; OR 0,22; IC 95% 0,09 a 0,57) (test de diferencias por subgrupos p 0,60; I² 0,0%) (Durelli 1986, Sellebjerg 1998).

Calidad baja

Teniendo en cuenta la efectividad de la metilprednisolona comparada con otros corticosteroides (dexametasona iv y ACTH iv) se han analizado 2 ECA:

- Metilprednisolona vía iv, a bajas o altas dosis (dosis total 390 mg o 5.750 mg, respectivamente) frente a dexametasona vía iv (8 mg/día durante 7 días; 4 mg/día durante 4 días y 2 mg/día durante 3 días; dosis total 78 mg) (La Mantia 1994);
- Metilprednisolona vía iv (40 mg/día durante 7 días; 20 mg/día durante 4 días; 10 mg/día durante 3 días; dosis total 390 mg) frente a ACTH vía iv (50 U/día durante 7 días; 25 U/día durante 4 días y 12,5 U/día durante 3 días; dosis total 487,5 U) o frente a dexametasona vía iv (8 mg/día durante 7 días; 4 mg/día durante 6 días y 2 mg/día durante 3 días; dosis total 78 mg) (Milanese 1989).

Ambos estudios mostraron los resultados solo gráficamente y reflejaban una mejoría no significativa en la puntuación EDSS en el grupo tratado con dexametasona en comparación con altas o bajas dosis de metilprednisolona (La Mantia 1994) y en el grupo con dexametasona en comparación con el grupo con metilprednisolona o ACTH (Milanese 1989).

**Calidad
baja**

ACTH

La RS de Filippini 2000 evalúa la ACTH (o corticotropina o corticotrofina) en el tratamiento del brote²⁵⁹. No se ha identificado ningún estudio adicional no incluido en la RS en la actualización de la búsqueda de la literatura.

La ACTH comparada con placebo ha sido evaluada en 2 ECA con distintas pautas de tratamiento en un total de 237 pacientes:

- ACTH im 40 UI por dosis, 2 veces por día durante 7 días, 20 UI por dosis 2 veces por día durante 4 días y 20 UI por dosis por día durante 3 días (Rose 1970);
- ACTH im 60 UI por dosis 2 veces por día durante 7 días, 40 UI por dosis 2 veces por día durante 7 días, 60 UI, 40 UI y 20 UI por dosis en el segundo, cuarto y sexto días de la tercera semana (Miller 1961).

En cuanto a los pacientes que empeoraron (definido como un aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS o puntuación equivalente) o no mejoraron transcurridas 5 semanas desde el inicio del tratamiento, se observan diferencias significativas respecto a placebo (análisis de subgrupo con 2 ECA: Rose 1970, Miller 1961; 237 pacientes; OR 0,46; IC 95% 0,28 a 0,77; $p = 0,0033$).

**Calidad
moderada**

Dexametasona

Solo se ha identificado un estudio cuasiexperimental antes-después abierto (De Keyser 1999) que evalúa el tratamiento con dexametasona frente a placebo en 25 pacientes en los que se administraron 16 mg de dexametasona por día (dividido en 4 administraciones al día) durante 5 días²⁶².

Se observó una disminución en la puntuación de la escala EDSS a la semana del tratamiento respecto a la puntuación pretratamiento (puntuación EDSS pretratamiento 5,30; IC 95% 5,92 a 4,68; puntuación EDSS 1 semana 4,24; IC 95% 4,85 a 3,63) y a las 4 semanas del tratamiento (4,18; IC 95% 4,81 a 3,55).	Calidad muy baja
--	-------------------------

Resumen de la evidencia

Metilprednisolona	
El tratamiento del brote con metilprednisolona produjo una mejoría significativa respecto al placebo en la discapacidad medida como el cambio medio de EDSS a la semana de tratamiento, aunque esta diferencia no se mantuvo a las 4 semanas de tratamiento ²⁵⁹ .	Calidad moderada
El tratamiento del brote con metilprednisolona disminuyó significativamente el riesgo de aumento de la discapacidad (aumento de, por lo menos, 1 punto en la escala EDSS o puntuación equivalente) en las primeras 5 semanas de tratamiento ²⁵⁹ .	Calidad moderada
No se observaron diferencias en la mejoría de la discapacidad entre el tratamiento con metilprednisolona vía oral o iv, a altas o bajas dosis, de corta o de larga duración ²⁵⁸⁻²⁶⁰ .	Calidad baja
ACTH	
El tratamiento de un brote con ACTH disminuyó significativamente el riesgo de aumento de la discapacidad (aumento de, por lo menos, 1 punto en la escala EDSS o puntuación equivalente) en las primeras 5 semanas de tratamiento ²⁵⁹ .	Calidad moderada
Dexametasona	
El tratamiento del brote con dexametasona disminuyó la puntuación en la escala EDSS a la semana y a las 4 semanas de tratamiento ²⁶² .	Calidad muy baja
Metilprednisolona vs ACTH o dexametasona	
El tratamiento del brote con metilprednisolona vs ACTH o con dexametasona no muestra diferencias en relación con la mejoría de la discapacidad ²⁶⁰ .	Calidad baja

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia en la mayoría de variables de resultado evaluadas para metilprednisolona o ACTH por limitaciones en el diseño de los estudios y/o por imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios)²⁵⁸⁻²⁶⁰.

En pacientes tratados con metilprednisolona vía oral se observó un aumento de síntomas gastrointestinales (38% en el grupo tratado con metilprednisolona frente al 8% en el grupo placebo) y el riesgo de efectos adversos fue mayor en aquellos tratados con dosis altas y larga duración²⁵⁹. Otros efectos adversos descritos con mayor frecuencia en el grupo tratado con metilprednisolona (22%) respecto a placebo (11%) fueron las alteraciones psiquiátricas (cambios de humor y psicosis).

Según los resultados de las revisiones analizadas la metilprednisolona disminuye significativamente el riesgo de aumento de la discapacidad en las primeras 5 semanas de tratamiento. No obstante, estos estudios no han tenido en cuenta la gravedad del brote, que es un factor que posteriormente se ha postulado como determinante en la respuesta al tratamiento farmacológico²⁶³. Por otro lado, no parece existir una diferencia clara en el efecto en función de la vía de administración ni la dosis. La Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de EM de la SEN 2007 y de la AAN 2002 recomiendan una dosis de 1 gramo iv de metilprednisolona durante 3 días^{17,20}.

Recomendaciones

Fuerte	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda el tratamiento con metilprednisolona durante 3 o 5 días consecutivos para disminuir su duración.
Débil	La pauta de metilprednisolona a dosis altas intravenosas o dosis equivalentes orales puede tener similar eficacia.
Débil	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda la ACTH como una opción terapéutica en aquellos casos donde no haya posibilidades de encontrar una vía para la administración de metilprednisolona.
Débil	En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el tratamiento con dexametasona.

6.1.2. Tratamiento rehabilitador multidisciplinar

Se ha identificado un único ECA que incluyó 40 pacientes con EM y que evaluó los beneficios de la rehabilitación multidisciplinar (diferentes disciplinas dependiendo de las necesidades de los pacientes) en comparación con los cuidados habituales²⁶⁴. Todos los pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona endovenosa. El ensayo tuvo un diseño abierto y la valoración de los resultados la realizó el mismo terapeuta que llevó a cabo la intervención.

Se evaluaron los cambios con las escalas *Guy's Neurological Disability Scale* (GNDS) y el *Amended Motor Club Assessment* (AMCA) al mes y a los 3 meses del inicio del estudio. Los resultados mostraron mejoría en la escala GNDS (intervención -8,0; DE 8,49; control -1,75; DE 9,04; $p = 0,03$) y en la escala AMCA (intervención 13, DE 10,91; control 6,4; DE 13,28; $p = 0,035$) a favor de la rehabilitación multidisciplinar.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

Los resultados de un ECA abierto que evaluó el tratamiento de rehabilitación multidisciplinar en comparación con los cuidados habituales mostraron una mejoría de la discapacidad a los 3 meses evaluada con la GNDS y el AMCA²⁶⁴.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

En el estudio identificado, existen dudas sobre cómo se ha realizado la aleatorización, además es un estudio abierto donde el terapeuta evaluador era el mismo que trataba a los pacientes. Por último, hay que añadir que los resultados imprecisos y el tamaño de la muestra son otros factores limitantes del grado de confianza que podemos tener en los resultados.

Pese a que la evidencia sobre la eficacia de la rehabilitación multidisciplinar para mejorar el control de los síntomas ante un brote es limitada, no conlleva riesgos específicos para la salud y los beneficios en la independencia funcional de los pacientes con secuelas neurológicas están contrastados²⁶⁵⁻²⁶⁷. No obstante, a la hora de hacer una recomendación de una intervención de estas características se ha de considerar la disponibilidad de centros de rehabilitación en el entorno del paciente y el coste asociado. En nuestro medio no se han identificado estudios que evalúen estos aspectos. En un estudio realizado en los Estados Unidos desde la perspectiva del asegurador, se estimó que los costes directos del manejo médico de un brote con administración de metilprednisolona endovenosa y rehabilitación ascendían a 12.970 \$ en caso de requerir hospitalización y a 1.847 \$ en caso de ingreso en urgencias o unidad de observación ambulatoria. Los costes de la rehabilitación representaron el 11% y el 10%, respectivamente²⁶⁸.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante grave, se recomienda valorar la conveniencia de iniciar tratamiento rehabilitador multidisciplinar si persisten síntomas tras el tratamiento farmacológico.

6.1.3. Plasmaféresis

Se han identificado 2 ECA, Weiner 1989 y Weinshenker 1999, que evalúan la eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento del brote. El primero incluyó a 116 pacientes con un brote (76 EMRR y 40 EM progresiva). Se comparó la plasmaféresis frente a una intervención simulada en 11 sesiones repartidas durante 8 semanas (59 frente a 57 pacientes, respectivamente). Todos los pacientes en este ensayo recibieron concomitantemente un tratamiento combinado con ACTH im y ciclofosfamida oral²⁶⁹.

El segundo tiene un diseño cruzado e incluyó a 22 pacientes (12 con EM y 10 con otras enfermedades desmielinizantes) que no habían respondido a dosis estándar de corticosteroides y que se encontraban en los 3 primeros meses desde la manifestación de un brote. Se comparó la plasmaféresis con una intervención simulada²⁷⁰.

El ECA de Weiner no encontró diferencias significativas entre la plasmaféresis y la intervención simulada en la proporción de pacientes que experimentaron una mejoría en la discapacidad (definida como una reducción en la *Disability Status Scale* de al menos 1 grado en aquellos pacientes que entraron al estudio con grado 6B o más alto, EDSS de 6 con apoyo bilateral y de al menos 2 grados en los que entraron en el nivel EA o menos, EDSS de 6 con apoyo unilateral) a las 4 semanas de tratamiento en el grupo EMRR (67% en el grupo de plasmaféresis y 46% en el grupo de la intervención simulada, $p = 0,17$). Esta diferencia tampoco se observó entre los pacientes con EM progresiva. Ajustando por la gravedad del brote se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas favorables al grupo de plasmaféresis en pacientes con EMRR en el mes 1.

Los cambios en la escala EDSS (diferencias en el EDSS preataque comparado con el EDSS medido en los tiempos citados) no mostraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron plasmaféresis y los que recibieron una intervención simulada en las mediciones a 2 semanas, 2, 3, y 6 meses, pero sí cuando los resultados se analizaron tras 1 mes de seguimiento (1 ECA, 116 pacientes, cambio en la puntuación EDSS en los pacientes que recibieron plasmaféresis -0,48 frente a -1,23 entre los pacientes que recibieron la intervención simulada; $p = 0,03$). Esta diferencia solo se observó en el grupo de EMRR.

Weinshenker mostró una diferencia no significativa en el porcentaje de pacientes con una mejoría en el síntoma neurológico evaluado entre los pacientes del grupo de plasmaféresis frente a la intervención simulada antes del cruzamiento (1 ECA, 22 pacientes, 46% en el grupo de plasmaféresis frente al 9% entre los pacientes de la intervención simulada; $p = 0,074$). En este ensayo no se observaron diferencias entre las puntuaciones en la escala EDSS antes del cruzamiento de los pacientes ($p = 0,066$).

**Calidad
muy baja**

Resumen de la evidencia

La plasmaféresis como tratamiento adyuvante a la ciclofosfamida oral y la ACTH im ha mostrado una eficacia limitada en el tratamiento de los brotes en pacientes con EMRR con brotes de mayor gravedad, y como monoterapia en pacientes que no han respondido a un tratamiento previo con corticoesteroides. En pacientes con EM progresiva, la eficacia de la plasmaféresis no se ha demostrado^{269,270}.

**Calidad
muy baja**

De la evidencia a la recomendación

Los 2 ECA han comparado intervenciones similares, pero administradas junto con tratamientos coadyuvantes diferentes^{269,270}. El número limitado de pacientes en los que se ha evaluado el tratamiento y la diversidad de sus características clínicas, no permiten realizar conclusiones firmes sobre la eficacia del tratamiento.

El ECA de Weinshenker no reportó efectos adversos graves. En el ECA de Weiner, 3 pacientes presentaron efectos adversos graves derivados de la intervención (1 caso de septicemia estafilocócica debido al catéter después de 4 semanas de tratamiento, 1 caso de reacción transitoria al citrato y otro caso de shock endotóxico).

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presentan brote discapacitante grave que no respondan a ciclos de corticoterapia iv, se recomienda realizar plasmaféresis.

6.1.4. Inmunoglobulina G intravenosa

Se han identificado 3 ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la Ig G iv en el tratamiento del brote en distintas pautas:

- Visser 2004: metilprednisolona 500 mg iv seguida de Ig G iv 0,4 g/k al día durante 5 días o metilprednisolona 500 mg iv seguida de placebo en 19 pacientes con un brote (que supusiera un aumento de al menos 1 punto en la escala EDSS respecto al valor previo al brote)²⁷¹.
- Sorensen 2004: Ig G iv al 10%: 1 g/k máximo de 80 g o placebo ambos seguidos de metilprednisolona iv 1 g durante 3 días²⁷².
- Elovaara 2011: Ig G iv en monoterapia 0,4 g/k al día durante 5 días frente a metilprednisolona iv 1.000 mg/día durante 3 días. Se seleccionaron de forma consecutiva 12 pacientes con un brote para el grupo activo de Ig G y 5 pacientes más para el grupo de comparación²⁷³.

<p>Visser 2004 evaluó el cambio en la puntuación de EDSS entre la semana 0 y la semana 4. La diferencia de medianas no fue significativa entre ambos grupos (diferencia de medianas 1,0; IC 95% 0 a 3 para metilprednisolona iv seguida de Ig G iv y 1,0; IC 95% 0,28 a 1,94 para metilprednisolona iv-placebo; p = 0,81).</p>	<p>Calidad muy baja</p>
<p>Sorensen 2004 comparó la puntuación EDDS entre la semana 0 y las semanas 3, 12 y mes 6. No se observaron diferencias estadísticamente significativa entre la combinación Ig G iv-metilprednisolona iv frente a placebo-metilprednisolona iv (DM -0,32; IC 95% -0,83 a 0,19), (DM -0,32; IC 95% -0,87 a 0,23) y (DM -0,13; IC 95% -0,66 a 0,4), respectivamente.</p>	<p>Calidad muy baja</p>
<p>Elovaara 2011 evaluó el cambio en la media de EDSS a las 3 semanas y al año y no encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A las 3 semanas, en el grupo Ig G iv la puntuación media de EDSS mejoró de 3,8 (basal) a 2,6 a las 3 semanas y a 3,0 al año frente al grupo control que pasó de 4,7 (basal) a 3,9 a las 3 semanas y a 4,2 al año.</p>	<p>Calidad moderada</p>

Resumen de la evidencia

<p>En pacientes con EM, la Ig G iv (en monoterapia o en combinación con metilprednisolona iv) fue similar a metilprednisolona iv para mejorar la sintomatología del brote²⁷¹⁻²⁷³.</p>	<p>Calidad moderada/baja</p>
--	-------------------------------------

De la evidencia a la recomendación

En las variables de resultado evaluadas, se ha bajado la calidad de la evidencia por imprecisión, al presentar un número muy bajo de eventos y tamaño de la muestra. Uno de los estudios no era aleatorizado.

Los eventos adversos solo fueron descritos en 2 estudios (infección en sitio de venopunción para la infusión, cefalea y brotes de EM) sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos. Los autores sugieren que algunos de ellos probablemente están relacionados con el glucocorticoide, pero no se puede concluir con certeza dado que fueron inapropiadamente descritos en los estudios^{272,273}.

Según un estudio realizado en 13 hospitales terciarios españoles en el que se recogieron datos de 554 pacientes que recibieron Ig G iv sin indicación autorizada, el motivo más frecuente fue el tratamiento de brotes en pacientes con EM (2,7% de los pacientes). El coste medio por paciente de la Ig G iv por indicación no aceptada fue de 3.555,8 \$ (DE 3.020,7)²⁷⁴.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el uso de inmunoglobulina G intravenosa sola o en combinación con metilprednisolona intravenosa.

6.2. Fatiga

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico o el tratamiento rehabilitador mejoran la fatiga?

La fatiga es un síntoma muy frecuente en pacientes con EM, presente hasta en el 80% de los casos con un impacto importante en la calidad de vida del paciente. Existen varios aspectos que pueden contribuir a la sensación de fatiga del paciente (brotes, depresión, trastornos del sueño, fármacos...) y que se deben considerar para un adecuado manejo de la sintomatología. Así, en el contexto del manejo de la fatiga se deben evaluar aspectos como la calidad del sueño, los estados depresivos, los fármacos u otras condiciones como anemia o hipotiroidismo. Existen una serie de fármacos disponibles que se detallan a continuación.

6.2.1. Amantadina

Se han identificado 3 RS, Peuckmann-Post 2010, Lee 2008, Pucci 2007, y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, Brañas 2000, que evalúan la amantadina en el tratamiento sintomático de la fatiga en pacientes con EM²⁷⁵⁻²⁷⁸. Se ha seleccionado la RS de Peuckmann-Post 2010 en curas paliativas por ser la más actualizada, aunque se han complementado los resultados con datos de la RS de Pucci 2007, específica para pacientes con EM. No se ha identificado ningún estudio adicional en la actualización de la búsqueda de la literatura.

La RS de Peuckmann-Post incluyó 6 estudios que evaluaron amantadina en EM con un total de 349 pacientes:

- Un ECA en paralelo que comparaba amantadina, pemolina y placebo (Krupp 1995).
- Cuatro ECA cruzados que comparaban amantadina frente a placebo (*Canadian Multiple Sclerosis Researcher Group [CMSRG] 1987, Cohen 1989, Murray 1985, Rosenberg 1988*).
- Un ECA cruzado que comparaba amantadina frente a acetil L-carnitina (Tomassini 2004).

Los 6 estudios utilizaron la misma pauta de amantadina (100 mg 2 veces/día), aunque la duración del tratamiento varió entre 1 y 6 semanas según el estudio.

A las 6 semanas de tratamiento no se observaron diferencias significativas en la escala *Fatigue Severity Scale* (FSS) entre el grupo tratado con amantadina y el grupo placebo (1 ECA en paralelo; 66 pacientes; FSS amantadina 5,2 [DE 0,2]; FSS placebo 5,4 [DE 0,2]; $p = 0,33$) (Krupp 1995). Sí se observó una mejora en la escala MS-FS (*Multiple Sclerosis-Specific Fatigue Scale*) en comparación con el placebo (1 ECA en paralelo; 66 pacientes; MS-FS amantadina 4,4 [DE 0,3]; MS-FS placebo 4,7 [DE 0,2]; $p = 0,04$) (Krupp 1995).

**Calidad
baja**

En el estudio comparativo con acetil L-carnitina, las diferencias en la escala FSS después de 3 semanas de tratamiento fueron significativamente mayores a favor de acetil L-carnitina (1 ECA cruzado; 30 pacientes; cambio FSS grupo amantadina 0,15 [DE 0,4]; cambio FSS grupo acetil L-carnitina -0,2 [DS 0,05]; $p = 0,039$). Este estudio descartó un posible efecto residual (*carry-over*), al no observarse diferencias en la puntuación FSS durante los 2 períodos de lavado de 3 semanas (Tomassini 2004).

Resumen de la evidencia

En comparación con el placebo, la amantadina redujo significativamente la fatiga en la escala MS-FS, aunque no se observaron diferencias en la escala FSS²⁷⁶.

**Calidad
baja**

En comparación con L-carnitina, la amantadina no mejoró la fatiga en la escala FSS²⁷⁶.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

Se dispone de evidencia limitada sobre la eficacia del tratamiento con amantadina para reducir la fatiga en pacientes con EM. Se ha disminuido la calidad de la evidencia en la mayoría de las variables de resultado evaluadas para amantadina por limitaciones en el diseño de los estudios y/o por imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios).

El número de pacientes que presentaron eventos adversos (alucinaciones, náuseas, mareos, hiperactividad, ansiedad e insomnio) durante el tratamiento con amantadina fue del 40% (rango de 10% a 57%) frente a un 35,5% en el grupo placebo. En uno de estos estudios, la tasa de abandono del tratamiento con amantadina debido a los eventos adversos fue del 28% (5/18)²⁷⁶.

Las preferencias de los pacientes han sido evaluadas en varios ECA (Krupp 1995, CMSRG 1987, Cohen 1989, Rosenberg 1988)²⁷⁶. En el estudio de Krupp, un 33% (al

finalizar el estudio) y un 79% (2 semanas después de finalizar el estudio) de los pacientes asignados al grupo de amantadina declararon querer continuar con el tratamiento. No se observaron diferencias en la preferencia del paciente entre amantadina y placebo (análisis por intención de tratar; RR 0,80; IC 95% 0,62 a 1,01).

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda tratar con amantadina.

6.2.2. Modafinilo

Se han identificado 3 RS, Peuckmann-Post 2010, Brown 2010, Lee 2008, que evalúan el modafinilo en el tratamiento sintomático de la fatiga en pacientes con EM^{275,276,279}. Las 3 RS incluyen los mismos estudios. Se ha seleccionado la RS de Peuckmann-Post por ser la más actualizada y la de mayor calidad metodológica. Se ha considerado también un ECA, Möller 2011, publicado posteriormente a la RS²⁸⁰.

La RS de Peuckmann-Post incluyó 2 ECA con un total de 136 pacientes. Los 2 estudios utilizaron distintas pautas de tratamiento:

- Inicio con 200 mg de modafinilo (100 mg por la mañana más 100 mg por la noche), pauta creciente (aumento de 100 mg por semana durante 3 semanas) hasta una dosis máxima de 400 mg/día. La duración total del tratamiento fue de 5 semanas (Stankoff 2005);
- 100 mg/día de modafinilo en la primera semana; 200 mg/día en las siguientes 7 semanas. La duración total del tratamiento fue de 8 semanas (Lange 2009).

El ECA de Möller incluyó un total de 121 pacientes que se aleatorizaron a recibir 200 mg de modafinilo o placebo durante 8 semanas.

En el ECA de Moller no se observaron diferencias significativas en la escala FSS entre el grupo tratado con modafinilo y el grupo placebo a las 4 semanas de tratamiento (121 pacientes; resultados publicados gráficamente; $p = 0,26$). A las 8 semanas de tratamiento, se observó una tendencia a favor del grupo tratado con modafinilo (121 pacientes; FSS grupo modafinilo 5,25; DE 1,24; FSS grupo placebo 5,42; DE 1,00; $p = 0,07$). En el análisis por protocolo, las diferencias a favor del grupo tratado en el FSS alcanzaron significación estadística ($n = 110$; $p = 0,05$).

Calidad
baja

En el estudio de Lange sí se observó una mejora significativa en la escala FSS en el grupo tratado con modafinilo en comparación con el grupo placebo. La puntuación media pasó de 57 (DE 6,1) a 44 (DE 9,5) a las 8 semanas de tratamiento ($p < 0,05$).

**Calidad
baja**

Solo el estudio de Stankoff evaluó la fatiga a partir de la escala MFIS (*Modified Fatigue Impact Scale*) sin observarse diferencias significativas entre el grupo tratado con modafinilo y el grupo placebo en la puntuación media de las 5 semanas de tratamiento (115 pacientes; grupo modafinilo 52,3 [DE 18,5]; grupo placebo 49,2 [DE 16,6]; $p = 0,27$).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

El modafinilo no mostró una mejora significativa en la fatiga medida con la escala FSS a las 4 semanas ni a las 8 semanas de tratamiento. A las 8 semanas los resultados mostraron una mejora significativa a favor del modafinilo solo en el análisis por protocolo^{276,280}.

**Calidad
baja**

El modafinilo no mostró una mejora significativa en la fatiga medida con las escalas MFIS²⁸⁰.

**Calidad
baja**

Formulación de la recomendación y graduación de su fuerza

Los resultados no muestran un efecto significativo del modafinilo en la mejora de la fatiga. Se ha disminuido la calidad de la evidencia en la mayoría de variables de resultado evaluadas para modafinilo por limitaciones en el diseño de los estudios y/o por imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios)^{256,280}. Es posible que futuros estudios con mayor calidad metodológica muestren resultados diferentes.

Los eventos adversos más frecuentes fueron los trastornos del sistema nervioso, gastrointestinales o psiquiátricos, sin diferencias significativas entre ambos grupos²⁷⁶. Asimismo, se observó que, tras 4 semanas de tratamiento, había una tendencia al aumento de inquietud o agitación y a las 8 semanas una tendencia al aumento de náuseas en el grupo tratado con modafinilo en comparación con el grupo placebo. Otros eventos adversos (diarrea, sensación de malestar y dolor de estómago) se presentaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con modafinilo ($p = 0,01$)²⁸⁰. La AEMPS publicó en febrero de 2011 una alerta de seguridad en relación con los eventos adversos del modafinilo indicando que los beneficios de la administración de modafinilo solo superan a sus riesgos para la indicación de narcolepsia. Para los restantes usos, el riesgo de desarrollar algún tipo de trastorno psiquiátrico o reacción cutánea y de hipersensibilidad, supera al beneficio clínico que puede obtenerse por la administración del medicamento²⁸¹.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda el tratamiento con modafinilo.

6.2.3. Pemolina

Se han identificado 2 RS, Peuckmann-Post 2010, Lee 2008, y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, Brañas 2000, que evalúan la pemolina en el tratamiento sintomático de la fatiga en pacientes con EM^{275,276,278}. Se ha seleccionado la RS incluida en el informe de evaluación de tecnologías sanitarias de Brañas por ser la de mayor calidad metodológica. No se ha identificado ningún estudio adicional en la actualización de la búsqueda de la literatura.

La RS de Brañas 2000, incluyó 2 ECA (uno en paralelo, Krupp 1995 y otro cruzado, Weinshenker 1992) con un total de 126 pacientes. El estudio de Krupp tuvo un diseño en paralelo y una duración de 6 semanas con 2 brazos de comparación: frente a placebo y frente a amantadina. La pemolina se administró en una pauta creciente hasta una dosis tolerable (dosis mínima de 18,75 mg/día y dosis máxima de 56,25 mg/día). La mejoría en la fatiga se midió a través de la escala FSS y la MS-FS.

El estudio de Weinshenker 1992, tuvo un diseño cruzado frente a placebo con una duración de 4 semanas y 2 semanas de lavado. La pemolina se administró en dosis crecientes desde una dosis mínima de 18,75 mg/día hasta una dosis máxima de 75 mg/día. La mejoría en la fatiga se midió a través de una escala visual analógica.

En el estudio de Krupp 1995, no se observaron diferencias significativas en comparación con el grupo placebo a las 6 semanas de tratamiento en la escala FSS (1 ECA en paralelo; 62 pacientes; resultado de la FSS en el grupo de pemolina 5,4 [Error estándar [EE] 0,27]; resultado de la FSS en el grupo placebo 5,4 [EE 0,2]; $p = 0,845$) ni en en la escala MS-FS (1 ECA en paralelo; 62 pacientes; resultado de la MS-FS en el grupo pemolina 4,7 [EE 0,18]; resultado de la MS-FS en el grupo placebo 4,7 [EE 0,2]; $p = 0,394$).

**Calidad
baja**

Tampoco se observaron diferencias significativas en la escala FSS entre el grupo tratado con pemolina respecto al grupo tratado con amantadina (58 pacientes; FSS amantadina 5,2 [EE 0,22]; FSS pemolina 5,4 [EE 0,20]; $p = 0,488$) ni en la escala MS-FS (58 pacientes; MS-FS amantadina 4,4 [EE 0,29]; MS-FS pemolina [EE 0,20]; $p = 0,150$).

**Calidad
baja**

En el estudio de Weinschenker, no se observaron diferencias en la puntuación de la escala visual analógica entre pemolina y placebo ($p > 0,05$).

Calidad muy baja

Resumen de la evidencia

La pemolina no mostró una mejora en la fatiga frente a placebo, evaluada con las escalas FSS o MS-FS en pacientes con EM²⁷⁸.

Calidad baja

En comparación con la pemolina, la amantadina no mostró mejoras en la escala FSS ni en la escala MS-FS²⁷⁸.

Calidad baja

De la evidencia a la recomendación

La pemolina no ha mostrado un efecto en la mejora de la fatiga. La confianza que podemos tener es baja por limitaciones en el diseño de los estudios y/o por imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios)²⁷⁸. Es posible que futuros estudios con mayor calidad metodológica muestren resultados diferentes.

El número de pacientes que presentó eventos adversos (trastornos del sueño, náuseas, cambios de humor, palpitaciones, irritabilidad, anorexia) fue mayor en el grupo tratado con pemolina en comparación con el grupo placebo (aunque los datos fueron publicados de forma incompleta). Se ha notificado a la FDA 15 casos de fallo hepático en pacientes tratados con pemolina hasta diciembre de 1998. Aunque el número absoluto de casos informados no es grande, el rango supera entre 4 y 17 veces lo esperado en la población general. Además, se podría estar infraestimando el riesgo debido a la larga latencia entre el inicio del tratamiento y la ocurrencia del fallo hepático. Doce casos requirieron trasplante hepático o murieron dentro de las 4 semanas de inicio de los signos y síntomas de fallo hepático²⁸².

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda tratar con pemolina.

6.2.4. Metilfenidato

No se ha identificado ningún estudio que evalúe el metilfenidato en el tratamiento sintomático de la fatiga en pacientes con EM. La RS de Peuckmann-Post incluye 2 estudios en pacientes con cáncer (Bruera 2006, Butler 2007) y otro en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Breitbart 2001) sin resultados concluyentes a favor del metilfenidato²⁷⁶. Ninguno de estos estudios evalúa las escalas de fatiga de interés (FSS, MS-FS, *Fatigue Impact Scale* [FIS] o MFIS).

De las guías consultadas, SEN 2007, NICE 2003 y otros documentos de revisión, solo la guía oficial de la SEN 2007 y el documento *UpToDate* 2011 incluyen el metilfenidato como tratamiento sintomático de la fatiga (aunque no citan las referencias bibliográficas relacionadas)^{17,19,284}. El documento *UpToDate* 2011 incluye el metilfenidato como una posible opción terapéutica para el tratamiento de la fatiga en pacientes con EM (10 a 60 mg por día, dividido en 2 o 3 tomas). La guía oficial de la SEN 2007 destaca que el metilfenidato ofrece una respuesta variable e irregular en el tratamiento de la fatiga para pacientes con EM.

Resumen de la evidencia

No se dispone de evidencia directa.

De la evidencia a la recomendación

No se dispone de evidencia sobre la eficacia ni la seguridad del tratamiento sintomático con metilfenidato para mejorar la fatiga en pacientes con EM.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda el tratamiento con metilfenidato.

6.2.5. Estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía

Se han identificado 3 RS, Lee 2008, Neill 2006 y Steultjens 2003, que evalúan las estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía en el tratamiento sintomático de la fatiga en pacientes con EM^{275,286,287}. Se ha seleccionado la RS de Steultjens por ser la de mayor calidad metodológica. Además, se han considerado también el ECA de Mathiowetz 2005 y el ensayo cuasiexperimental de García-Burguillo 2009 publicados posteriormente^{288,289}.

La RS de Steultjens 2003 incluyó un ensayo clínico no controlado antes-después (Mathiowetz 2001) y un ensayo clínico cruzado (Vanage 2003) que evaluaban la estrategia rehabilitadora de conservación de la energía desarrollado por Packer et al²⁹⁰ en pacientes con EM:

- El ensayo antes-después de Mathiowetz 2001 (54 pacientes) evaluó sesiones de 2 horas/semana durante 6 semanas dirigidas por un terapeuta ocupacional con 8 o 10 participantes por sesión.
- En el ensayo cruzado de Vanage 2003 (37 pacientes), el grupo A recibió un curso de conservación de la energía (sesiones de 1 hora/semana durante 8 semanas con 3-8 participantes) seguido de 8 semanas de la intervención control (grupo de soporte); el grupo B recibió la intervención control (grupo de soporte) durante las primeras 8 semanas seguido de 8 semanas del curso de conservación de la energía.

El ensayo clínico cruzado de Mathiowetz 2005 (169 pacientes) también evaluó la estrategia rehabilitadora de conservación de la energía desarrollada por Packer. El grupo de intervención inmediata recibió sesiones de 2 horas/semanas durante 6 semanas con 7-10 participantes seguido de un periodo de 6 semanas sin la intervención. El grupo de control retardado estuvo 6 semanas sin intervención antes de recibir el curso.

El ensayo cuasiexperimental de García-Burguillo (14 pacientes) evaluó la técnica de conservación de la energía de 2 sesiones de 2 horas realizada por una terapeuta ocupacional.

El ensayo antes-después de Mathiowetz 2001 mostró diferencias significativas en la puntuación de la fatiga según la escala FIS que se mantuvieron durante las 6 semanas de duración de la intervención (54 pacientes; puntuación media total FIS semana 1: 68,9 [DE 26,2]; semana 7: 66,4 [DE 26,5]; semana 13: 55,8 [DE 29,7]; semana 19: 54,5 [DE 27,3]; $p < 0,01$).

El trabajo de Vanage 2003 mostró una disminución significativa en la puntuación de la fatiga según la escala FIS antes y después de la intervención (37 pacientes; puntuación previa al curso 74,3 [DE 31,4]; puntuación después del curso 58,6 [DE 30,0]; diferencia de medias 15,7 [DE 25,0]; $p < 0,01$).

**Calidad
muy baja**

En el ensayo de Mathiowetz 2005 se observó una disminución significativa en el área física (DM -1,98; IC 95% -3,98 a 0,02; p = 0,0178) y en el área psicosocial (DM -2,89; IC 95% -4,94 a -0,84; p = 0,0008) de la escala FIS, pero no en el área cognitiva (DM -4,74; IC 95% -8,32 a -1,16; p = 0,0016). Globalmente, se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en la puntuación total en la escala FIS (resultados no publicados, p = 0,0016).

Calidad muy baja

En el estudio de García-Burguillo 2009, las diferencias entre el grupo de intervención y el de control no resultaron estadísticamente significativas en la puntuación de la fatiga según la escala FIS (resultados no publicados). Se observó un empeoramiento no significativo de la puntuación FIS a las 10 semanas en las áreas cognitiva, física y psicosocial (área cognitiva valoración basal 1,58 [DE 0,98] – valoración post intervención 1,77 [DE 1,08]; área física valoración basal 1,74 [DE 0,58] – valoración post intervención 1,75 [DE 0,75]; área psicosocial valoración basal 2,35 [DE 0,65] – valoración post intervención 2,46 [DE 0,53]).

Calidad muy baja

Resumen de la evidencia

Las estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía en pacientes con EM con una duración de 6 u 8 semanas mejoraron la puntuación de la fatiga según la escala FIS ^{287,288}, pero aquellas de menor duración no mostraron un efecto significativo²⁸⁹.

Calidad muy baja

De la evidencia a la recomendación

Pese a que los estudios muestran resultados significativos, es preciso interpretarlos con precaución, ya que tienen una calidad muy baja por importantes limitaciones en el diseño y por la imprecisión de los resultados. Aunque los potenciales beneficios de las estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía son poco concluyentes, no implican riesgos para los participantes al tratarse de una intervención educativa y puede realizarse sin necesidad de unos recursos y costes excesivos^{270,288,289}.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda valorar la realización de estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía.

6.3. Afectación motora: espasticidad

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran la espasticidad?

La espasticidad es un incremento anormal del tono muscular por afectación de las vías motoras centrales y si no es bien manejado puede desencadenar dolor, espasmos, movilidad reducida y contracturas musculares. El manejo de la espasticidad difiere en función de la extensión de la afectación (localizada o generalizada) y de los grupos musculares afectados. El objetivo final del tratamiento de la espasticidad es lograr el tono muscular adecuado para permitir movilidad y a la vez sustentación antigravitatoria.

6.3.1. Baclofeno oral

Se han identificado 2 RS, Shakespeare 2003 y Beard 2003, que evalúan el tratamiento farmacológico para la espasticidad en pacientes con EM ^{291,292}. Se ha utilizado la RS de Shakespeare en la que solo se incluye un ECA, Brar 1991, que utiliza una escala de medida validada (escala de Ashworth). No se han identificado estudios posteriores no incluidos en la RS.

En el estudio se aleatorizaron 30 pacientes a los siguientes grupos: baclofeno vía oral (20 mg), tratamiento combinado (baclofeno oral con programa estandarizado de ejercicios de estiramiento), programa estandarizado de ejercicios de estiramiento y placebo.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en el número de pacientes con mejoría en la escala de Ashworth a las 10 semanas de tratamiento.

**Calidad
baja**

6.3.2. Tizanidina

En la RS de Shakespeare 2003 se incluyeron 2 ECA en paralelo, Smith 1994 y *United Kingdom tizanidine Trial Group* (UKTTG) 1994, con un total de 407 pacientes, que comparaban tizanidina (dosis máxima de 36 mg) frente a placebo²⁹¹. El efecto en la mejora de la espasticidad se evaluó mediante la escala de Ashworth. En un ECA posterior, Vakhapova 2010, con un total de 19 pacientes, se comparó una fase inicial con placebo frente a tizanidina vía oral en una sola dosis (8 mg) por la noche durante 7 días frente a tizanidina vía sublingual en una sola dosis (8 mg) por la noche durante 7 días²⁹³.

El ECA de Smith 1994 mostró que el porcentaje de pacientes que mejoraron su puntuación total en la escala de Ashworth al finalizar el estudio no fue diferente para los grupos tratados con tizanidina o placebo (58% frente al 60%; $p = 0,829$). Al evaluar una mejoría de un punto o más en la escala de Ashworth, el ECA de UKTTG 1994 sí que obtuvo diferencias a favor de tizanidina (71% frente al 50%; $p < 0,005$).	Calidad muy baja
--	-------------------------

El ensayo clínico cruzado de Vakhapova 2010 evaluó la escala de Ashworth como la puntuación combinada de 3 grupos musculares de cada extremidad inferior. Se observaron diferencias significativas al comparar tizanidina oral o sublingual frente a placebo (puntuación media tizanidina oral 9,50; DE 5,37; puntuación media tizanidina sublingual 8,31; DE 5,51; puntuación media placebo 11,31; DE 5,24; p oral-placebo 0,002; p sublingual-placebo 0,002). No se observaron diferencias en las puntuaciones de tizanidina oral frente a sublingual ($p = 0,34$).	Calidad muy baja
---	-------------------------

Tizanidina vs baclofeno oral

La RS de Shakespeare 2003 incluyó 3 ECA en paralelo con un total de 108 pacientes que compararon baclofeno vía oral (dosis crecientes hasta 80-90 mg) frente a tizanidina (dosis crecientes hasta 36 mg) mediante la escala de Ashworth (Smolenski 1981, Stien 1987, Pellkofer 1989) sin observarse diferencias entre ambos fármacos en ningún caso²⁹¹.

En el ECA de Pellkofer 1989, con 31 pacientes, no se observaron diferencias significativas en relación con el cambio en el tono muscular a los 35 días de tratamiento (disminución media del tono muscular en la escala de Ashworth desde 2,6 a 2,0 con baclofeno vía oral frente a 2,3 a 1,7 con tizanidina, publicado como no significativo) (Pellkofer 1989).	Calidad baja
--	---------------------

El ECA de Stien 1987, con 40 pacientes no detectó una diferencia significativa en el número de pacientes con mejoría en los <i>clonus</i> (45% [9/20] con baclofeno vía oral frente al 39% [7/18] con tizanidina) ni en la resistencia muscular (65% [13/20] con baclofeno vía oral frente al 72% [13/18] con tizanidina).	Calidad muy baja
--	-------------------------

6.3.3. Diazepam

No se identificó ningún ECA que compare el diazepam frente al placebo en el tratamiento farmacológico para la espasticidad en pacientes con EM. De forma comparada con baclofeno oral, un ECA (From 1975) con un total de 16 pacientes comparó baclofeno vía oral (dosis crecientes hasta 120 mg) frente a diazepam (dosis crecientes hasta 40 mg). No se detectaron diferencias significativas en el número de pacientes con mejoría en la espasticidad medida con la escala de Ashworth entre el baclofeno vía oral y el diazepam ²⁹¹ .	Calidad baja
--	---------------------

En comparación con tizanidina, un ECA en paralelo (Rinne 1980) con un total de 30 pacientes divididos en 2 grupos (tizanidina a dosis crecientes hasta 18 mg y diazepam dosis crecientes hasta 22,5 mg) no mostró diferencias significativas en relación con la escala de Ashworth ²⁹¹ .	Calidad baja
---	---------------------

Resumen de la evidencia

Baclofeno oral	
No se observaron diferencias significativas entre baclofeno oral y placebo en el número de pacientes con mejoría en la escala de Ashworth ²⁹¹ .	Calidad baja
Tizanidina	
Dos ECA mostraron mejoría en la escala de Ashworth a favor del uso de tizanidina en comparación con el placebo, pese a que otro estudio no mostró diferencias significativas ^{291,293} . No se observaron diferencias en los estudios comparativos entre baclofeno oral y tizanidina ²⁹¹ .	Calidad muy baja
Diazepam	
No se dispuso de evidencia sobre la eficacia y seguridad del diazepam en comparación con el placebo para el tratamiento de la espasticidad (escala de Ashworth).	-
No se observaron diferencias entre baclofeno oral y diazepam en la escala de Ashworth, ni entre tizanidina y diazepam ²⁹¹ .	Calidad baja

De la evidencia a la recomendación

Hay pocos estudios que evalúen la eficacia de los tratamientos farmacológicos en la espasticidad en pacientes con EM. Los pocos estudios analizados tienen importantes limitaciones metodológicas debido a la falta de cegamiento, bajo tamaño muestral e imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios)^{291,293}.

Globalmente, los 3 fármacos analizados (baclofeno oral, tizanidina y diazepam) han mostrado una falta de eficacia para la mejoría de la espasticidad medida según la escala de Ashworth. De forma comparativa entre ellos no se observan diferencias en cuanto a eficacia pero sí en cuanto al perfil de seguridad. Con el diazepam se observó más sedación comparado con baclofeno vía oral y más somnolencia y debilidad muscular severa comparado con tizanidina. En los ECA frente a placebo, la tizanidina aumentó significativamente la sequedad de boca, la astenia, la somnolencia y los vértigos ($p \leq 0,001$)²⁹¹.

Según un estudio observacional retrospectivo realizado en España, se estima que el coste anual relacionado con la atención sanitaria de un paciente con EM con espasticidad resistente en el SNS español es de 15.405 € (2009), principalmente atribuible al coste

de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad (56%) y al coste de los cuidadores (36%)²⁹⁴. Otros aspectos como los tratamientos antiespásticos representan un 5% del coste. De los antiespásticos el más usado fue el baclofeno (75,5% en la visita basal), seguido de la tizanidida (37,3%), benzodiazepinas (31,9%), toxina botulínica A (12,7%) y nabiximols (11,3%, uso preaprobación). Otra parte del coste (3%) correspondía a los costes de las pruebas, visitas clínicas, rehabilitación y absorbentes para la incontinencia. Además, el número de visitas de rehabilitación/fisioterapia registradas en las historias era muy baja (120 visitas/todos los paciente/2,1 años).

Recomendaciones

√	Se considera importante valorar los efectos beneficiosos y/o nocivos de la espasticidad desde un punto de vista funcional, ya que no siempre es un síntoma/signo discapacitante. En algunos casos, la espasticidad puede tener efectos beneficiosos y mejorar la capacidad funcional del paciente.
Débil	En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda tratar con baclofeno oral.
Débil	En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observe mejoría clínica o haya mala tolerancia con el baclofeno oral, se recomienda añadir o cambiar a tizanidina.
Débil	En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica con baclofeno oral ni con tizanidina, se recomienda tratar con diazepam.

6.3.4. Gabapentina

La RS de Beard 2003²⁹² incluye 2 ECA cruzados (con un tratamiento de corta duración): 400 mg de gabapentina 3 veces al día durante 2 días en 15 pacientes (Mueller 1997) y 300 mg gabapentina 3 veces al día durante 2 días, 600 mg 3 veces al día durante 2 días, 900 mg 3 veces al día durante 2 días en 22 pacientes (Cutter 2000)²⁹².

Los 2 ECA cruzados mostraron una mejora significativa en la escala de Ashworth modificada en el grupo tratado con gabapentina en comparación con el grupo placebo.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

La gabapentina mejoró la espasticidad en la escala de Ashworth modificada a corto plazo, aunque no se dispuso de evidencia sobre su eficacia o seguridad a largo plazo²⁹².

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas para gabapentina por limitaciones en el diseño de los estudios y por la imprecisión de los resultados. En el estudio de Mueller con dosis más bajas de gabapentina no se observaron eventos adversos graves. En el otro, uno de los pacientes se retiró después de un día de tratamiento por dolor de cabeza. Se dispone de evidencia limitada sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con gabapentina para reducir la espasticidad en pacientes con EM²⁹².

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda el tratamiento con gabapentina.

6.3.5. Cannabinoides / nabiximols

Se han identificado 2 RS, Shakespeare 2003 y Lakhan 2009, y un metanálisis con datos individuales, Wade 2010, que evalúan el tratamiento farmacológico con cannabinoides (delta-9-tetrahydrocannabinol [THC], cannabidiol y preparados de THC-cannabidiol en cápsulas o aerosol bucal) para la espasticidad en pacientes con EM^{291,295,296}. Aunque el estudio de Wade 2010 es el más actualizado, no realiza una RS de la evidencia disponible y no especifica los criterios de selección de los estudios incluidos. Por estas razones, se ha seleccionado la RS de Lakhan 2009. Se han identificado 2 estudios adicionales, Collin 2010 y Novotna 2011, en la actualización de la búsqueda de la literatura^{297,298}. En el proceso de revisión interna, se identificó una RS reciente (Zajicek 2011) sobre el rol de los cannabinoides en la EM²⁹⁹. No obstante, incluye los mismos ECA ya considerados en la RS de Lakhan 2009.

La RS de Lakhan 2009 incluyó 6 ECA (3 cruzados y 3 en paralelo), con un total de 481 pacientes, que compararon distintas pautas de tratamiento:

- Killestein 2002: THC vía oral frente al extracto de la planta *Cannabis sativa* (con igual contenido de THC) frente a placebo (16 pacientes, 4 semanas de tratamiento con ≤ 10 mg/día de THC).
- Wade 2003: THC frente a cannabidiol frente a una preparación de ambos THC-cannabidiol (proporción 1:1) frente a placebo (14 pacientes, 4 semanas de tratamiento con 2,5-120 mg/día de THC y/o cannabidiol en aerosol).
- Zajicek 2003: THC vía oral frente a un extracto de la planta (cápsulas que contienen 2,5 mg de THC y 1,25 mg de cannabidiol; <5% de otros cannabinoides) o placebo (395 pacientes, 15 semanas de tratamiento con <25 mg/día de THC-cannabidiol).

- Vaney 2004: THC-cannabidiol (cápsulas con 2,5 mg de THC y 0,9 mg de cannabidiol) frente a placebo (57 pacientes, 2 semanas de tratamiento con <30 mg/día de THC-cannabidiol)
- Wade 2004, Collin 2007: combinación de THC-cannabidiol en aerosol bucal (cada pulverización libera 2,7 mg de THC y 2,5 mg de cannabidiol) frente a placebo. Wade 2004 incluyó un total de 154 pacientes y realizó 6 semanas de tratamiento con <120 mg/día de THC-cannabidiol; Collin 2007 incluyó un total de 184 pacientes y realizó 6 semanas de tratamiento con >25 mg/día de THC-cannabidiol.

Los 2 ECA adicionales identificados también compararon THC-cannabidiol en aerosol bucal frente a placebo:

- Collin 2010 incluyó un total de 337 pacientes y realizó 15 semanas de tratamiento con un máximo de 24 pulverizaciones/día.
- Novotna 2011 incluyó un total de 241 pacientes respondedores (reducción de un $\leq 20\%$ en la puntuación de espasticidad en la *Numerical Rating Scale* [NRS]) después de 4 semanas de tratamiento) y realizó 12 semanas de tratamiento con un máximo de 12 pulverizaciones/día.

Uno de los estudios incluidos en la RS (Vaney 2004), evaluó 50 pacientes con la escala de Ashworth en relación con el tono muscular y mostró una mejoría significativa con el tratamiento THC-cannabidiol vía oral ([DM] -2,2 DE 1,4; $p = 0,0018$). Los otros 5 estudios (Killestein 2002, Wade 2003, Zajicek 2003, Wade 2004, Collin 2007) informaron de poca o ninguna mejora en sus versiones de la escala de Ashworth (resultados no metaanalizados).

Calidad moderada

Los ECA de Collin 2010 y Novotna 2011 no observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala modificada de Ashworth entre el grupo tratado con THC-cannabidiol frente al grupo placebo (Collin 2010: 337 pacientes; DM -0,16 [DE no publicada]; $p = 0,857$; Novotna 2011: 241 pacientes; -1,75 [DE no publicada]; $p = 0,094$).

Solo uno de los estudios incluidos en la RS de Lakhan 2009 (Collin 2007) evaluó la puntuación de espasticidad con la escala NRS (0-10). Después de 6 semanas de tratamiento se observó una disminución significativa en la puntuación NRS en el grupo tratado con THC-cannabidiol frente al grupo placebo (184 pacientes; DM -0,52; IC 95% -1,029 a -0,004; $p = 0,048$).

Calidad alta

El ECA de Collin 2010 no observó diferencias significativas en el análisis por intención de tratar en la puntuación de espasticidad en la escala NRS entre el grupo tratado con THC-cannabidiol frente al grupo placebo (337 pacientes; DM en el TT -0,23; DE o IC 95% no publicado; p = 0,219). No obstante, en el análisis por protocolo (79% de los pacientes) se observó un cambio significativo en la puntuación de la escala NRS a favor del THC-cannabidiol (-1,3 en tratamiento frente a -0,8 puntos en placebo (p = 0,035).

**Calidad
alta**

El ECA de Novotna 2011, en pacientes respondedores, observó una disminución significativa en la puntuación de espasticidad en la escala NRS a las 12 semanas de tratamiento en el grupo tratado con THC-cannabidiol frente al grupo placebo (241 pacientes; DM -0,84; IC 95% -1,29 a -0,40; p = 0,0002).

Resumen de la evidencia

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala de Ashworth entre el grupo tratado con THC-cannabidiol en aerosol frente al grupo placebo en los ECA de Collin 2007²⁹⁵ y Novotna 2011²⁹⁸.

**Calidad
moderada**

Un estudio de tamaño muestral pequeño (Vaney 2004) mostró una mejora en la escala de Ashworth con THC-cannabidiol vía oral frente al grupo placebo (Lakhan 2004).

En comparación con el placebo, el THC-cannabidiol en aerosol mejoró la espasticidad en la escala NRS en pacientes con EM en los ECA de Collin 2007²⁹⁵, Collin 2010²⁹⁷ y Novotna 2011²⁹⁸.

**Calidad
alta**

De la evidencia a la recomendación

Únicamente los nabiximols han mostrado unos resultados favorables al tratamiento en la espasticidad medida con la escala NRS en estudios de calidad moderada/alta que ofrecen confianza en los resultados. Hay que tener en cuenta, no obstante, que los estudios con otros cannabinoides evalúan diferentes derivados del cannabis, a diferentes dosis y vías de administración, así como diferentes medidas de resultado^{297,298}.

Según el ensayo de Collin, el 93% de los pacientes tratados con THC-cannabidiol y un 78% con placebo presentaron al menos un evento adverso²⁹⁷. Mayoritariamente fueron eventos adversos leves o moderados y se resolvieron. Los eventos adversos más frecuentes fueron: mareos, fatiga, somnolencia, náuseas, astenia y vértigo. Según el estudio de Novotna, un 53% y un 49% de los pacientes tratados con THC-cannabidiol y con placebo, respectivamente, presentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo THC-cannabidiol fueron: vértigo, fatiga, espasmos

musculares e infección del tracto urinario. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos a causa de los eventos adversos²⁹⁸.

En cuanto a la percepción de los pacientes, se ha identificado un estudio transversal basado en la realización de una encuesta a 780 pacientes con EM de los cuales el 43% de los que respondieron (n = 420) declararon haber probado el cannabis. Los pacientes refieren que los síntomas que mejoraron fueron la ansiedad y la depresión, la espasticidad y el dolor crónico. Las razones expresadas para no utilizar el cannabis fueron el hecho de ser una sustancia ilegal, los eventos adversos y el desconocimiento de cómo obtenerlo³⁰⁰. En un estudio posterior a través de entrevistas personales a 14 pacientes con EM, los autores describieron que los patrones de consumo variaron en función de los síntomas, los factores sociales y el acceso y los beneficios percibidos fueron la mejora en el dolor, los espasmos, los temblores, las náuseas, el entumecimiento, el insomnio, los problemas vesicales e intestinales, la fatiga, el estado anímico, la capacidad de comer y escribir y la función sexual. Los eventos adversos informados fueron problemas cognitivos, alteración del equilibrio, fatiga y sensación de euforia³⁰¹.

En el proceso de revisión interna de la pregunta, se identificó un estudio transversal mediante encuesta a pacientes con EM durante las visitas médicas de rutina en 2 Servicios de Neurología de hospitales universitarios españoles. La tasa de respuesta fue del 94,1% y la prevalencia del uso médico del cannabis fue del 17,1%. Ser fumador, conocedor de los potenciales beneficios del cannabis, dolor, mayor discapacidad, y ser más joven se asociaron independientemente con el uso medicinal del cannabis. La mayoría de los pacientes apoyaría una futura legalización del cannabis para el control de sus síntomas y estaban dispuestos a recibir cannabis bajo control médico una vez legalizado (83,4% de los que nunca lo habían usado, el 94,5% de los usuarios en al menos una ocasión, $p < 0,05$). En general, los pacientes con EM estaban muy motivados para un uso futuro bajo control médico³⁰².

A través de las entrevistas focales, muchos de estos enfermos comentan que conocen la utilización del cannabis para tratar síntomas de la enfermedad y conocen algún caso de algún compañero que la consume, pero ellos no tienen experiencia directa consumiendo cannabis y prefieren no utilizarla por el efecto adictivo y los efectos secundarios. Los familiares de los enfermos que hace más años que están diagnosticados han oído hablar del uso del cannabis para el tratamiento de algunos síntomas de la EM, pero no tienen experiencia con ello⁵⁷.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica o haya mala tolerancia al resto de tratamientos, se recomienda el tratamiento con nabiximols. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo.

6.3.6. Baclofeno intratecal

La RS de Beard 2003 incluyó 3 ensayos cruzados con doble cegamiento y controlados con placebo que evaluaron el efecto de la intervención con la escala de Ashworth (Penn 1989, Coffey 1993, Middel 1997). Los estudios incluyen pacientes con espasticidad por distintas patologías, entre ellas EM²⁹².

- El ensayo cruzado de Penn 1989 incluyó 20 pacientes, de los cuales 10 presentaban EM. Se comparó una bomba de infusión de baclofeno intratecal de 100-150 µg/día (dosis media 223 µg/día) frente a suero salino durante 3 días. Los pacientes, después de 6 días de ensayo cruzado, participaron en un ensayo abierto (19 meses de seguimiento medio).
- El ensayo cruzado de Coffey 1993 (protocolo de cribado) incluyó 93 pacientes, de los cuales 31 presentaban EM. Se comparó baclofeno intratecal administrado con inyecciones (aumento de dosis desde 50, 75 a 100 µg según respuesta) frente a placebo. A aquellos pacientes que presentaron respuesta positiva al tratamiento (reducción de 2 puntos en la escala de Ashworth y en la puntuación de espasmos 4 horas después de la infusión del fármaco) se les ofreció participar en un ensayo abierto con implantación de una bomba de infusión (19 meses de seguimiento medio).
- El ensayo cruzado de Middel 1997 incluyó 22 pacientes, de los cuales 12 presentaban EM. Se comparó 75-100 µg/día de baclofeno intratecal a través de una bomba de infusión implantada frente a placebo durante 13 semanas. Posteriormente, se realizó un estudio observacional longitudinal durante 52 semanas.

El ensayo de Penn 1989 no publicó los resultados de la escala de Ashworth desagregados según patología del ensayo clínico cruzado; se observó una mejoría en la escala de Ashworth con la infusión de baclofeno intratecal (periodo baclofeno 4,0; DE 1,0 frente a periodo placebo 1,2; DE 0,4; $p < 0,0001$). En el ensayo abierto de seguimiento posterior, se observó una disminución en la puntuación media de la escala de Ashworth en los pacientes con EM (3,9 a 1,0).

**Calidad
baja**

El ensayo de Coffey 1993 no publicó los resultados de la escala de Ashworth desagregados según patología del protocolo de cribado; se observó que el 94,6% (88/93) de los pacientes respondieron al tratamiento con baclofeno. En el estudio abierto de seguimiento, los pacientes con EM presentaron una mejoría en la escala de Ashworth (puntuación media previa a la implantación 2,9 frente a 1,6 después de la implantación).

**Calidad
muy baja**

El ensayo de Middel 1997 no publicó los resultados de la escala de Ashworth desagregados según patología; se observó una mejora significativa en la escala de Ashworth con el tratamiento con baclofeno intratecal frente a placebo a los 3 meses de tratamiento (puntuación media grupo baclofeno 1,51; DE 1,20; puntuación media grupo placebo 2,87; DE 0,57; medida del efecto 1,40; $p < 0,01$). Después de 1 año, se observó una mejoría en la escala de Ashworth en comparación con los niveles basales (media puntuación basal 2,87; DE 0,54; puntuación a los 12 meses 0,44; DE 0,51; medida del efecto 6,23; $p = 0,002$).

Calidad
muy baja

Resumen de la evidencia

Estudios en pacientes con EM (agregados junto con otras patologías) de tamaño muestral pequeño mostraron una mejoría en la escala de Ashworth con baclofeno intratecal en comparación con placebo según los ECA cruzados de Penn 1989, Coffey 1993, Middel 1997²⁹².

Calidad
muy baja

De la evidencia a la recomendación

Los estudios analizados han mostrado resultados significativos a favor del baclofeno intratecal, pero se trata en todos los casos de evidencia indirecta, ya que es un grupo heterogéneo de pacientes que incluyen otras patologías distintas de la EM y los resultados no se desagregaron por subgrupos. Además, existe imprecisión en los resultados debido a la presencia de pocos eventos y un tamaño muestral pequeño²⁹².

Los eventos adversos relacionados con el baclofeno intratecal son relevantes. Las complicaciones más frecuentes de su administración están relacionadas con el catéter y la bomba de infusión. En cambio, los eventos adversos relacionados con el fármaco son poco frecuentes (somnia, mareo, visión borrosa y dificultad para hablar). En los estudios analizados, los eventos adversos no se especificaron según la patología de los pacientes. En el ensayo de Penn 1989 (20 pacientes) 2 pacientes presentaron problemas con el catéter, una bomba falló a los 4 meses y 1 paciente presentó dolor en el lugar de la implantación. Una vez los eventos se solucionaron con cirugía y anestesia local, los pacientes continuaron en el estudio. En el ensayo de Coffey 1993 (93 pacientes y 75 implantaciones), se presentaron 3 fallos mecánicos (infrainfusión o paro de la bomba), 6 complicaciones de la herida y 22 complicaciones del catéter²⁹².

Los estudios de evaluación económica del baclofeno intratecal realizados en los Estados Unidos (Ordia 1996), Canadá (Nance 1995, Becker 1995) y Holanda (Postma 1999) muestran una compensación del coste de la intervención y beneficios para los pacientes evitando su hospitalización después de la intervención. Hay que tener en cuenta que estos estudios solo incluyen un pequeño número de pacientes (43 pacientes en total) con EM, ya que incluyen otras causas de espasticidad como lesión cerebral o medular²⁹².

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM y espasticidad grave sin respuesta a la medicación oral, se recomienda valorar la implantación de una bomba de infusión de baclofeno intratecal.

Previo a su indicación debe evaluarse su efectividad mediante un test de baclofeno intratecal y, en aquellos pacientes con capacidad de marcha, esta prueba debe realizarse mediante una bomba externa que permita evaluar la capacidad funcional del paciente.

6.3.7. Toxina botulínica A

La RS de Shakespeare 2003 incluyó un ECA paralelo multicéntrico y un ensayo clínico cruzado (Hyman 2000, Grazko 1995) que evaluaron el tratamiento con toxina botulínica A para el tratamiento de la espasticidad localizada²⁹¹.

- El ECA de Hyman 2000, incluyó un total de 74 pacientes, con espasticidad discapacitante del músculo aductor del muslo. Comparó 3 dosis diferentes de toxina botulínica A (500, 1.000 o 1.500 unidades), en una sola administración im, frente a placebo.
- El ensayo cruzado de Grazko 1995 incluyó 5 pacientes (4 con espasticidad en extremidades inferiores y 1 con espasticidad en extremidad superior) y comparó toxina botulínica A (dosis estimada según el tamaño muscular) frente a placebo.

En el ECA de Hyman 2000 no se observaron diferencias en la puntuación de la escala de Ashworth entre los grupos de toxina botulínica A y placebo a las 4 semanas del tratamiento (grupo 500 U puntuación basal - 4 semanas: 8,5 - 4,0; grupo 1.000 U: 16,0 - 12,0; grupo 1.500 U: 14,0 - 8,0; grupo placebo: 12,0 - 8,0).

En el ensayo de Grazko 1995, los 5 pacientes mostraron una mejoría de 2 puntos en la escala de Ashworth (rango de puntuación basal 4-3; rango, puntuación después del tratamiento 1-2), la cual se mantuvo de 1 a 3 meses. No hubo ningún efecto con el placebo.

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

La toxina botulínica A no mostró una mejora significativa en la espasticidad de la extremidad inferior medida con la escala de Ashworth, aunque en un estudio de tamaño muestral inferior sí mostró beneficios²⁹¹.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

Los ECA disponibles son imprecisos y obtienen resultados inconsistentes que podrían verse modificados en futuros estudios²⁹¹. La toxina botulínica A fue bien tolerada por los pacientes, a excepción de un caso de equimosis local, sin observarse efectos adversos a nivel sistémico. No hubo diferencias respecto a placebo (55% frente a 63%); excepto en la debilidad muscular (14% del grupo toxina botulínica A frente a 6% del grupo placebo), especialmente con la dosis de 1500 UI²⁹¹.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten espasticidad focal, se recomienda considerar la aplicación local de toxina botulínica A.

6.3.8. Fisioterapia

Se han identificado 2 ensayos clínicos cruzados, Giovannelli 2007 y Schyns 2009, que evalúan el efecto de la fisioterapia sobre la espasticidad en pacientes con EM^{303,304}. El ensayo de Giovannelli 2007 incluyó 40 pacientes y comparó el ejercicio activo o pasivo más estiramientos de la musculatura comprometida (40 minutos diarios durante 14 días consecutivos) después de la aplicación de toxina botulínica A frente al uso exclusivo de toxina botulínica A.

El ensayo de Schyns 2009 evaluó el efecto de la terapia vibratoria e incluyó 16 pacientes en 2 grupos de intervención:

- Uso de una plataforma vibratoria (150 segundos 3 veces a la semana durante 4 semanas) como complemento del ejercicio de fortalecimiento y estiramiento de miembros inferiores.
- Solo ejercicios de fortalecimiento y estiramiento de miembros inferiores.

En ambos estudios se utilizó la Escala Modificada de Ashworth (EMA) para medir el grado de espasticidad. Se describen los resultados relacionados con la variable de interés de ambos estudios por separado, ya que son distintas intervenciones fisioterapéuticas.

En el estudio de Giovannelli se encontraron diferencias significativas en la EMA entre el grupo que agregó ejercicios inmediatamente después de la toxina botulínica A y el grupo que solo utilizó la toxina botulínica A:

- A la semana 2 (ECA cruzado; 38 pacientes; EMA grupo con ejercicio 2,73 [DE 0,55]; EMA grupo sin ejercicio 3,22 [DE 0,55]; $p < 0,01$);

Calidad moderada

- A la semana 4 (ECA cruzado; 38 pacientes; EMA grupo con ejercicio 2,64 [DE 0,58]; EMA grupo sin ejercicio 3,33 [DE 0,60]; $p < 0,01$);
- A la semana 12 (ECA cruzado; 38 pacientes; EMA grupo con ejercicio 2,68 [DE 0,64]; EMA grupo sin ejercicio 3,33 [DE 0,60]; $p < 0,01$) (Giovannelli 2007).

Además, se calculó, para cada grupo, el cambio promedio en la misma escala (EMA) entre la medición basal y la del seguimiento, encontrándose diferencias significativas a favor del grupo con ejercicio:

- A la semana 2 (ECA cruzado; 38 pacientes; cambio EMA grupo con ejercicio -0,91 [DE 0,52]; cambio EMA grupo sin ejercicio -0,39 [0,50]; $p < 0,01$).
- A la semana 4 (ECA cruzado; 38 pacientes; cambio EMA grupo con ejercicio -1 [DE 0,69]; cambio EMA grupo sin ejercicio -0,28 [0,46]; $p < 0,01$).
- A la semana 12 (ECA cruzado; 38 pacientes; cambio EMA grupo con ejercicio -0,95 [DE 0,78]; cambio EMA grupo sin ejercicio -0,28 [0,46]; $p < 0,01$) (Giovannelli 2007).

Calidad moderada

El ejercicio físico resultó beneficioso para mejorar la fuerza muscular, pero la combinación con terapia vibratoria no supuso una mejoría adicional. En ningún grupo hubo cambio en el tono muscular evaluado con la EMA (Schyns 2009).

Calidad baja

Resumen de la evidencia

Los ejercicios activos o pasivos y estiramientos asociados al tratamiento con toxina botulínica A redujeron significativamente la espasticidad medida con la Escala Modificada de Ashworth en comparación con el uso exclusivo de toxina botulínica A³⁰³.

Calidad moderada

La terapia vibratoria agregada a los ejercicios no disminuyó el tono muscular de manera significativa en comparación con la realización exclusiva de ejercicios³⁰⁴.

Calidad baja

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia en el estudio que evalúa ejercicio agregado a toxina botulínica A debido a la imprecisión de los resultados (bajo tamaño muestral) y en el caso de la terapia vibratoria agregada al ejercicio debido a limitaciones importantes en el diseño (proceso de aleatorización y su ocultación, pérdidas de seguimiento) y precisión de los resultados. Ninguno de los estudios identificados evaluó los eventos adversos de la fisioterapia^{303,304}.

Recomendaciones

Débil

La fisioterapia (ejercicios pasivos o activos y estiramientos de la musculatura espástica), de forma exclusiva o combinada con otros tratamientos antiespásticos recomendados, pueden facilitar el manejo de la espasticidad en los pacientes con EM.

6.4. Afectación motora: capacidad de marcha

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora la capacidad de marcha?

6.4.1. Aminopiridinas / dalfampridina

La RS de Solari 2002 incluyó 6 ECA (198 pacientes) que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con aminopiridinas (4-aminopiridina o 3,4-diaminopiridina) frente a placebo en pacientes con EM, excluyendo aquellos en situación de brote. La última actualización de esta revisión fue realizada en el año 2004 y publicada en el año 2009³⁰⁵. Posterior a esta publicación se han identificado 2 ECA, Goodman 2009 y Goodman 2010, usando dalfampridina^{306,307}.

Los ECA incluidos en la RS de Solari compararon la 4-aminopiridina en cualquier dosis, vía o formulación frente al placebo (Bever 1994, Rossini 2001, Schwid 1997, Smits 1994, van Diemen 1992, van Diemen 1993) y otro comparó la 3,4-diaminopiridina vs placebo (Bever 1996)³⁰⁵.

Los ECA de Goodman 2009 y 2010 compararon el tratamiento con dalfampridina (4-aminopiridina) de liberación retardada 10 mg cada 12 horas (vía oral) frente al placebo. En el primer ECA se incluyeron 301 pacientes, aquellos que fueron aleatorizados al grupo de intervención (n = 229) recibieron 2 semanas de placebo, seguido de 14 semanas de tratamiento. En el segundo ECA se incluyeron 239 pacientes, los que fueron aleatorizados al grupo intervención (n = 120) recibieron 2 semanas de placebo, seguido de 9 semanas de tratamiento^{306,307}.

La función motora, que fue evaluada en 3 ECA (Bever 1994, Bever 1996 y Schwid 1997), mejoró en una mayor proporción de pacientes tratados con 3-4 y 4-aminopiridina frente a placebo (3 ECA; 54 pacientes; OR 14,5; IC95% 4,75 a 43,72; p < 0,001) .

**Calidad
baja**

<p>El tiempo de la deambulaci3n o la puntuaci3n en el 3ndice de la deambulaci3n, fue tambi3n mayor en los pacientes tratados con 4-aminopiridina frente al placebo (3 ECA; 54 pacientes; 17% de mejor3a en la deambulaci3n frente a 0%; $p < 0,0001$) (Bever 1994, Bever 1996 y Schwid 1997).</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>Los 6 ECA incluidos en la RS de Solari 2002 evaluaron la discapacidad de los pacientes mediante la EDSS reportando una mejor3a en el 7% de los pacientes tratados con 4-aminopiridina frente a 0% en los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$).</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>Los ECA de Goodman 2009 y Goodman 2010 informaron de la mejor3a en la rapidez de la marcha como resultado principal (en el primer ECA medido con el test T25FW, <i>Timed 25 Foot Walk Test</i> de la Sociedad Americana de Esclerosis M3ltiple y en el segundo ECA mediante la velocidad de la marcha en segundos).</p>	
<p>Se evalu3 si los pacientes tratados con dalfampridina eran respondedores o no respondedores al tratamiento. Los respondedores fueron identificados de forma prospectiva eligiendo a aquellos que presentar3n una mayor rapidez en la marcha en al menos 3 visitas durante el tratamiento, en comparaci3n con cualquiera de las visitas fuera de tratamiento. Despu3s de determinar a los respondedores se realiz3 la comparaci3n de los resultados entre los 3 grupos (respondedores, no respondedores y placebo).</p>	
<p>Ambos estudios observaron una mejor3a en la rapidez de la marcha de los pacientes respondedores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El primer ECA (Goodman 2009) inform3 que los pacientes respondedores ($n = 78$) experimentaron un incremento del 25,2% (IC 95% 21,5% a 28,8%) de la rapidez de la marcha frente a un 4,7% (IC 95% 1,0% a 8,4%) en los pacientes tratados con placebo ($n = 72$) ($p < 0,0001$). - El segundo ECA (Goodman 2010) inform3 que los pacientes respondedores ($n = 51$) tuvieron un incremento del 24,7% en la velocidad de marcha (IC 95% 21,0% a 28,4%) frente al 7,7% (IC 95% 4,4% a 11,0%) en los pacientes tratados con placebo ($n = 119$). No se observaron diferencias en la rapidez de la marcha entre los pacientes no respondedores y el placebo. 	<p>Calidad moderada</p>

Resumen de la evidencia

<p>En pacientes con EM, el tratamiento con 4-aminopiridina y 3,4-diaminopiridina mejor3 la funci3n motora, la deambulaci3n y la puntuaci3n en la escala EDSS³⁰⁵.</p>	<p>Calidad baja</p>
---	--------------------------------

En el grupo de pacientes respondedores al tratamiento con dalfampridina, se observó un incremento en la rapidez para la marcha que es significativamente superior al grupo placebo^{306,307}.

Calidad moderada

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia en todas las variables de resultado evaluadas para dalfampridina por limitaciones en el diseño de los estudios o por imprecisión de los resultados (pocos eventos o intervalos de confianza amplios). Los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de la dalfampridina publican los resultados de eficacia según pacientes respondedores o no respondedores al tratamiento. Esto dificulta valorar el balance entre beneficios y riesgos del tratamiento, ya que los eventos adversos se publican de forma agregada^{306,307}. El 7% de los pacientes tratados con dalfampridina presentaron uno o más efectos adversos graves³⁰⁸.

Tras una primera evaluación negativa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la autorización condicional de dalfampridina, con indicación para la mejora de la marcha en pacientes adultos con EM con discapacidad motriz. Una autorización condicional supone que está a la espera de más evidencia y datos de seguridad a largo plazo³⁰⁸. Disponer de un fármaco de estas características es relevante, ya que, según expertos clínicos, la mayoría de los pacientes consideran la capacidad de deambulación como un aspecto clave. Mantener esta capacidad es más valorada por las personas afectadas, en comparación, por ejemplo, con los trastornos sensitivos o con otros síntomas de la enfermedad.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM que presenten dificultades en la capacidad de marcha, se recomienda el tratamiento con dalfampridina siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo.

6.5. Dolor neuropático

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora el dolor neuropático?

Los pacientes con EM pueden sufrir dolor en algún momento de su enfermedad. Esencialmente se produce a través de 2 mecanismos: dolor de origen neuropático, como

consecuencia de la desmielinización nerviosa y dolor musculoesquelético, secundario a la espasticidad y/o rigidez muscular. El dolor se puede manifestar desde formas paroxísticas, con espasmos intensos de breve duración, hasta un dolor persistente crónico.

6.5.1. Gabapentina

Se ha identificado una RS (Beard 2003) y un informe de evaluación de Tecnologías Sanitarias (Selph 2011) que evalúan el tratamiento farmacológico para el dolor neuropático en pacientes con EM^{309,292}. No se ha identificado ningún estudio adicional en la actualización de la búsqueda de la literatura.

No se han identificado estudios aleatorizados controlados que evalúen el efecto de la gabapentina en pacientes con EM y dolor neuropático.

Dos estudios no controlados ofrecen resultados favorables en el uso de gabapentina para el tratamiento del dolor en pacientes con EM en dosis de 1,2 g/día y 2,4 g/día, respectivamente (Solaro 1998, Houtchens 1997). Tres series de casos en pacientes con neuralgia del trigémino asociada a EM tratada con gabapentina sola o combinada con carbamacepina o lamotrigina mostraron también resultados favorables y una menor tasa de efectos adversos gracias a la reducción de la dosis de carbamacepina o lamotrigina (Khan 1998, Solaro 2000)²⁹².

**Calidad
muy baja**

Existe evidencia de tipo indirecto sobre la eficacia y seguridad de ese fármaco en pacientes con dolor neuropático de otro origen, fundamentalmente en pacientes con neuropatía diabética o neuralgia posherpética. Son ensayos clínicos aleatorizados que globalmente califican como de calidad baja a moderada. Estos ECA (Gilron 2009, Dallochio 2000, Morello 1999, Chandra 2006) comparan gabapentina, pregabalina o lamotrigina frente a amitriptilina y no encuentran diferencias significativas en la respuesta clínica o en los abandonos del tratamiento debido a efectos adversos. Los antidepresivos tricíclicos causaban más sequedad de boca que pregabalin o gabapentina, mientras que gabapentina y pregabalina producían tasas más altas de ataxia³⁰⁹.

Otro ECA comparaba el tratamiento adyuvante con lamotrigina frente a placebo, en pacientes tratados con otro fármaco (gabapentina, un antidepresivo tricíclico o un analgésico no opiáceo) en pacientes con dolor neuropático ocasionados por distintas patologías neurológicas, incluyendo 9 pacientes con EM, pero no proporciona resultados separados para esos pacientes (Silver 2007). No encuentran diferencias significativas frente a placebo en las puntuaciones de dolor ni en medidas secundarias relacionadas con la calidad de vida³⁰⁹.

La GPC del Reino Unido NICE 2003¹⁹ incluye la gabapentina entre las opciones farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM.

La guía oficial de la SEN 2007¹⁷ incluye la gabapentina (900 a 3.600 mg/día) entre las opciones farmacológicas de tratamiento de los fenómenos paroxísticos de dolor en pacientes con EM.

Resumen de la evidencia

No se dispuso de ECA sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con pregabalina para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM. Según estudios no controlados y series de casos, el tratamiento con gabapentina ofrecieron resultados favorables para el tratamiento del dolor en pacientes con EM²⁹².

**Calidad
muy baja**

De la evidencia a la recomendación

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y la seguridad del tratamiento con gabapentina para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM. Los resultados procedentes de estudios no controlados y series de casos ofrecen resultados favorables, así como la evidencia indirecta en dolor neuropático de otro origen.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con gabapentina.

6.5.2. Carbamacepina

De la misma forma que para la gabapentina, no se han identificado ensayos clínicos que evalúen de forma específica la carbamacepina en pacientes con EM. Hay evidencia de tipo indirecto y de calidad baja a moderada sobre la eficacia y seguridad de ese fármaco en pacientes con dolor neuropático de otro origen, como es el caso de la neuralgia del trigémino de tipo idiopático en la que ha demostrado una superioridad frente a placebo (Swerdlow 1984, Cheshire 1997) según la RS de Beard 2003²⁹².

La GPC del Reino Unido NICE 2003¹⁹ incluye la carbamacepina entre las opciones farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM.

La guía oficial de la SEN 2007¹⁷ indica la carbamacepina como fármaco de elección en el tratamiento de los fenómenos paroxísticos de dolor en pacientes con EM (200 mg/día en 2 tomas, y aumentar progresivamente hasta alcanzar una respuesta eficaz y tolerada).

Resumen de la evidencia

No se dispone de evidencia directa.

-

De la evidencia a la recomendación

No se dispone de evidencia directa sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con carbamacepina para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con carbamacepina

6.5.3. Amitriptilina

Solo se ha identificado evidencia de tipo indirecto que evalúa la eficacia de la amitriptilina en pacientes con dolor neuropático de otro origen, fundamentalmente en pacientes con neuropatía diabética o neuralgia posherpética.

Según la RS de Selph 2011, los ECA comparan amitriptilina con gabapentina (Gilron 2009, Dallochio 2000, Morello 1999, Chandra 2006), con pregabalina (Bansal 2009) o lamotrigina (Jose 2007), no encuentran diferencias significativas en la respuesta clínica o en los abandonos del tratamiento debido a efectos adversos. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) causaban más sequedad de boca que pregabalina o gabapentina, mientras que gabapentina y pregabalina producían tasas más altas de ataxia³⁰⁹.

La GPC del Reino Unido NICE 2003¹⁹ incluye la amitriptilina entre las opciones farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM.

La guía oficial de la SEN 2007¹⁷ incluye la amitriptilina (75 mg/día) entre los tratamientos de los fenómenos paroxísticos de dolor en pacientes con EM.

Resumen de la evidencia

No se dispone de evidencia directa.

-

De la evidencia a la recomendación

No se dispone de evidencia directa sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con amitriptilina para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con amitriptilina.

6.5.4. Pregabalina

No se ha identificado evidencia directa sobre el efecto de la pregabalina en pacientes con dolor neuropático debido a EM. Según la RS de Selph 2011, un ECA aporta evidencia de tipo indirecto sobre la eficacia y seguridad de este fármaco comparado con el placebo en pacientes con dolor neuropático central de diverso origen. Los pacientes recibieron pregabalina en dosis de 150, 300 y 600 mg/día (n = 20) o placebo (n = 20) durante 4 semanas. Los resultados muestran una diferencia significativa en la puntuación de la escala visual analógica en el grupo tratado comparado con el placebo (diferencia de puntuación 2,18; IC 95% 0,57-3,80; p = 0,01)³⁰⁹.

Al comparar pregabalina frente a los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina) no encuentran diferencias significativas en la respuesta clínica o en los abandonos del tratamiento debido a efectos adversos. Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) causaban más sequedad de boca que pregabalina o gabapentina, mientras que gabapentina y pregabalina producían tasas más altas de ataxia³⁰⁹.

En un estudio prospectivo no controlado (Solaro 2009), se evaluó el efecto de la pregabalina a dosis progresivas 75-300 mg/día en 16 pacientes con EM y síntomas de dolor paroxístico no respondedores a la terapia habitual (gabapentina, carbamacepina, baclofeno). Nueve pacientes tuvieron una recuperación completa al cabo de 1 mes de tratamiento que se mantuvo durante un periodo de 3 meses en todos los sujetos. Cuatro pacientes tuvieron recuperación parcial de los síntomas³¹⁰.

La GPC del Reino Unido NICE 2003¹⁹ no incluye la pregabalina entre las opciones farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con EM.

La guía oficial de la SEN 2007¹⁷ incluye la pregabalina (300 mg/día) entre los tratamientos del dolor crónico en pacientes con EM.

Resumen de la evidencia

No se dispuso de ECA sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con pregabalina para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM. Los resultados en pacientes con dolor neuropático de origen central mostraron resultados favorables frente al placebo³⁰⁹.

Un estudio observacional prospectivo mostró que la pregabalina podría controlar el dolor paroxístico en pacientes no respondedores a la terapia habitual³¹⁰.

**Calidad
muy baja**

De la evidencia a la recomendación

La evidencia sobre la eficacia y la seguridad de la pregabalina en pacientes con EM es indirecta a partir de un ECA que incluyó pacientes con lesión medular y dolor neuropático. Este estudio tuvo ciertas limitaciones como imprecisión en los resultados por un reducido número de pacientes incluidos y unas pérdidas de seguimiento importantes, además de un seguimiento limitado a 4 semanas que impide una correcta ponderación de los beneficios y los daños con un tratamiento más prolongado³⁰⁹.

La evidencia directa, en pacientes con EM, procede de una serie de casos con un control antes-después en 16 pacientes en los que se evaluó la resolución de dolor con una escala no validada y sin una correcta definición de la variable. Por todo ello, la calidad de la evidencia es baja o muy baja en estos pacientes³¹⁰.

En pacientes con dolor neuropático de origen central no específico de pacientes con EM, la pregabalina fue en general bien tolerada. Los eventos adversos más frecuentes fueron mareo, somnolencia y entumecimiento de las funciones intelectuales y náuseas. La pregabalina está autorizada según ficha técnica para su uso en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten dolor neuropático, se recomienda el tratamiento con pregabalina.

6.6. Déficit cognitivo

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran el déficit cognitivo?

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM pueden llegar a experimentar algún tipo de déficit cognitivo independientemente de la forma clínica de la enfermedad³¹¹. La alteración subcortical de la sustancia blanca y la sustancia gris afecta a diversos aspectos cognitivos como la memoria a corto plazo, atención, velocidad de procesamiento y funciones visoespaciales y ejecutivas³¹²⁻³¹⁴. Dentro de las opciones para el manejo del déficit cognitivo se encuentra el tratamiento farmacológico y la rehabilitación cognitiva. Ambos se analizan a continuación.

6.6.1. Donepezilo

Se han identificado 3 ECA, Krupp 2004, Christodoulou 2006 y Krupp 2011, que comparan donepezilo frente al placebo para el tratamiento del déficit cognitivo, todos ellos del mismo grupo de investigadores³¹⁵⁻³¹⁷. Los trabajos de Krupp 2004 y Christodoulou 2006 son publicaciones duplicadas.

Los ECA de Krupp 2004 y de Krupp 2011 incluyeron 69 y 120 pacientes, respectivamente, con EMRR, EMPP o EMSP. El donepezilo se comparó con el placebo a la siguiente dosis: 5 mg/día, que fue incrementado hasta 10 mg en la semana 4. Los estudios tuvieron una duración de 24 semanas.

En el ECA de Krupp 2004, el rendimiento de la memoria medido con la escala SRT (*Selective Reminding Test*) mejoró más en los pacientes tratados con donepezilo a la semana 24 de tratamiento (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 4,6; IC 95% 1,93 a 7,21) que en los pacientes del grupo placebo (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 0,7; IC 95% -2,01 a 3,36) (diferencia de medias 3,90; IC 95% 0,13 a 7,66; p 0,043).

**Calidad
baja**

En el ECA de Krupp 2011, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el déficit cognitivo medido con la escala SRT entre los grupos de comparación a las 24 semanas del tratamiento (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 en el grupo donepezilo 1,7; IC 95% -0,2 a 3,6; diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 en el grupo placebo 1,6; IC 95% -0,3 a 3,6).

En el ECA de Krupp 2004, se observó una tendencia hacia un mejor desarrollo en el test PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) entre los que recibieron donepezilo (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 5,3; DE 9,9) frente a placebo (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 0,8; DE 11,1) (diferencia de medias entre ambos grupos 4,49; IC 95% -0,58 a 9,56; p 0,082).

**Calidad
baja**

En el ECA de Krupp 2011, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el test PASAT entre los grupos de comparación a las 24 semanas del tratamiento (diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 en el grupo donepezilo 3,8; IC 95% 0,6 a 7,0; diferencia en la puntuación media entre la semana 0 y la semana 24 en el grupo placebo 3,5; IC 95% 0,4 a 6,6).

En el ECA de Krupp 2004, un mayor número de pacientes asignados al grupo donepezilo (65,7%) informaron de que su memoria había mejorado en comparación con pacientes que recibieron placebo (32,4%) (RR 2,03; IC 95% 1,18 a 3,49; p = 0,006).

**Calidad
baja**

En el ECA de Krupp 2011, no hubo diferencia estadísticamente significativa sobre cambios de la memoria (36,1% frente a 35,6%) o en cambios cognitivos (37,7% frente a 39,0%) reportados por el paciente.

Resumen de la evidencia

El tratamiento con donepezilo mostró resultados contradictorios en 2 ECA. Uno obtuvo mejoras en la escala SRT, en el test PASAT, así como en los cambios en la memoria reportados por el paciente en comparación con placebo³¹⁶. En cambio, en otro ECA posterior no se encontraron diferencias significativas a favor del donepezilo sobre el déficit cognitivo medido con la escala SRT ni con el test PASAT³¹⁷.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

La heterogeneidad observada en los resultados de los distintos estudios y su imprecisión (número muy bajo de eventos y tamaño de la muestra) condiciona que no se pueda tener seguridad en los resultados. El fármaco no mostró problemas importantes en cuanto a seguridad, ya que en los estudios analizados no se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la frecuencia de eventos adversos (todos ellos leves), excepto en la presencia de parasomnia y diarrea^{316,317}.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM, no se recomienda el uso de donepezilo para el tratamiento del déficit cognitivo.

6.6.2 Interferón beta

En la guía de consenso de la *German Multiple Sclerosis Society*¹⁸ se describen 2 ECA (Pliskin 1996, Fischer 2000), un estudio controlado no aleatorizado (Barak 2002) y un estudio de cohortes (Selby 1998), que evaluaron la eficacia del IFN beta en la disfunción cognitiva de los pacientes con EMRR.

El ECA de Pliskin aleatorizó 30 pacientes al grupo tratamiento (IFN beta-1b: 8,0 MUI o 1,6 MUI) o al grupo placebo y examinó el efecto del tratamiento en la evaluación neuropsicológica. Este estudio piloto mostró una mejoría significativa en la puntuación de la reproducción visual entre los 2 y los 4 años de tratamiento en pacientes que recibieron dosis altas de IFN beta-1b (8,0 MUI).

**Calidad
muy baja**

<p>El estudio de Fischer 2000, se trata de un análisis <i>post-hoc</i> de un ensayo que evaluó IFN beta-1a 30 mcg una vez por semana frente al placebo, para determinar la eficacia del tratamiento en la función cognitiva de pacientes con EM. De los 276 pacientes inicialmente aleatorizados en el ensayo, 166 completaron la batería neuropsicológica a los 2 años del tratamiento. El IFN beta-1a mostró un efecto significativo en la batería neuropsicológica con relación al aprendizaje y la memoria en comparación con el placebo. Se observó una tendencia favorable del IFN en relación con las habilidades visuales espaciales y con la resolución de problemas, aunque sin diferencias significativas en comparación con el placebo.</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>El estudio controlado no aleatorizado de Barak 2002, incluyó 23 pacientes a los que se administró IFN beta-1b 8 MUI sc a días alternos durante un año y otros 23 pacientes, en el grupo control. El estudio mostró efectos positivos del IFN en la concentración, el aprendizaje visual y el reconocimiento, aunque el test PASAT mostró mejorías significativas en ambos grupos.</p>	<p>Calidad muy baja</p>
<p>Un estudio de cohortes (Selby 1998) administró IFN beta-1b (no se mencionan dosis) a 94 pacientes, mientras que otros 73 estaban en lista de espera y otros 112 pertenecían al grupo control. Este estudio no mostró ningún efecto significativo del IFN-beta 1b en la memoria verbal.</p>	<p>Calidad muy baja</p>

Resumen de la evidencia

<p>En pacientes con EMRR y en tratamiento con IFN beta-1a 30 mcg 1 vez por semana, se observó un efecto significativo en la batería neuropsicológica con relación al aprendizaje y la memoria, a los 2 años de tratamiento¹⁸.</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>En los pacientes con EMRR, se observó una mejoría significativa en la puntuación de la reproducción visual entre los 2 y los 4 años de tratamiento con IFN beta-1b (8,0 MUI) en el estudio de Pliskin 1996, así como efectos positivos en la concentración, el aprendizaje visual y el reconocimiento en el estudio de Barak 2002, mientras que no pareció modificar el test PASAT o la memoria verbal¹⁸.</p>	<p>Calidad muy baja</p>

De la evidencia a la recomendación

Los estudios evaluados son, en líneas generales, de baja calidad. Se dispone de un ECA con alto riesgo de sesgo y un número muy bajo de eventos. Los otros ECA no describen apropiadamente las pérdidas. El resto de estudios incluidos no son ECA,

sino un estudio controlado no aleatorizado y un estudio de cohortes, por lo que son inicialmente de baja calidad¹⁸.

Ninguno de los estudios identificados evaluó los eventos adversos del IFN beta para el tratamiento del déficit cognitivo en pacientes con EM. Los estudios evaluados no proporcionan ninguna información sobre el balance beneficio/riesgo de esta intervención. Estos aspectos han sido descritos con detalle en la pregunta en la que se evalúa el efecto del IFN como tratamiento modificador de la EM.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de interferón beta para el tratamiento del déficit cognitivo.

6.6.3. Acetato de glatirámero

Dos trabajos han evaluado el efecto del AG en la función cognitiva, ambos relacionados con el estudio pivotal de AG^{318,319}. El primero se realizó en 248 pacientes con EMRR y discapacidad leve-moderada (EDSS $\leq 5,0$) que participaban en el ensayo aleatorizado. Realizaron un test (*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* [BRBNT]) basal a los 12 y a los 24 meses tras el inicio del tratamiento de 20 mg/día AG o placebo³¹⁹. Los test neuropsicológicos realizados examinaron 5 dominios: atención, procesamiento, memoria verbal y visoespacial y recuperación semántica.

En la evaluación basal los resultados de los test fueron similares en ambos grupos, con una puntuación media dentro de los rangos normales. En las 2 evaluaciones de seguimiento se observó una mejoría en el test en ambos brazos que era esperable debido al efecto de la práctica en el test. No se observaron diferencias entre los tratados con AG y el placebo al año y a los 2 años. La falta de deterioro cognitivo en el corto plazo de seguimiento considerado (2 años) limita la posibilidad de detectar un efecto derivado del AG.

**Calidad
baja**

Un subgrupo de 153 pacientes del estudio anterior (61%) fueron reevaluados a los 10 años de inclusión en el ensayo como parte de la fase abierta del ensayo inicial aleatorizado³²⁰.

Tras 10 años, se observó una reducción en la puntuación media de los test de atención y PASAT tanto en los pacientes del grupo tratamiento como del grupo placebo. Los demás test realizados no mostraron cambios. El z score del BRBNT mostró un descenso mayor de 0,5 DE en 19% de los pacientes, sin diferencias entre los del brazo AG o placebo.

**Calidad
muy baja**

Resumen de la evidencia

En los pacientes con EMRR, el AG no mostró un efecto en los test de la batería neuropsicológica breve, comparado con placebo a los 2 años de seguimiento ³¹⁹ .	Calidad baja
En los pacientes con EMRR, el AG no mostró un efecto en los test de la batería neuropsicológica breve, comparado con placebo a los 10 años de seguimiento ³²⁰ .	Calidad muy baja

De la evidencia a la recomendación

El efecto del AG en los pacientes con EM y deterioro cognitivo evaluado en un seguimiento a 2 años hay que interpretarlo con precaución. En este periodo no ha dado tiempo a los pacientes a deteriorarse cognitivamente (la mayoría de los pacientes de ambos brazos acaban el seguimiento con un buen resultado en los test, incluso más que al principio por «efecto práctica»)³¹⁹, por tanto, no se puede probar el verdadero efecto del fármaco para esta variable de resultado de interés³²⁰. La evaluación de los resultados a 10 años tiene una calidad muy baja debido a que se trata de una cohorte abierta de los pacientes incluidos en el anterior ensayo, con importantes pérdidas de seguimiento de los pacientes.

Ninguno de los estudios identificados evaluó los eventos adversos del AG para el tratamiento del déficit cognitivo en pacientes con EM. Los estudios evaluados no proporcionan ninguna información sobre el balance beneficio/riesgo de esta intervención. Estos aspectos han sido descritos con detalle en la pregunta en la que se evalúa el efecto del AG como tratamiento modificador de la EM.

Recomendaciones

Débil	En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de acetato de glatirámico para el tratamiento del déficit cognitivo
--------------	--

6.6.4. Rivastigmina

En una RS reciente, He Dian 2011, se analiza el tratamiento farmacológico para la afectación de la memoria en la EM³²⁴. De los 4 ECA incluidos, solo 1 (Shaygannejad 2008) analiza la rivastigmina³²¹.

Adicionalmente, se han identificado otros 2 estudios que evalúan el efecto de la rivastigmina en un contexto más experimental con pocos pacientes y tras una dosis única, por lo que se excluyeron^{322,323}.

En el ensayo de Shaygannejad se reclutaron 60 pacientes con diagnóstico de EM y afectación cognitiva. Se randomizaron a recibir un tratamiento de 12 semanas consistente en rivastigmina (1,5 mg diario que se aumentó a lo largo de 4 semanas hasta 3 mg 2 veces al día) o placebo. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la *Wechsler Memory Scale* (WMS) con una medición basal y otra tras 12 semanas de tratamiento.

Los resultados mostraron una mejoría leve, pero estadísticamente significativa, en la memoria para los 2 grupos, que posiblemente se debió al «efecto práctica». La puntuación media global de memoria del WMS al final del estudio no fue diferente entre ambos grupos (DM 0,4, CI 95% -2,0 a 2,8).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

La rivastigmina no ha demostrado tener un efecto en la mejora de la memoria según el WMS tras 12 semanas de tratamiento comparado con placebo³²¹.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

La evidencia proviene de un único ECA sin importantes limitaciones metodológicas, pero con un número reducido de pacientes que aporta imprecisión a los resultados³²¹. El estudio evaluó la rivastigmina en pacientes con EM, analizándose conjuntamente todos los subtipos (EMRR, EMPP, etc.).

La rivastigmina resultó ser un fármaco en general bien tolerado por los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes reportados fueron náuseas, dispepsia, anorexia, mareo, cefalea, etc. Aparecieron desde la primera dosis y remitieron después del primer mes de tratamiento³²¹.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM, NO se recomienda uso de rivastigmina para el tratamiento del déficit cognitivo.

6.6.5. Memantina

En la RS que analiza el tratamiento farmacológico para la afectación de la memoria en la EM, (He Dian 2011)³²⁴ solo se incluye 1 ECA (Lovera 2010) que analice la memantina en la función cognitiva en pacientes con EM y deterioro cognitivo.

El estudio comparó memantina (n = 54) (10 mg/2 veces al día -realizando un ajuste de dosis durante 4 semanas seguidas por 12 semanas a la dosis máxima tolerada-) con placebo (n = 65) durante un tratamiento de 16 semanas. Se incluyeron pacientes con diagnóstico definitivo de EM según los criterios de McDonald (EMRR, EMPP y EMSP) que presentaban al menos un deterioro subjetivo de la memoria y una puntuación en el test PASAT o en la CVLT_II (*California Verbal Learning Test-second edition*) de 0,5 DE por debajo de los valores normativos según edad y sexo. Un mes antes del inicio del estudio, todos los pacientes estaban estables neurológicamente y sin exacerbaciones de la EM.

Se observaron diferencias entre el grupo placebo y el grupo memantina en el test PASAT y en el *Long Delay Free Recall* (LDFR) del CVLT-II, pero no fueron estadísticamente significativas (DM entre final-basal: -0,0; IC 95% -3,3 a 3,4; p = 0,9; -0,6; IC 95% -2,0 a 0,8; p = 0,4, respectivamente).

Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias entre grupos en ninguna de las escalas del instrumento de calidad de vida relacionada con la salud *Short Form 36 Health Survey Questionnaire* (SF-36).

**Calidad
muy baja**

Resumen de la evidencia

El tratamiento con memantina no mostró una mejora en el trastorno de memoria según el test PASAT y la CVLT-II comparado con placebo³²⁴.

**Calidad
muy baja**

De la evidencia a la recomendación

El efecto beneficioso de la memantina sobre el trastorno de memoria en pacientes con EM no está demostrado. La evidencia proviene de un único ECA (Lovera 2010) que evaluó la memantina en pacientes con EM considerando conjuntamente todos los subtipos (EMRR, EMPP y EMSP). El ensayo evaluó un número muy reducido de pacientes y tuvo pérdidas importantes (no balanceadas por grupos)³²⁴.

La memantina se considera un fármaco seguro y bien tolerado, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (memantina vs placebo) en relación con la frecuencia de efectos adversos individuales (infección urinaria, fatiga, tos, somnolencia, ataxia, espasticidad, constipación, *rash*). No se informaron efectos adversos graves.

Recomendaciones

Fuerte

En pacientes con EM, NO se recomienda uso de memantina para el tratamiento del déficit cognitivo.

6.6.6. Rehabilitación cognitiva

Se han identificado 2 revisiones narrativas que evalúan diferentes intervenciones de rehabilitación (en áreas de la memoria, el aprendizaje verbal, la atención y la función ejecutiva) en personas con EM. Ambas revisiones narrativas incluyen diferentes tipos de diseños de estudios y no realizan metanálisis^{325,326}.

Se han considerado solo los ECA incluidos en las revisiones narrativas, identificándose inicialmente 6. Tres han sido excluidos por no ser aleatorizados y otro por evaluar una intervención no dirigida directamente al área cognitiva y medir su eficacia a partir de la depresión. Los 2 ECA finalmente considerados son Chiaravalloti 2005 y Solari 2004.

El ECA de Chiaravalloti 2005 evaluó la eficacia de la técnica de memorización de una historia comparado con un grupo control, el cual realizó ejercicios tradicionales de memoria durante las 4 semanas que duró la intervención. Evaluaron los cambios a través del test revisado de aprendizaje verbal de Hopkins (HVL-T-R), tanto al realizar el programa como 5 semanas después. Aunque los pacientes y la medición de los resultados estuvieron cegados, el terapeuta era el mismo para ambos grupos. El estudio incluyó 28 pacientes con EM y con déficit del aprendizaje documentado.

Los resultados mostraron que la técnica no mejoró la habilidad del aprendizaje en comparación con el control de manera inmediata (OR 2,4; IC 95% 0,52 a 10,99), ni a largo plazo (3,07; DE 5,8 frente a 0,57; DE 4,2, respectivamente). Un análisis de subgrupos de acuerdo con el nivel de déficit cognitivo; mostró una mejora de la memoria en el 88% de los pacientes con déficit moderado-grave frente a un 17% de los pacientes con déficit leve ($p < 0,05$).

**Calidad
baja**

El ECA de Solari 2004 evaluó la eficacia de un programa de entrenamiento de la atención y la memoria en comparación con un grupo control que recibió reentrenamiento viso motor y viso constructivo. El programa se realizó por ordenador durante 8 semanas y se evaluó su eficacia tras 8 semanas de finalizar el programa. El estudio fue doble ciego, e incluyó 82 pacientes (77 finalizaron el tratamiento) con EM y déficit de la atención o la memoria confirmada con una batería neuropsicológica. Evaluaron los cambios a través de la batería breve de pruebas neuropsicológicas repetibles (BRBNT) que entre otras pruebas incluye el PASAT.

Los resultados mostraron que el programa de entrenamiento no incrementó significativamente las puntuaciones en al menos 2 de las 5 pruebas de la batería de manera inmediata (OR 1,07; IC 95% 0,44 a 2,64) ni a las 8 semanas (OR 0,77; IC 95% 0,31 a 1,88). Solo se observaron diferencias en el cambio de la puntuación de la prueba de generación de palabras para ambos periodos ($p = 0,035$ y $p = 0,016$). No se observaron diferencias entre los grupos respecto a la puntuación basal del PASAT tanto a las 8 como a las 16 semanas.

**Calidad
moderada**

Resumen de la evidencia

Las técnicas de entrenamiento rehabilitador cognitivo evaluadas no mejoraran las escalas neuropsicológicas respecto a un grupo control en los ECA de Chiaravalloti 2005 y Solari 2004. Un subanálisis mostró que los pacientes con un déficit cognitivo moderado o grave podrían beneficiarse de la intervención en comparación con pacientes leves^{325,326}.

Calidad
moderada/
baja

De la evidencia a la recomendación

Los factores que limitan la evidencia están referidos al diseño en uno de los estudios y a los resultados imprecisos en ambos estudios. Aunque no se han considerado los riesgos de las intervenciones de rehabilitación cognitiva en los estudios evaluados, no hay evidencia suficiente respecto a sus beneficios en el área cognitiva^{325,326}.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten déficit cognitivo, se recomienda valorar la realización de rehabilitación cognitiva.

6.7. Disfunción vesical

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran la disfunción vesical?

La disfunción vesical se debe fundamentalmente a hiperreflexia del detrusor o a disinergia del esfínter del detrusor y en ocasiones las 2 alteraciones se dan de forma conjunta. La hiperreflexia del detrusor condiciona que se desencadene la micción con pequeños volúmenes de orina ocasionando micciones frecuentes (polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria). En la disinergia del detrusor, hay una dificultad para iniciar o mantener la micción con retención urinaria, importantes volúmenes posmiccionales y riesgo aumentado de infecciones.

El manejo de la disfunción vesical se basa en la combinación de tratamiento farmacológico con tratamiento rehabilitador adaptado a la problemática que presente el paciente.

√

Es conveniente valorar el tipo de disfunción vesical que presentan los pacientes con EM para realizar las intervenciones pertinentes.

6.7.1. Oxibutinina

La RS de Nicholas 2009 analiza la eficacia, tolerancia y seguridad de fármacos anticolinérgicos en el tratamiento de los síntomas urinarios en pacientes con EM³²⁷. En esa revisión se incluyen 2 ECA que analizan la oxibutinina, uno de diseño paralelo que la compara con propantelina (Gajewski 1986) y otro de diseño cruzado comparando con atropina intravesical (Fader 2007). No incluyen ningún ECA que compare esos fármacos frente a placebo.

El ECA de Gajewski 1986, con 34 pacientes, comparó oxibutinina durante 6-8 semanas (19 pacientes) frente a propantelina (15 pacientes).

El ECA de Fader 2007, con 64 pacientes, comparó oxibutinina oral durante 2 semanas frente a atropina intravesical durante 2 semanas.

En relación con el efecto sobre los síntomas urinarios, se calcularon las diferencias de medias entre oxibutinina y propantelina para las siguientes variables, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas:

- Frecuencia: diferencia media diaria 0,7 (IC 95% 0,17 a 1,23; $p = 0,01$).
- Nicturia: diferencia media diaria 0,4 (IC 95% -0,16 a 0,96; $p = 0,16$).
- Episodios de urgencia: diferencia media diaria 0,3 (IC 95% -0,15 a 0,75; $p = 0,19$).
- Episodios de incontinencia: diferencia media diaria 0,5 (IC 95% -0,06 a 1,06; $p = 0,08$).

El ECA de diseño cruzado no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los periodos en tratamiento con oxibutinina o con atropina intravesical para ninguna medida de resultado:

- Capacidad de la vejiga: periodo con oxibutinina cambio medio +55,5; DE 67,2 ml; periodo con atropina cambio medio +79,6; DE 89,6 ml; diferencia de medias 24,1 (IC 95% -0,4 a 49,7).
- Cambio en la frecuencia urinaria media: periodo con oxibutinina 1,2; DE 1,8; con atropina -1,6; DE 2,0; diferencia media del cambio - 0,4 (IC 95% -0,9 a 0,2).
- Cambio en el número medio de episodios de incontinencia: periodo con oxibutinina -0,9; DE 1,6; con atropina -0,9; DE 1,7; diferencia de medias 0 (IC 95% -0,3 a 0,3).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

No hay estudios que comparen la eficacia y la seguridad de la oxibutinina frente al placebo. Comparando oxibutinina frente a propantelina u oxibutinina frente a atropina intravesical, no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos en relación con la nicturia, las situaciones de urgencia o de incontinencia, y sí una menor frecuencia de micción para tratados con oxibutinina³²⁷.

**Calidad
baja**

De la evidencia a la recomendación

No hay estudios que comparen la eficacia y la seguridad de la oxibutinina frente al placebo. La evidencia proviene de 2 ECA en los que se compara oxibutinina con otros fármacos³²⁷.

Recomendaciones

Débil

En pacientes con EM que presenten disfunción vesical, se recomienda el tratamiento con oxibutinina.

6.7.2. Tolterodina

En la RS de Nicholas 2009 que analiza la eficacia, la tolerancia y la seguridad de fármacos anticolinérgicos en el tratamiento de los síntomas urinarios en pacientes con EM, no se incluye ningún ECA que analice el efecto de tolterodina en pacientes con EM y disfunción vesical³²⁷. No se ha encontrado ningún ECA publicado con posterioridad.

De las guías identificadas, la GPC del Reino Unido¹⁹ y la guía de consenso alemana sobre tratamiento sintomático en la EM¹⁸, incluyen la tolterodina entre los tratamientos sintomáticos de la disfunción vesical.

Resumen de la evidencia

No se dispone de evidencia.

-

De la evidencia a la recomendación

No se dispone de evidencia sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con tolterodina para la disfunción vesical en pacientes con EM.

Recomendaciones



En pacientes con EM que presenten disfunción vesical, se recomienda valorar el tratamiento con tolterodina.

6.7.3. Desmopresina

Una revisión narrativa analiza la eficacia, la tolerancia y la seguridad de la desmopresina en el tratamiento de los síntomas urinarios en pacientes con EM³²⁹. La revisión incluye 5 ECA, todos ellos de diseño cruzado y doble ciego, que comparan desmopresina frente a placebo. En conjunto participaron 196 pacientes, pero solo analizaron datos de 98 pacientes. Ninguno de los estudios incluidos utilizaba entre las medidas de resultados ni la escala de Barthel ni la *Functional Independence Measure* (FIM).

Respecto al efecto sobre los síntomas urinarios, señalan diferencias estadísticamente significativas en varias medidas de resultado:

- El número medio de micciones en las 6 horas fue analizado en 3 ECA, y los 3 encuentran que la frecuencia era menor en el periodo de tratamiento con desmopresina, siendo la diferencia media entre los grupos de entre 0,5 y 0,7 veces durante el día y de 0,5 a 1,0 por la noche. El tamaño del efecto calculado por metanálisis sería de una diferencia de 0,6 micciones a las 6 horas (rango 0,50 a 0,67; datos de 3 ECA) que consideran como efecto moderado, y de 0,77 micciones durante la noche (rango 0,66 a 0,88, datos de 2 ECA) efecto que consideran como moderado.
- El volumen de orina en las 6-8 horas (ml) fue analizado en 3 ECA, siendo el efecto combinado estimado de 0,83 (rango 0,71 a 0,95), efecto que consideran como grande.
- El volumen de orina a las 24 horas (ml) fue analizado en 2 ECA, siendo el efecto combinado estimado de 0,20 (rango 0,11 a 0,29), efecto que consideran como pequeño.
- Los niveles medios de sodio fueron evaluados en 4 ECA (174 pacientes) y no encuentran diferencias entre periodos con desmopresina y placebo.

Calidad
baja

Resumen de la evidencia

La desmopresina parecía tener un efecto moderado en la disminución de la frecuencia media de micciones diurnas y nocturnas, y mayor en la disminución del volumen de orina a las 6 horas³²⁹.

Calidad
baja

De la evidencia a la recomendación

Los ECA evaluados son de diseño cruzado y presentan muchas pérdidas de pacientes para el análisis (solo 98 de los 196 pacientes)³²⁹.

En los periodos en tratamiento con desmopresina, comparados con los periodos con placebo, las ventajas conseguidas son moderadas y poco relevantes para los pacientes, con la excepción de la disminución en la frecuencia de micciones nocturnas. El efecto secundario potencialmente más relevante es la hiponatremia, que aunque en los pacientes participantes en los ECA se manifestaba por síntomas leves, se desconoce cuáles serían en tratamientos a medio y largo plazo y en grupos más amplios de pacientes. El rango de pacientes que tuvieron retención de fluidos o síntomas relacionados con ella variaba entre el 0% y el 8%. El dolor de cabeza se reportó entre el 3% y 4% de los pacientes³²⁹.

Recomendaciones

Débil	En pacientes con EM que presenten disfunción vesical y nicturia, se recomienda el tratamiento con desmopresina.
--------------	---

6.7.4. Tratamiento rehabilitador

Varios ECA, Prasad 2003, Lucio 2010, McClurg 2006, McClurg 2008, han evaluado intervenciones rehabilitadoras en comparación con otros tratamientos rehabilitadores o tratamientos simulados³³⁰⁻³³³. No se localizaron comparaciones que incluyeran tratamientos farmacológicos.

El estudio de Prasad aleatorizó 28 mujeres a presión abdominal frente a vibración mediante un equipo portátil de vibración percutánea frente a no tratamiento en pacientes con EM y síntomas urinarios y residuo posmiccional menor de 100 ml.

No se observaron diferencias en la frecuencia de la nicturia o episodios de incontinencia (Prasad 2003). Usando la vibración suprapúbica el residuo posmiccional se redujo de forma significativa comparado con el no tratamiento ($p = 0,002$). No hubo reducción significativa ni en la frecuencia de la micción ni en los episodios de incontinencia.

**Calidad
baja**

El estudio de Lucio aleatorizó 27 mujeres con EM y disfunción del tracto urinario inferior a entrenamiento muscular del suelo pélvico frente a tratamiento simulado.

No se observaron diferencias relevantes en síntomas de almacenamiento ni llenado frente al tratamiento simulado.

**Calidad
muy baja**

El estudio de McClurg 2006 aleatorizó 30 mujeres con EM y disfunción vesical a 1 de los siguientes grupos:

- entrenamiento del suelo pélvico y consejo;
- entrenamiento del suelo pélvico y consejo más electromiografía;
- entrenamiento del suelo pélvico y consejo más electromiografía, más estimulación neuromuscular eléctrica.

El pequeño tamaño muestral y las diferencias relevantes entre las características basales de los 3 grupos hacen que las potenciales inferencias y la calidad sean muy bajas.

Finalmente, el estudio de McClurg 2008 aleatorizó 74 pacientes a 1 de los 2 grupos:

- entrenamiento muscular del suelo pélvico, *feed-back* electromiográfico y estimulación eléctrica neuromuscular en forma de placebo;
- entrenamiento muscular del suelo pélvico, *biofeed-back* electromiográfico y estimulación eléctrica neuromuscular activa.

La adición de la estimulación eléctrica neuromuscular no mostró a las 24 semanas diferencias en el número de episodios de incontinencia en 24 horas. Las diferencias en otras variables no fueron clínicamente relevantes.

**Calidad
baja**

Una RS (Eustice 2008) sobre el vaciamiento motivado concluyó que existe evidencia insuficiente para llegar a conclusiones firmes para la práctica. Fue indicativa, aunque no concluyente, la evidencia de beneficio a corto plazo del vaciamiento motivado³³⁴. Por otro lado, en relación con el entrenamiento de la vejiga para la incontinencia en adultos, otra RS (Wallace 2008) concluyó que no hay suficientes estudios rigurosos y llegó a la conclusión de que se necesita más investigación³³⁵.

Otra RS (Berghmans 2000) previa sobre los tratamientos conservadores en incontinencia urinaria de urgencia concluyó que, a pesar de que la mayoría de los estudios muestran resultados positivos a favor de estas terapias, es necesaria más investigación para evaluar su verdadero efecto³³⁶.

Resumen de la evidencia

Se han valorado 4 estudios sobre terapias rehabilitadoras en el tratamiento de la disfunción vesical en pacientes con EM. Las terapias evaluadas han sido la presión abdominal, el entrenamiento muscular del suelo pélvico y la estimulación eléctrica neuromuscular activa. La evidencia disponible fue muy escasa y de calidad baja a muy baja. Los estudios evaluados no mostraron diferencias clínicamente relevantes de estas intervenciones, tanto para las comparaciones directas como para las comparaciones con terapias simuladas³³⁰⁻³³³.

**Calidad
baja/muy
baja**

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia para los estudios de terapias de rehabilitación en el tratamiento de la disfunción vesical en pacientes con EM es baja o muy baja. Esto es debido a que los estudios disponibles presentan importantes limitaciones en cuanto al riesgo de sesgo y a la precisión. Es imposible evaluar la heterogeneidad, pues para la mayoría no hay más de un estudio disponible. El riesgo de sesgo es difícil de valorar³³⁰⁻³³³. Los estudios de estas terapias en otras patologías son también de calidad baja y las conclusiones de las revisiones consideran que son necesarios más estudios para conocer la eficacia real de estas intervenciones³³⁴⁻³³⁶.

La experiencia en la práctica clínica sugiere que los pacientes valoran positivamente la rehabilitación de la disfunción vesical y la consideran un punto importante en su proceso rehabilitador. La disfunción vesical se considera un síntoma oculto, a veces poco comentado por parte del paciente por su aspecto más íntimo, que abordado por parte de un profesional especializado que le aporte confianza y seguridad, puede minimizar el impacto que representa para el paciente.

Recomendaciones



En pacientes con EM que presenten disfunción vesical, se recomienda valorar la utilización de la rehabilitación del suelo pélvico.

6.7.5. Cateterismo vesical intermitente

No se han localizado ningún ECA ni estudio observacional que evalúen el efecto del cateterismo intermitente en pacientes con EM. No obstante, en una revisión narrativa³³⁷ y guía de consenso del Reino Unido³³⁸ se contempla esta maniobra como parte del manejo adecuado de la disfunción vesical. Adicionalmente, se ha considerado una guía de la Academia Europea de Urología sobre manejo de la vejiga neurógena no específica de pacientes con EM³³⁹.

En pacientes con vejiga hiperactiva y un volumen posmiccional significativo, es importante el vaciado vesical, ya que el tratamiento enfocado a reducir la hiperactividad del detrusor no es efectivo en presencia de volumen residual.

La guía de consenso del Reino Unido consideró el cateterismo intermitente una maniobra de gran importancia en el manejo de la vejiga neurogénica en pacientes con EM, pese a no haber evidencia que lo sustente. Parece improbable que se desarrollen en el futuro estudios controlados con placebo para probar su eficacia. En caso de objetivar, mediante catéter o ecografía, un volumen miccional residual aumentado (más de 100 ml) se debe considerar el cateterismo intermitente³³⁸.

Hay que tener en cuenta que en pacientes con cierta discapacidad, pérdida de agilidad en las manos o disfunción cognitiva, la técnica de cateterismo intermitente puede resultar difícil. En estos casos se puede considerar un catéter a largo plazo (suprapúbico o uretral)³³⁷.

La guía europea para el manejo de la vejiga neurógena coincide en considerar el cateterismo intermitente como la técnica más adecuada para el manejo de la vejiga neurógena con residuo posmiccional acumulado, en caso de hipo o hiperactividad del detrusor de la vejiga. El uso de catéteres asépticos junto con una adecuada educación del paciente reduce el riesgo de infección del tracto urinario. Se aconseja que el volumen de orina en el momento de realizar la técnica sea inferior a 400 ml³³⁹.

Resumen de la evidencia

No se han identificado estudios que evalúen la eficacia/efectividad del cateterismo intermitente en pacientes con EM. No obstante, las guías y documentos de consenso de disfunción vesical en pacientes con EM y en pacientes con vejiga neurógena de cualquier origen, consideran esta técnica como la más adecuada en caso de vejiga hipo o hiperactiva con residuo posmiccional importante³³⁷⁻³³⁹.

De la evidencia a la recomendación

No hay estudios que evalúen la eficacia del cateterismo intermitente específicamente en pacientes con EM. Los potenciales riesgos del cateterismo intermitente son la posibilidad de infecciones del tracto urinario por contaminación del catéter, que se añade al riesgo inherente de infecciones en los pacientes con disfunción vesical; y los microtraumatismos³³⁷⁻³³⁹.

Algunos pacientes se benefician del cateterismo intermitente y lo prefieren al uso de fármacos. No obstante, muchos de ellos desconocen este tratamiento porque no es suficientemente conocido en nuestro contexto.

Recomendaciones

✓	A los pacientes con EM que presenten disfunción vesical con volumen residual aumentado, se recomienda valorar la posibilidad de realizar cateterismo vesical intermitente.
✓	Los pacientes candidatos a cateterismo vesical intermitente deben recibir una adecuada formación en la técnica.

6.8. Calidad de vida relacionada con la salud

- En pacientes con EM, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinar mejora la calidad de vida relacionada con la salud?

La rehabilitación es un proceso enfocado a mejorar el desarrollo de actividades permitiendo así una mayor participación social y reduciendo el estrés y el malestar de los pacientes y sus cuidadores. Dada la gran variedad de síntomas que se pueden presentar en un paciente con EM, el proceso rehabilitador multidisciplinar es clave para lograr la máxima capacidad funcional y calidad de vida del paciente en cada momento evolutivo de la enfermedad.

6.8.1. Tratamiento rehabilitador multidisciplinar

Se ha evaluado la eficacia del tratamiento rehabilitador multidisciplinar en adultos con EM explorando distintos enfoques como el lugar o la intensidad de la intervención en una RS reciente (Khan 2007)³⁴⁰. Incluyó 10 ECA (954 pacientes) que evaluaban el tratamiento rehabilitador multidisciplinar con distintos comparadores:

- Tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización frente a lista de espera o tratamiento rehabilitador multidisciplinar de baja intensidad (3 ECA; 217 pacientes) (Freeman 1997, Craig 2003, Storr 2010).
- Tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización o ambulatoria frente a lista de espera (1 ECA; 101 pacientes) (Khan 2008).
- Tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización frente a ambulatoria (1 ECA; 84 pacientes) (Francabandera 1988). No se incluyen sus resultados debido a que utiliza variables de interés (*Incapacity Status Scale [ISS]*, *Hours of home assistance required-self-care*), consideradas variables «no importantes» para la toma de decisiones del grupo de trabajo de la presente guía.
- Tratamiento rehabilitador multidisciplinar en el domicilio frente a basado en el hospital (1 ECA; 201 pacientes) (Pozzilli 2002).
- Tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio frente a un control sin tratamiento rehabilitador multidisciplinar (4 ECA; 351 pacientes) (Patti 2002, Patti 2003, Stuijbergen 2003, Guagenti-Tax 2000).

No se ha identificado ningún estudio adicional en la actualización de la búsqueda de la literatura.

A continuación se describen los estudios y los resultados de las variables de interés separando por tipo de comparador, ya que la heterogeneidad entre los estudios no permitió resumir los resultados de manera cuantitativa (metanálisis).

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización frente a lista de espera o tratamiento rehabilitador multidisciplinar de baja intensidad (3 ECA; 217 pacientes):

- Un ECA en paralelo incluyó 70 pacientes, mostró eficacia del tratamiento rehabilitador multidisciplinar a nivel hospitalario en los niveles de actividad, medido con el FIM que se expresó en una medida de cambio (ECA paralelo; 70 pacientes; medida del efecto [*effect size*, ES] tratamiento rehabilitador multidisciplinar 0,21; media 3,9; IC 95% 1,76 a 6,12; ES control -0,16; media -2,97; IC 95% -1,18 a -4,76; $p < 0,001$). Para los niveles de participación, medido como cambio en el *London Handicap Scale* (LHS) (ES tratamiento rehabilitador multidisciplinar 0,23; media 2,76; IC 95% -0,44 a 5,96; ES control -0,27; media -2,71; IC 95% -5,73 a 0,29; $p < 0,01$), no así en discapacidad medida con la EDSS (resultados no reportados por la RS; $p > 0,05$) (Freeman 1997).
- Otro ECA que incluyó 41 pacientes encontró eficacia del tratamiento rehabilitador multidisciplinar a nivel hospitalario en los niveles de actividad medido con el *Barthel Index* (BI) (resultados cuantitativos no reportados por la RS; $p < 0,02$) y no en la calidad de vida relacionada con la salud medida con el SF-36 (resultados cuantitativos no reportados en la RS; $p > 0,05$) (Craig 2003).
- Un último ECA en paralelo que incluyó 106 pacientes no mostró resultados significativos para *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS) ni para EDSS (resultados cuantitativos no reportados en la RS; $p > 0,05$) (Storr 2010).

Calidad
baja

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar a nivel hospitalario o ambulatorio frente a lista de espera (1 ECA; 101 pacientes):

- Un ECA que incluyó 101 pacientes, mostró que el tratamiento rehabilitador multidisciplinar era eficaz para nivel de actividad medido como proporción de pacientes con deterioro en el FIM (FIM RM 16,7%; FIM control 58,7%; $p < 0,001$). No hubo resultados significativos para participación medido con la *Multiple Sclerosis Impact Scale 29* (MSIS-29) o con el *General Health Questionnaire scaled 28* (GHQ-28) (Khan 2008).

Calidad
moderada

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar domiciliario frente a hospitalario (1 ECA; 201 pacientes):

- Un ECA que incluyó 201 pacientes encontró que el tratamiento rehabilitador multidisciplinar realizado en el domicilio era más eficaz que el cuidado rutinario del hospital en términos de calidad de vida relacionada con la salud medido con el SF-36 (resultados cuantitativos no reportados en la RS; $p < 0,0001$), no habiendo diferencias para la EDSS y el FIM (Pozzilli 2002).

Calidad
moderada

Tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio comparada con un control sin tratamiento rehabilitador multidisciplinar (4 ECA; 351 pacientes):

- Un ECA con 111 pacientes mostró que el tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio era efectivo para la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el SF-36 (resultados cuantitativos de diferencia entre grupos no reportada; $p < 0,001$), pero no para la discapacidad medida con la EDSS (Patti 2002).
- Otra publicación de un ECA con 111 pacientes mostró ser eficaz en el FIM expresado en cambio (tratamiento rehabilitador multidisciplinar ES 10,2; DS 11,8; control ES 0,0; DS 0,7; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en la EDSS (Patti 2003).
- Un ECA con 121 pacientes también mostró que el tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio era superior al control en términos de calidad de vida relacionada con la salud medida con el SF-36, concretamente en las dimensiones de salud mental y dolor corporal (resultados cuantitativos no reportados por la RS; $p < 0,001$) (Stuifbergen 2003).
- Finalmente un ECA que incluyó 73 pacientes encontró superioridad del tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio comparado con el control para la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud medida con el SF-36 en las dimensiones de función social y rol físico (resultados cuantitativos no reportados por la RS; $p < 0,004$). No hubo diferencias en cuanto a la puntuación del EDSS (Guagenti-Tax 2000).

**Calidad
baja**

Resumen de la evidencia

El tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización, en comparación con la ausencia de rehabilitación, mejoró las actividades de la vida diaria (AVD) medido con FIM y BI. También mejoró los niveles de participación medidos con el LHS. Sin embargo, no se observaron diferencias en los índices de discapacidad medida con la escala EDSS y calidad de vida relacionada con la salud medida con MSIS y SF-36³⁴⁰.

**Calidad
baja**

El tratamiento rehabilitador multidisciplinar en régimen de hospitalización o ambulatoria en comparación con la ausencia de rehabilitación, mejoró las actividades de la vida diaria medido con FIM, pero no la calidad de vida relacionada con la salud medida con MSIS-29 y GHQ-28³⁴⁰.

**Calidad
moderada**

<p>El tratamiento rehabilitador multidisciplinar basado en el domicilio en comparación con la asistencia de rutina, mostró ser efectivo en la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud medida con el SF-36, aunque no en las actividades de la vida diaria y en los niveles de discapacidad³⁴⁰.</p>	<p>Calidad moderada</p>
<p>El tratamiento rehabilitador multidisciplinar ambulatorio en comparación con la ausencia de rehabilitación, mejoró la calidad de vida relacionada con la salud medida con el SF-36 y las actividades de la vida diaria medida con el FIM, pero no los niveles de discapacidad medida con la EDSS³⁴⁰.</p>	<p>Calidad Baja</p>

De la evidencia a la recomendación

Se ha disminuido la calidad de la evidencia en los estudios analizados debido a limitaciones importantes en el diseño (problemas con el proceso de aleatorización, ocultación de la asignación del tratamiento, enmascaramiento del personal encargado de las mediciones y pérdidas de seguimiento) e imprecisión de los resultados³⁴⁰.

Se dispone de evidencia limitada y contradictoria sobre la eficacia del tratamiento rehabilitador multidisciplinar para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EM y no hay información sobre la seguridad (ninguno de los estudios identificados en la RS evaluó los eventos adversos del tratamiento rehabilitador multidisciplinar). Los ECA que incluyen esta variable no muestran evidencia consistente respecto al coste-efectividad a largo plazo del tratamiento rehabilitador multidisciplinar en pacientes con EM.

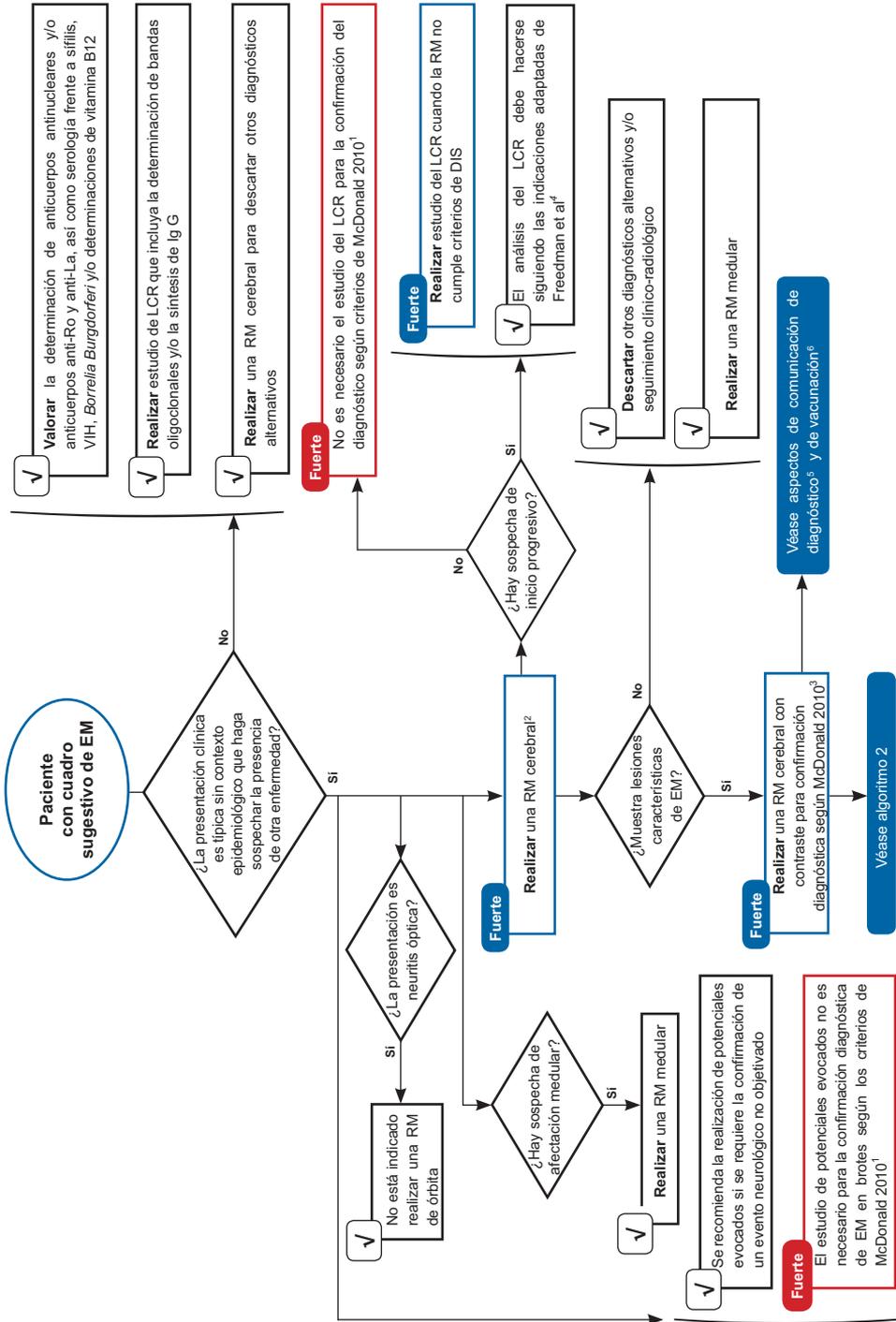
Recomendaciones

<p>Débil</p>	<p>En pacientes con EM, se recomienda realizar tratamiento rehabilitador multidisciplinar adecuado al momento evolutivo, ya que puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.</p>
---------------------	--

Algoritmos

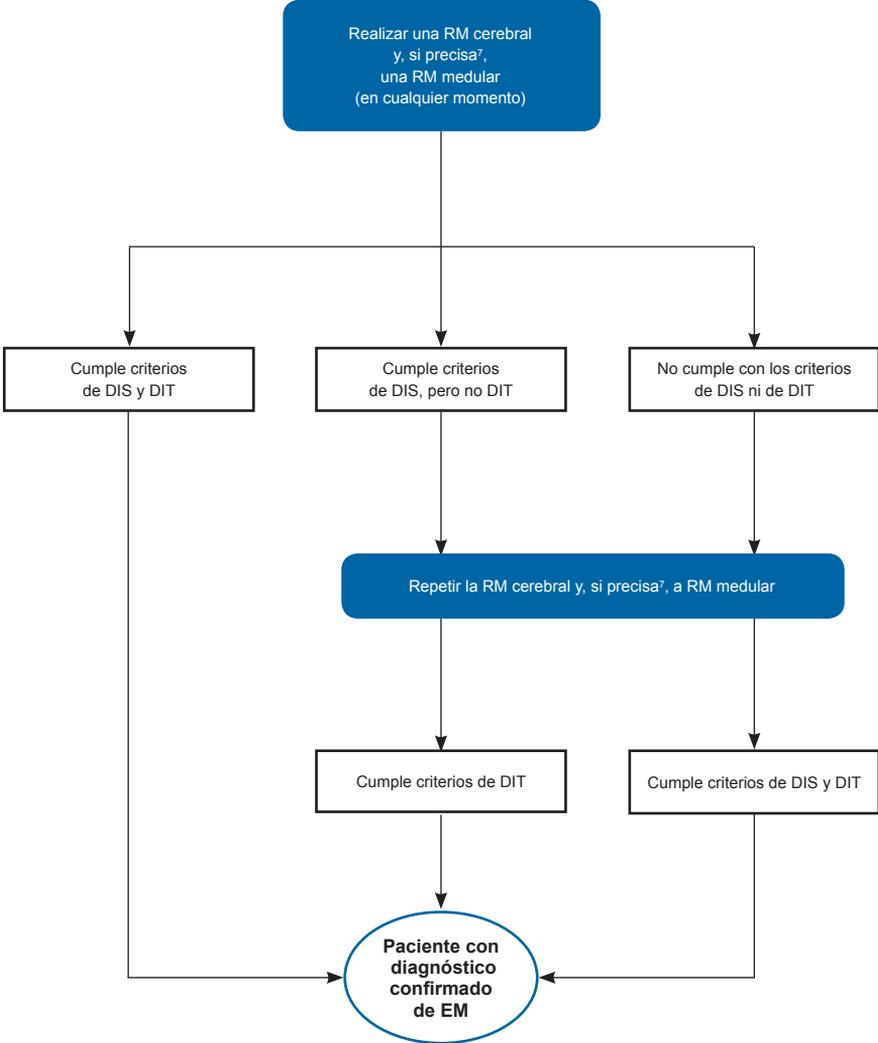
7. Estrategias diagnósticas y terapéuticas sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple

Algoritmo 1: Abordaje diagnóstico en pacientes con un cuadro sugestivo de EM



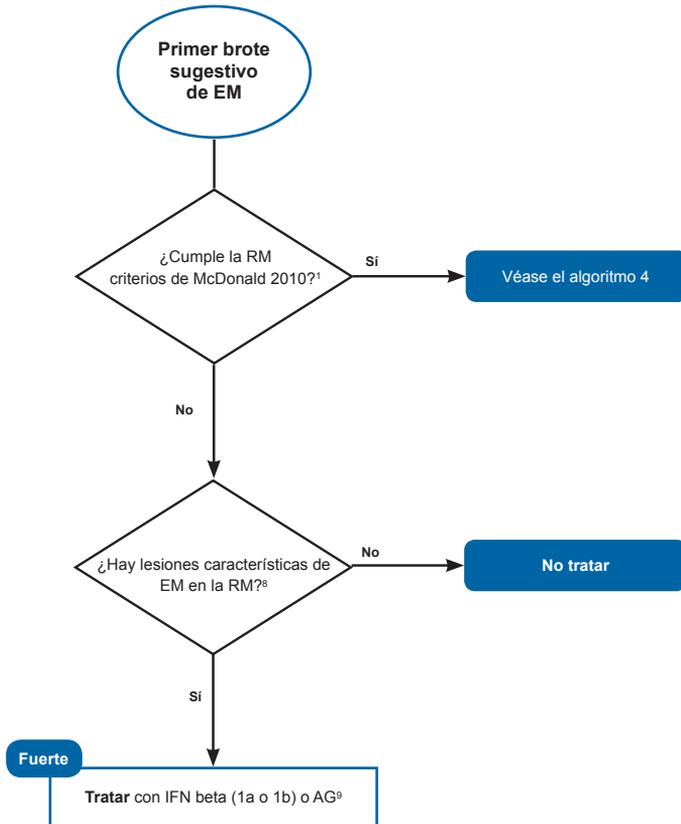
DIS: Diseminación en el espacio. EM: Esclerosis múltiple; Ig G: Inmunoglobulina G; LCR: Líquido cefalorraquídeo; RM: Resonancia magnética; VIH: Virus inmunodeficiencia humana.

Algoritmo 2: Diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010 (adaptado de Montalban et al. 2010)



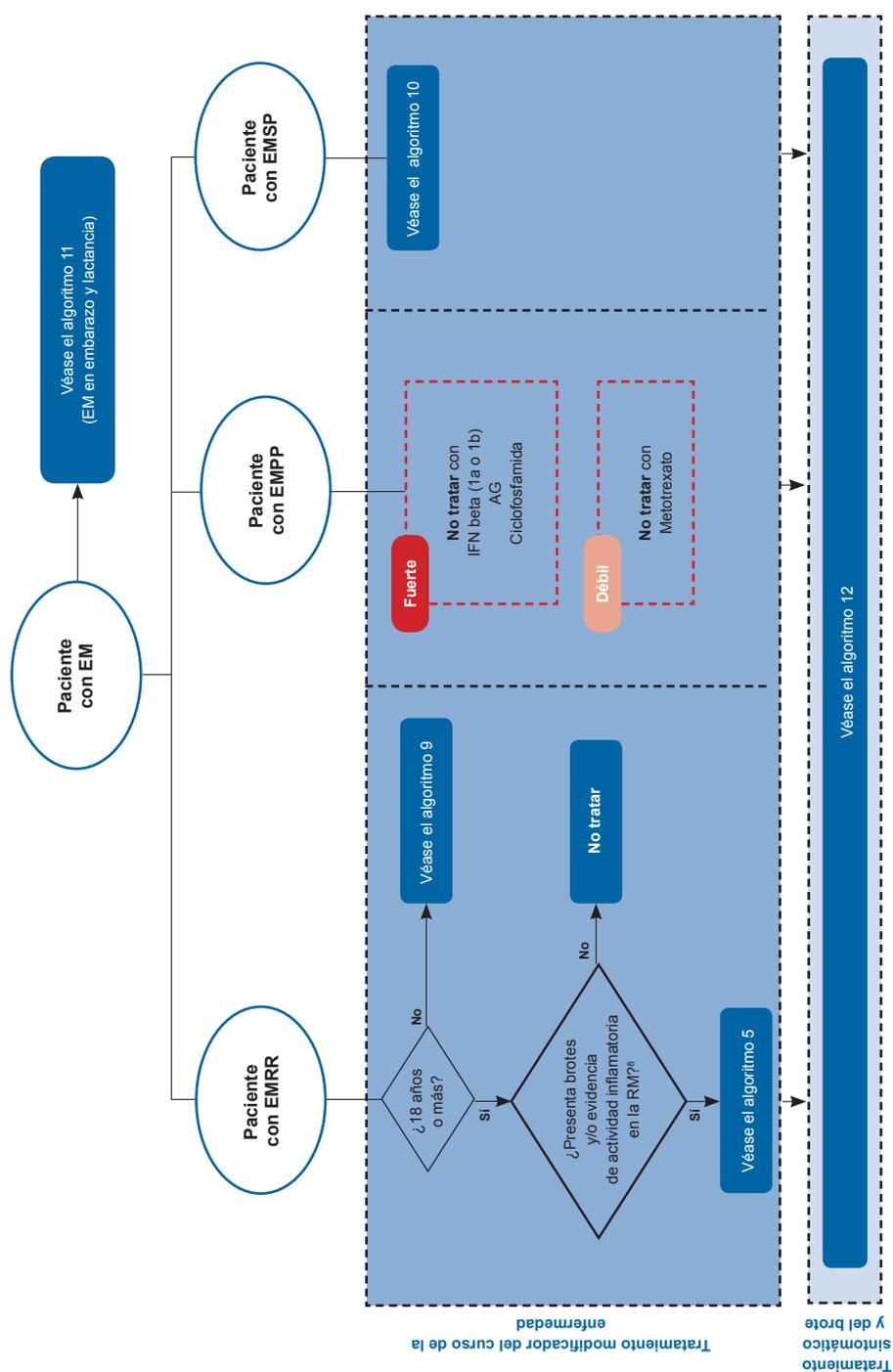
DIS: Diseminación en el espacio; DIT: Diseminación en el tiempo; EM: Esclerosis múltiple; RM: Resonancia magnética.

Algoritmo 3: Tratamiento primer brote sugestivo de EM



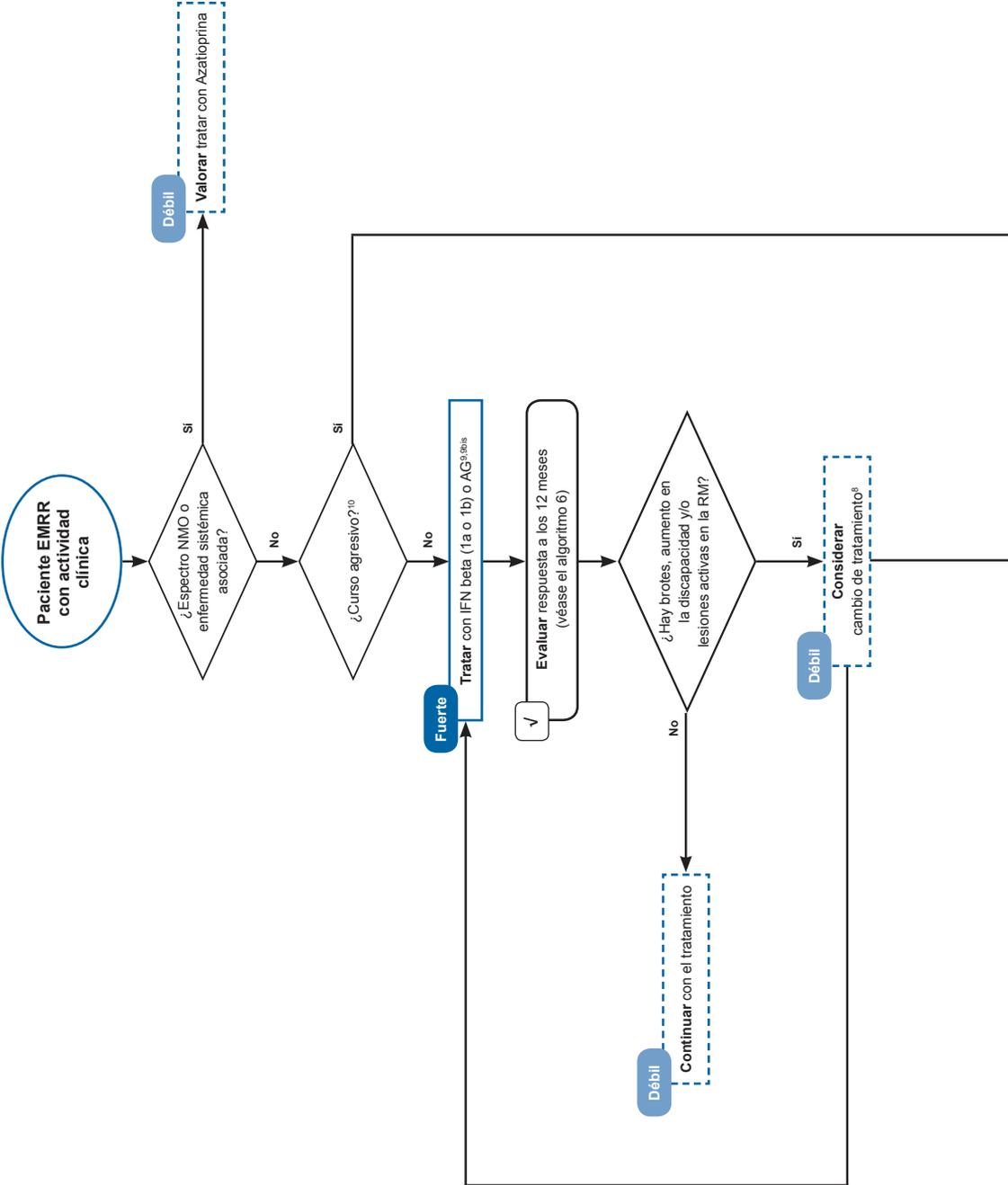
AG: Acetato de glatirámico; EM: Esclerosis múltiple; IFN: Interferón beta; RM: Resonancia magnética.

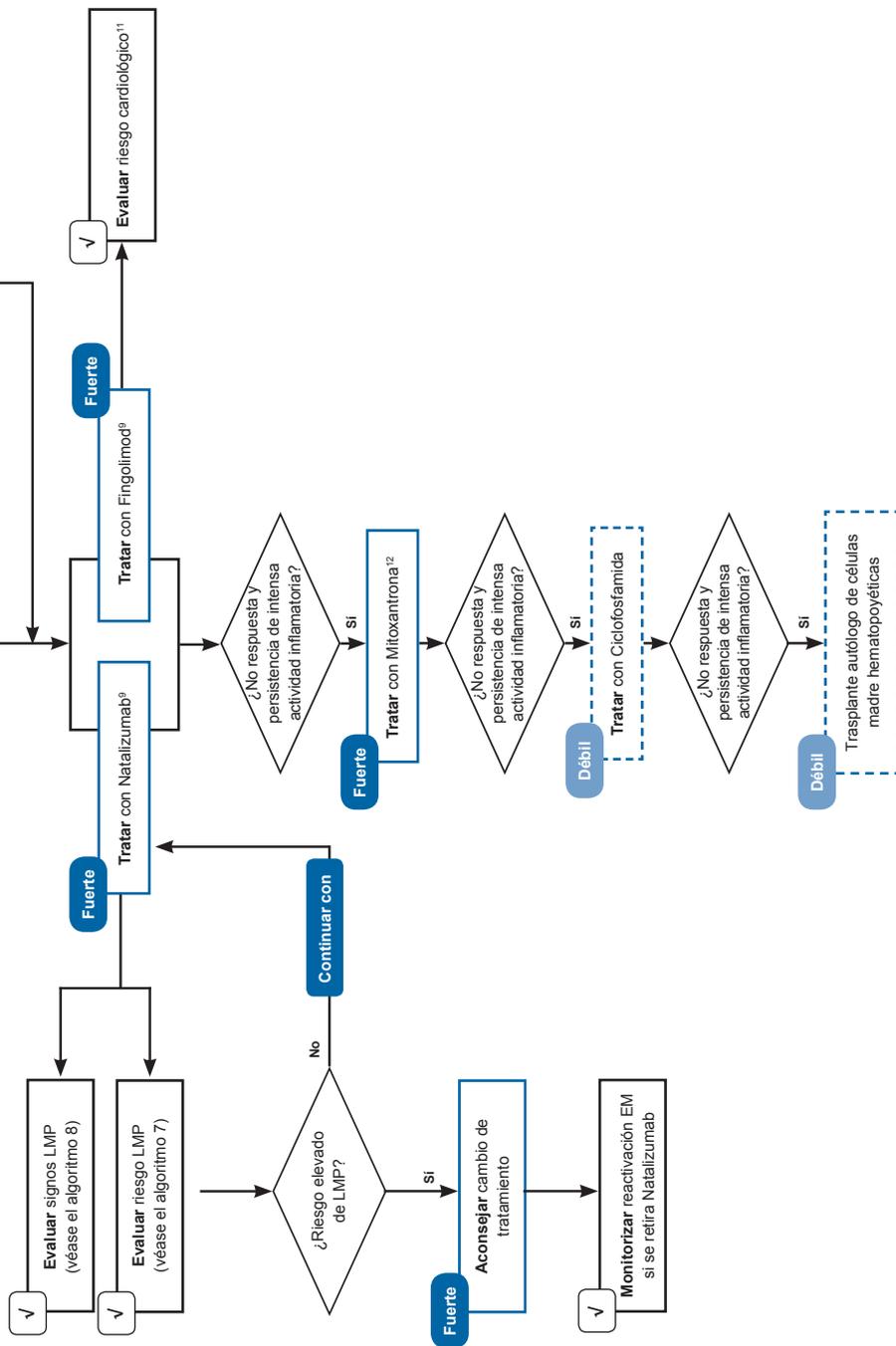
Algoritmo 4: Tratamiento en pacientes con EM confirmada



AG: Acetato de glatirámero; EM: Esclerosis múltiple; EMPP: Esclerosis múltiple primariamente progresiva; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; EMSP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva; IFN: Interferón beta; RM: Resonancia magnética.

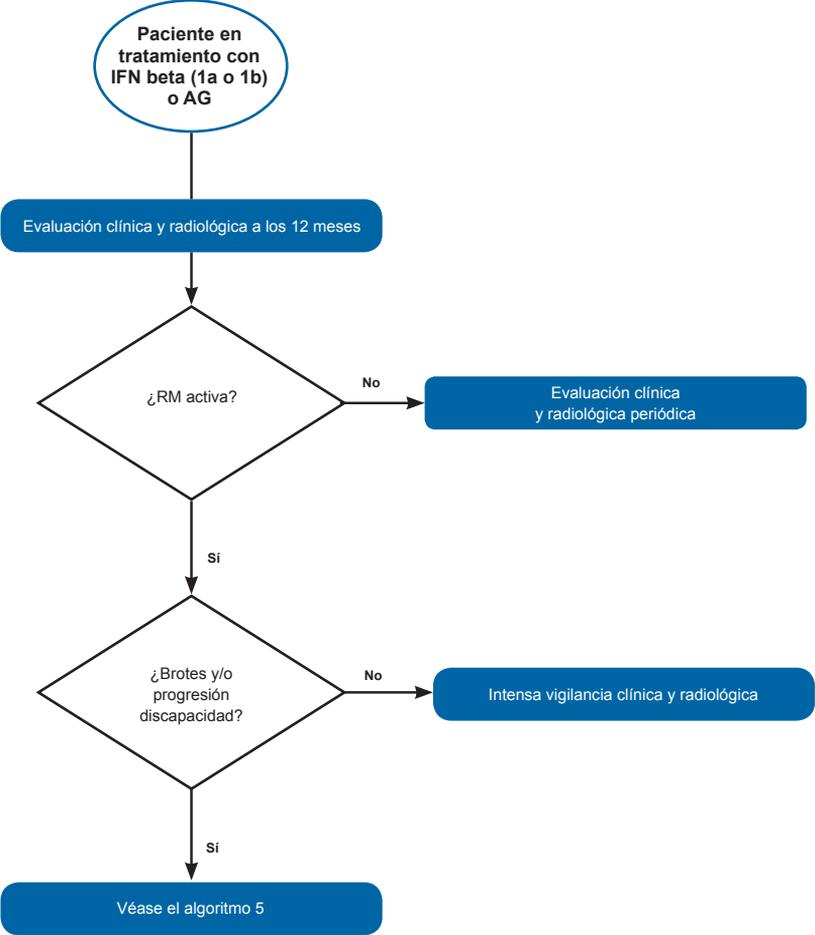
Algoritmo 5: Tratamiento modificador del curso de la enfermedad en pacientes adultos con EMRR





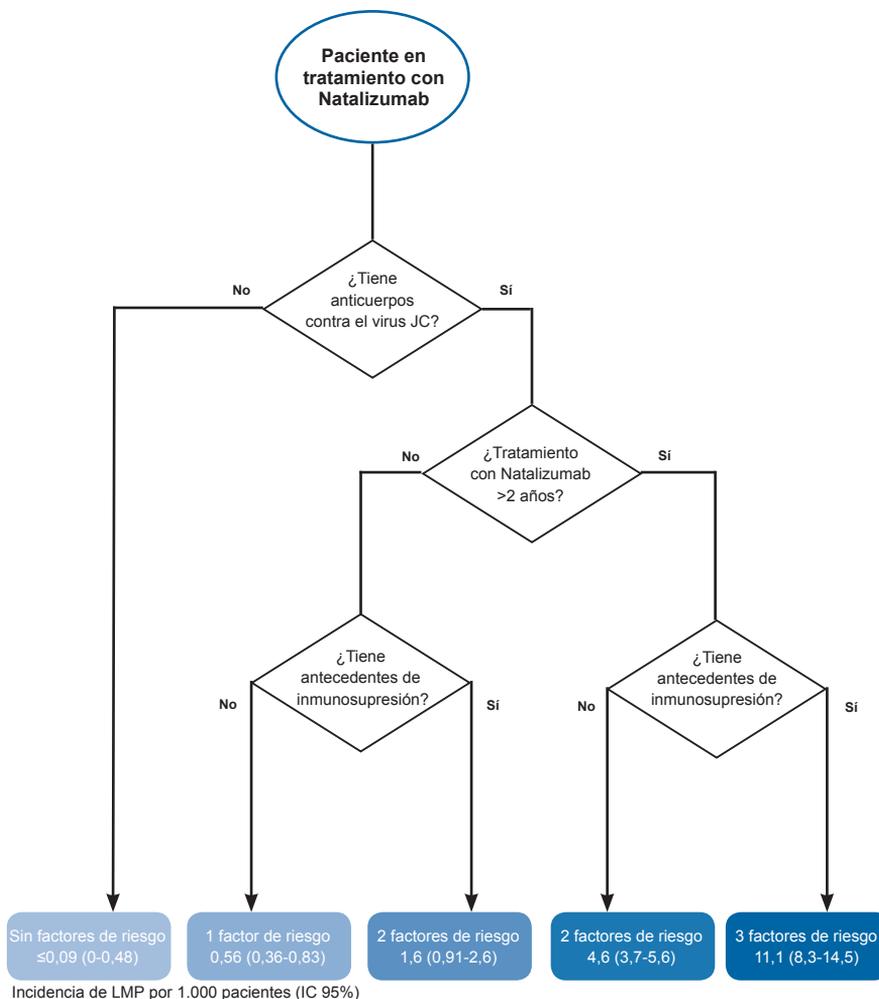
AG: Acetato de glatiámero; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; IFN: Interferón beta; LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; NMO: Neuromielitis óptica; RM: Resonancia magnética.

Algoritmo 6: Evaluación de la respuesta al tratamiento con IFN beta (1a o 1b) o AG en EMRR (adaptado de Río et al. 2009)



AG: Acetato de glatirámico; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; IFN: Interferón beta; RM: Resonancia magnética.

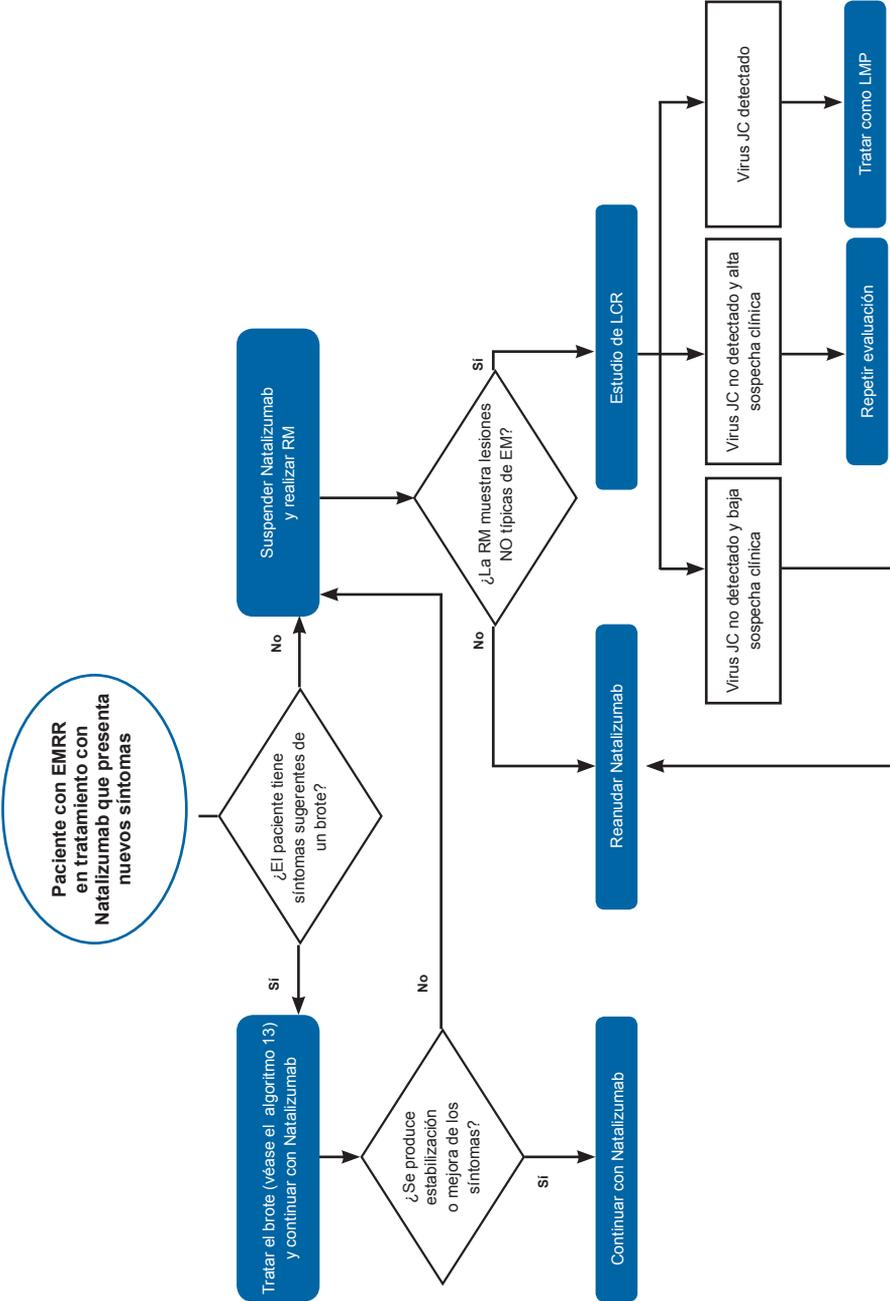
Algoritmo 7: Incidencia aproximada de LMP, estratificada según factores de riesgo (adaptado de Bloomgren G et al. 2012)



Se muestran las estimaciones de la incidencia del LMP estratificadas según factores de riesgo conocidos: presencia de anticuerpos contra el virus JC, tratamiento con Natalizumab de más de dos años de duración y antecedentes de tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con los tres factores de riesgo constituyen el subgrupo de mayor riesgo.

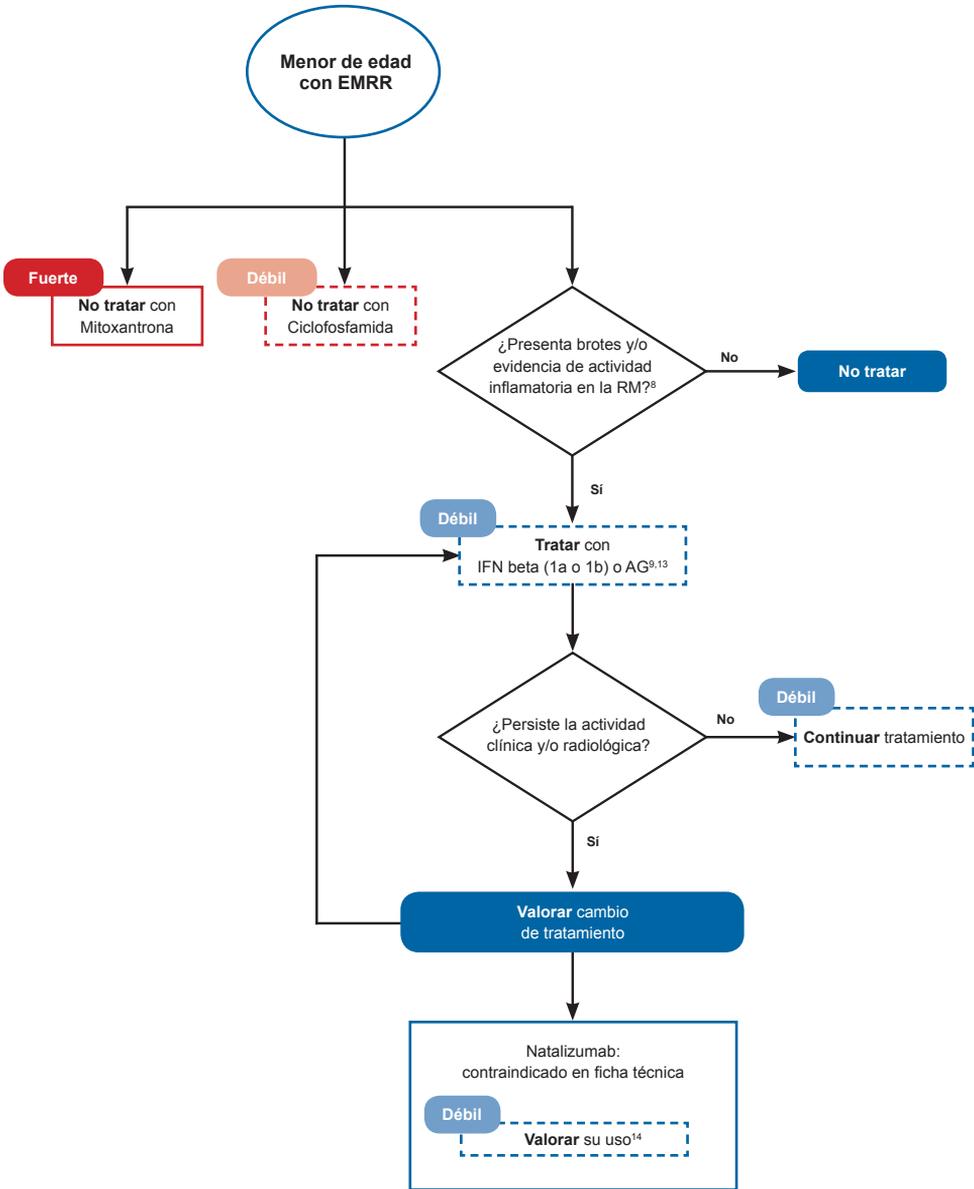
LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; Virus JC: Virus John Cunningham.

Algoritmo 8: Evaluación para la identificación de signos de desarrollo de LMP en pacientes con EMRR en tratamiento con Natalizumab (adaptado de Fernández O et al. 2011)



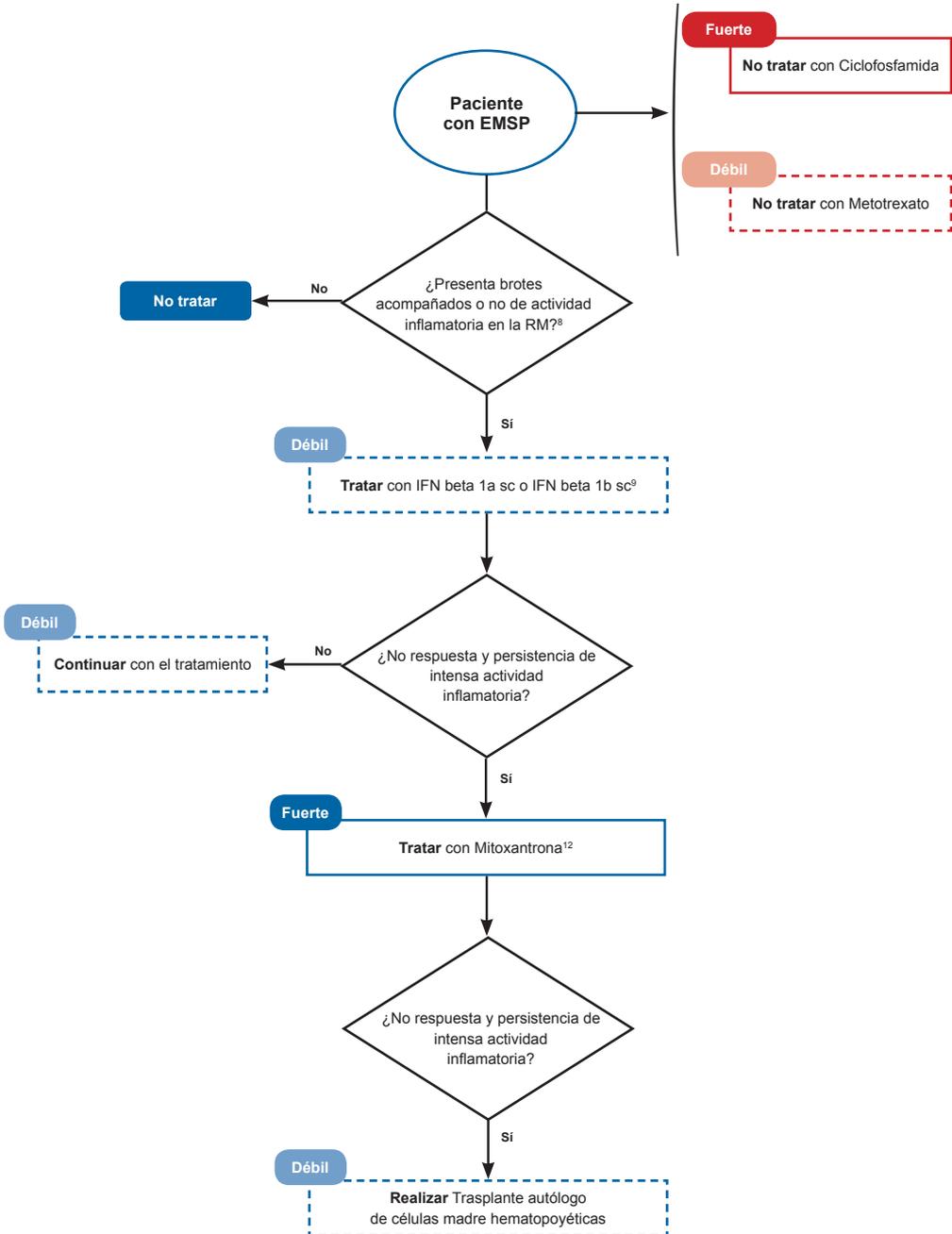
EM: Esclerosis múltiple; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; LCR: Líquido cefalorraquídeo; LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; RM: Resonancia magnética. Virus JC: Virus John Cunningham.

Algoritmo 9: Tratamiento modificador del curso de la enfermedad en menores de edad con EMRR



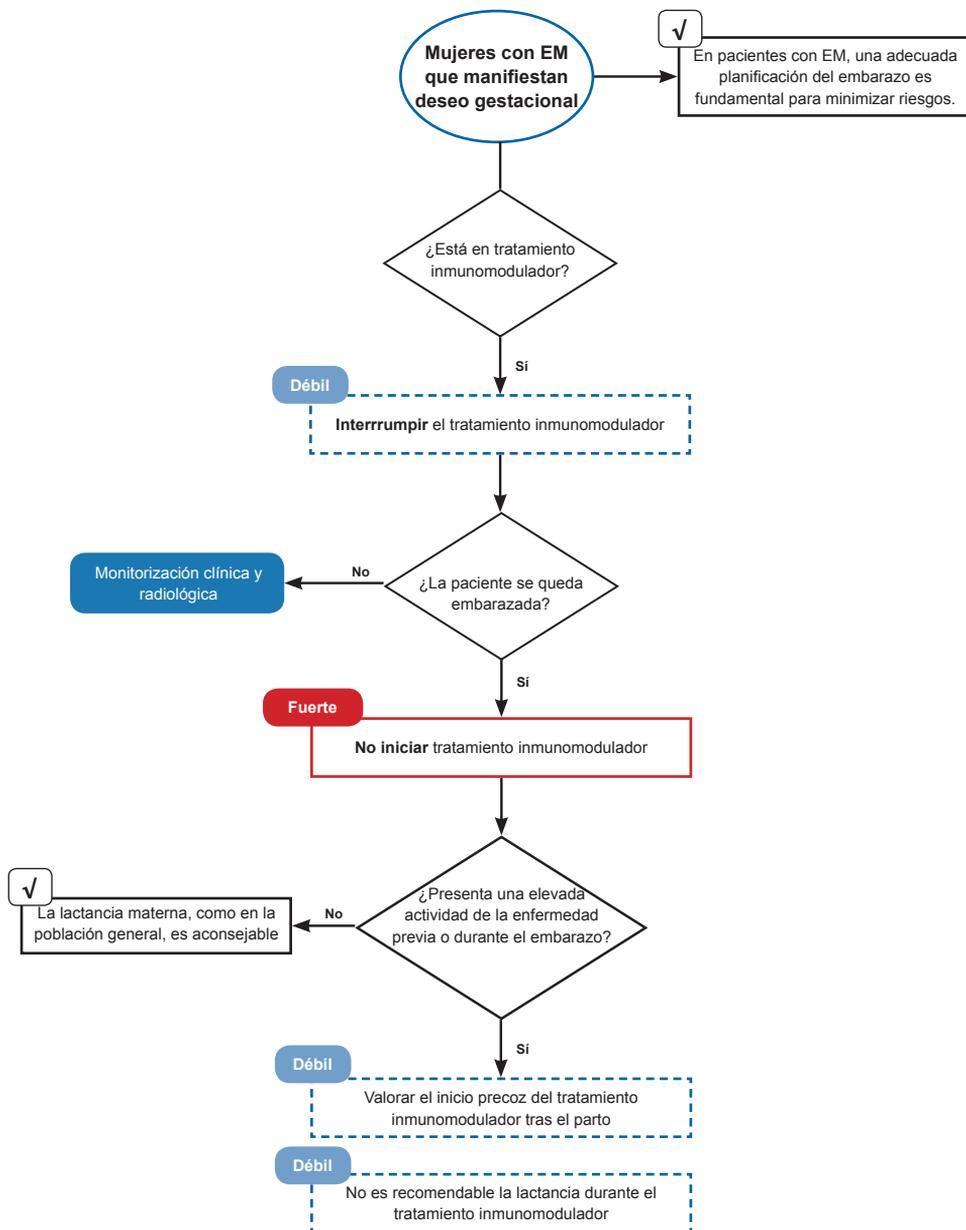
AG: Acetato de glatirámeneo; EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente; IFN: Interferón; RM: Resonancia magnética.

Algoritmo 10: Tratamiento modificador del curso de la enfermedad en pacientes adultos con EMSP



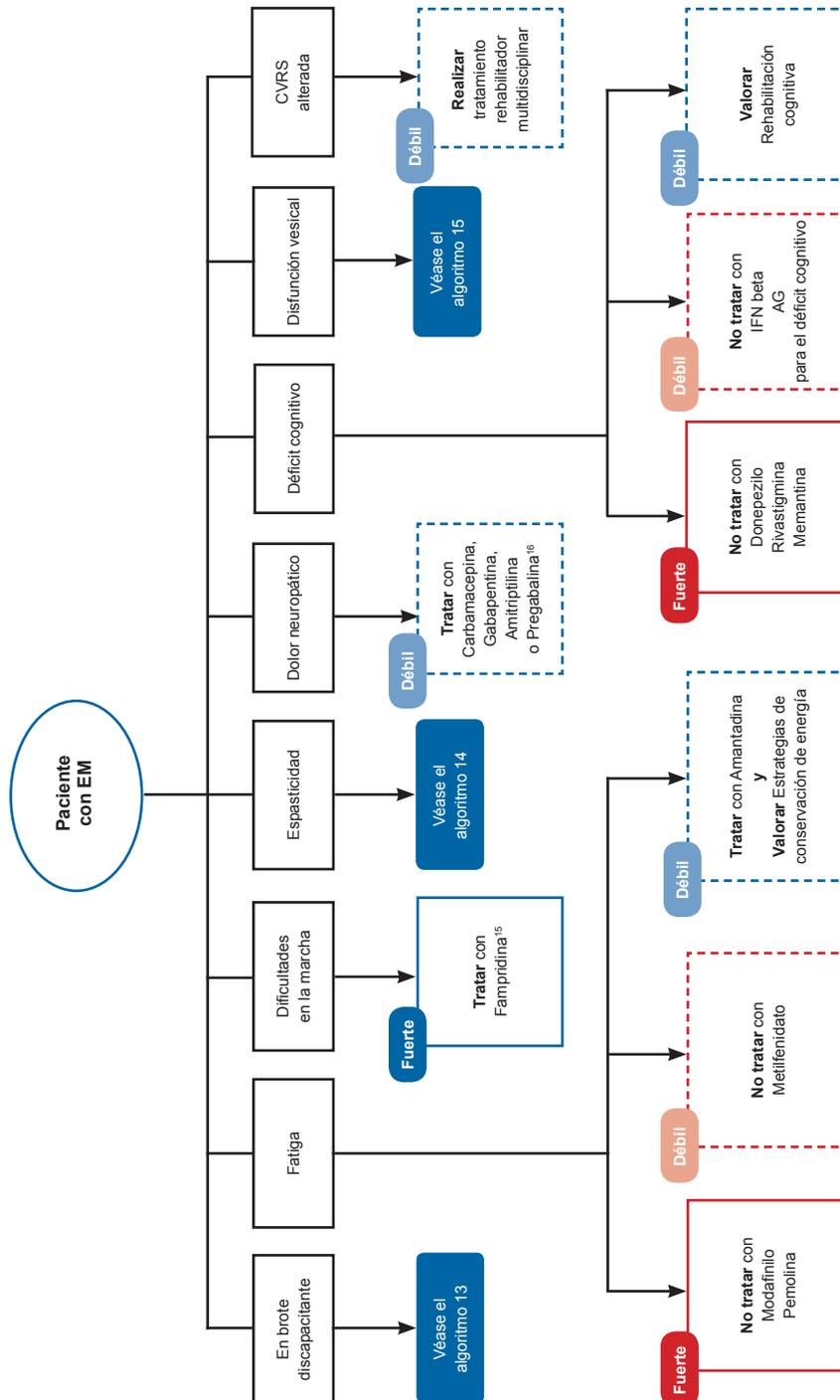
EMSP: Esclerosis múltiple secundariamente progresiva; IFN: Interferón beta; RM: Resonancia magnética; sc: subcutáneo.

Algoritmo 11: Tratamiento en el embarazo y lactancia en pacientes con EM



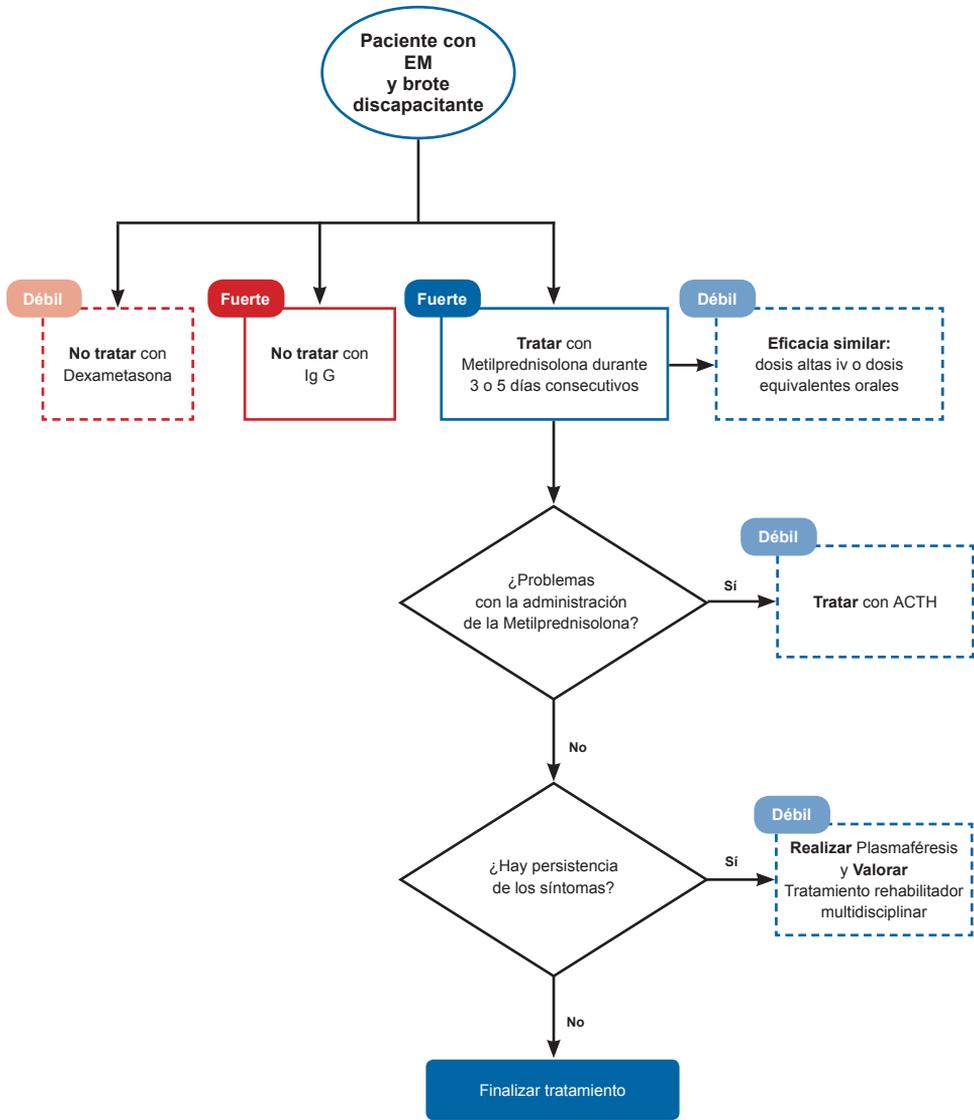
EM: Esclerosis múltiple.

Algoritmo 12: Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador en pacientes con EM



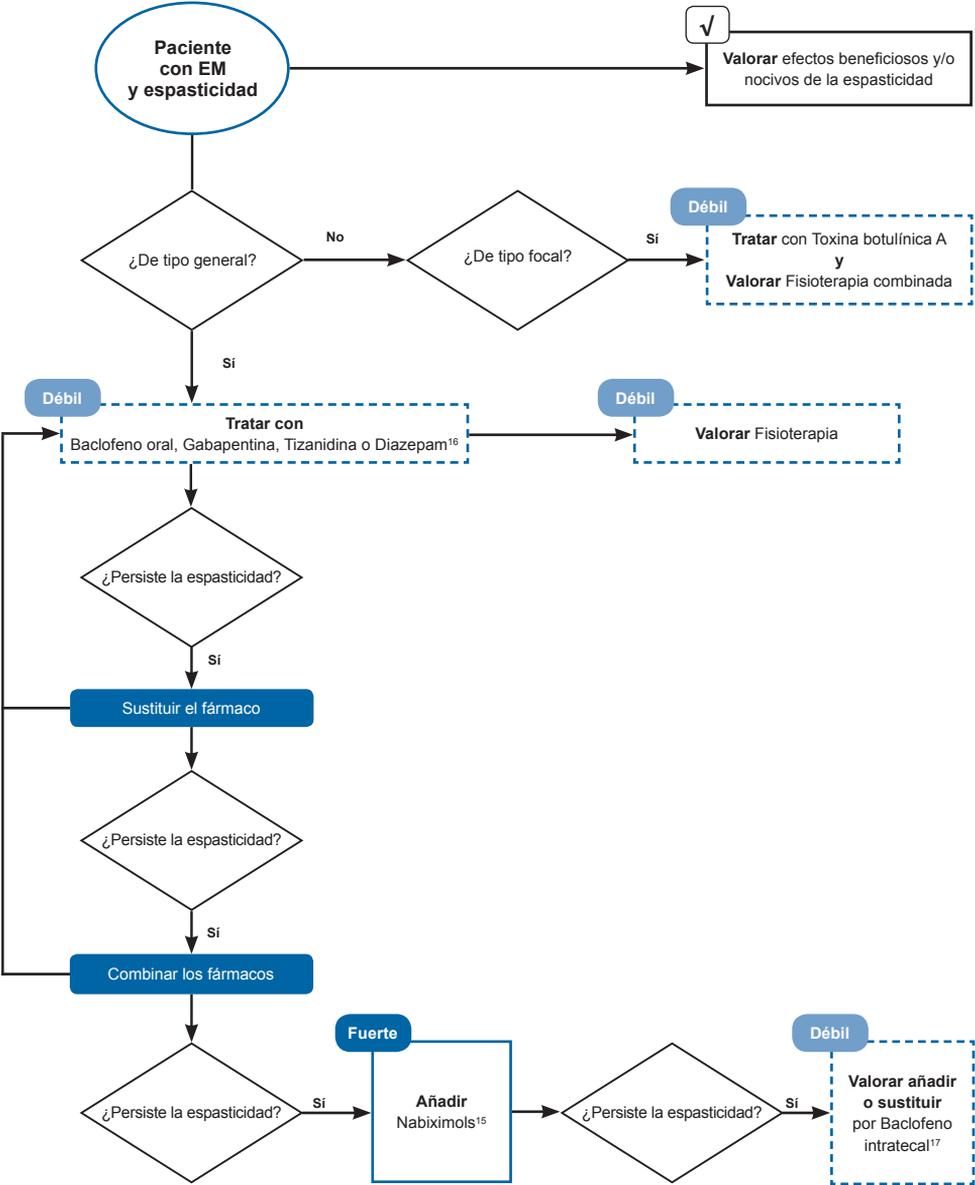
AG: Acetato de glatirámero; CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; EM: Esclerosis múltiple; IFN: Interferón beta.

Algoritmo 13: Tratamiento del brote discapacitante en pacientes con EM



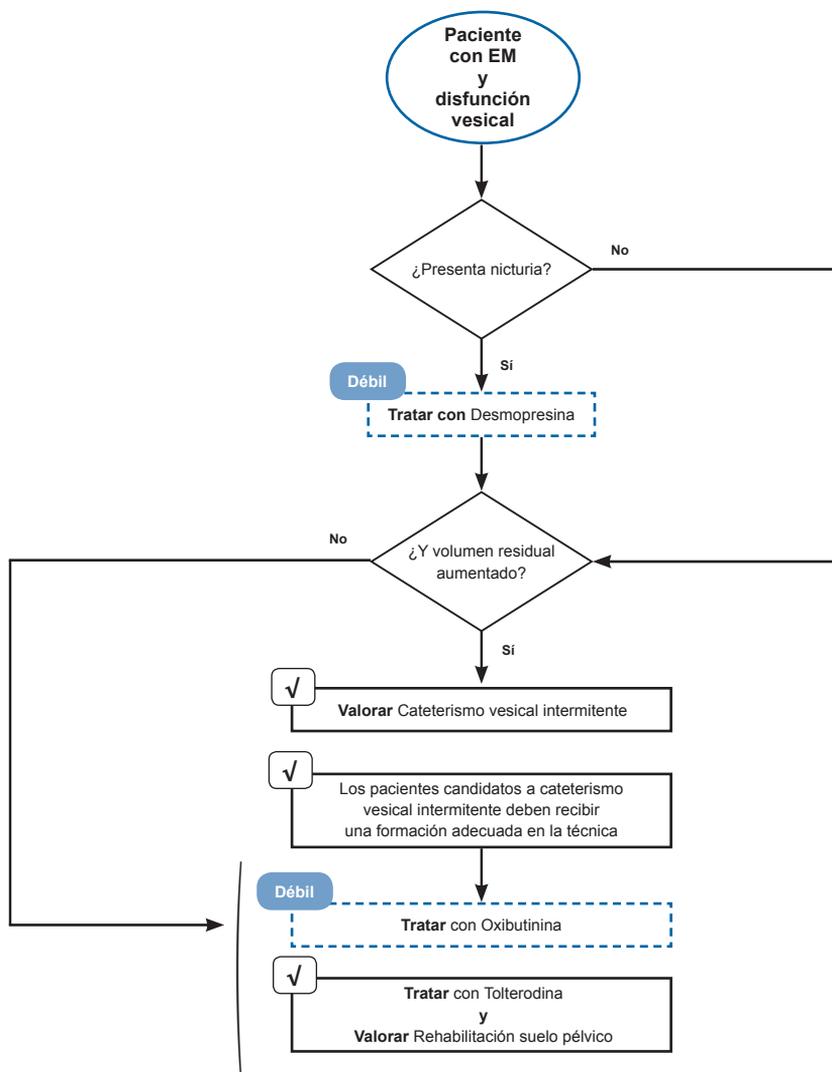
ACTH: Hormona adrenocorticotropa; EM: Esclerosis múltiple; Ig G: Inmunoglobulina tipo G.

Algoritmo 14: Tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM



EM: Esclerosis múltiple.

Algoritmo 15: Tratamiento de la disfunción vesical en pacientes con EM



EM: Esclerosis múltiple.

ANOTACIONES DE LOS ALGORITMOS

Definiciones

Primer brote sugestivo de EM: síntomas reportados por el paciente o signos objetivados mediante exploración sugestivos de un evento desmielinizante agudo del SNC, presente o pasado, de al menos 24 horas de duración en ausencia de fiebre o infección (Polman et al Ann Neurol 2011)²⁸.

Formas clínicas en EM (Reingold and Lubin Neurology 1996)³⁴¹:

EMRR: presencia de brotes con recuperación completa o con alguna secuela o déficit en el periodo de recuperación. Los periodos entre brotes se caracterizan por una ausencia de aumento de discapacidad/progresión.

EMPP: aumento de la discapacidad/progresión desde el inicio con estabilidad transitoria y mejoras ocasionales.

EMSP: curso inicial en forma de EMRR seguido de progresión con o sin brotes asociados, estabilización y mejoras ocasionales.

(1) Tabla 1. Criterios de McDonald 2010 (adaptado de Polman et al Ann Neurol 2011)²⁸:

Presentación clínica	Datos adicionales requeridos para confirmar el diagnóstico
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un brote en el pasado.	Ninguno.
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en el espacio demostrada por RM o presencia de un nuevo brote en una topografía distinta.
Un brote; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones.	Diseminación en el tiempo demostrada por RM o un nuevo brote.
Un brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en el espacio o un nuevo brote en topografía distinta y diseminación en el tiempo demostrada por RM o un nuevo brote.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EMPP	Cumplir 2 de los 3 criterios de diagnóstico de EMPP.

Criterios radiológicos para apoyo al diagnóstico en la EMRR:

Diseminación en el espacio* Diseminación en el tiempo

Presencia de ≥ 1 lesión asintomática en secuencias T2 en ≥ 2 de las siguientes áreas:

- Yuxtacortical.
- Periventricular.
- Infratentorial.
- Médula espinal.

Presencia de una nueva lesión en T2 en una RM de seguimiento (en comparación con una RM obtenida en cualquier momento después del inicio de los síntomas) o presencia simultánea de lesiones asintomáticas con y sin realce con gadolinio en una RM obtenida en cualquier momento tras el inicio de la sintomatología.

* Si la sintomatología tiene su origen en el tronco del encéfalo/cerebelo o la médula espinal, no se contabilizan las lesiones sintomáticas.

Criterios radiológicos para apoyo del diagnóstico en la EMPP:

Demostración de progresión de la discapacidad durante 1 año y al menos 2 de los 3 siguientes criterios:

1. Demostración de diseminación espacial en el cerebro a partir de la presencia de ≥ 1 lesión en secuencias T2 en al menos un área característica de EM:

- Yuxtacortical.
- Periventricular.
- Infratentorial.

2. Demostración de diseminación espacial en la médula espinal a partir de la presencia de ≥ 2 lesiones en secuencias T2.

3. Análisis positivo del LCR (bandas oligoclonales o índice Ig G elevado).

* Si la sintomatología tiene su origen en el tronco del encéfalo/cerebelo o la médula espinal, no se contabilizan las lesiones sintomáticas.

EM: Esclerosis múltiple, EMPP: Esclerosis múltiple primariamente progresiva, EMRR: Esclerosis múltiple remitente recurrente, Ig G: Inmunoglobulina G, LCR: Líquido cefalorraquídeo, RM: Resonancia magnética.

(2) Es recomendable efectuar los estudios de RM en equipos de alto campo (1,5-3,0 teslas), si bien son aceptables los de campo medio (1,0 teslas). Los estudios de RM deben realizarse siguiendo las recomendaciones técnicas establecidas y ser interpretados por profesionales con suficiente conocimiento y experiencia (pauta de buena práctica).

(3) La administración de contrastes que contienen gadolinio debe efectuarse de acuerdo con las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias (pauta de buena práctica).

(4) Tabla 2. Normas para el análisis del LCR en el diagnóstico de la EM
(adaptado de Freedman et al 2005)³⁴²:

El test más informativo es el análisis cualitativo del LCR utilizando isoelectroenfoque e inmunodetección para la detección de bandas oligoclonales de Ig G.
El análisis cualitativo se debe realizar empleando LCR no concentrado y se debe comparar con una muestra de suero (obtenida en el mismo momento que la muestra de LCR) analizada directamente en el mismo gel en un carril adyacente.
El informe del análisis cualitativo se debe emitir en 1 de los 5 patrones de marcado para bandas oligoclonales reconocidos y su interpretación la debe realizar un especialista en la técnica utilizada.
Se deben considerar en conjunto los resultados de todos los test realizados en el análisis de LCR (contaje celular, proteínas, glucosa, niveles de lactato y otros).
El análisis cuantitativo de Ig G (ratio entre Ig G y albúmina en suero y LCR) es un test complementario informativo, pero no se considera un sustituto de la evaluación cualitativa de Ig G, cuya sensibilidad y especificidad son más altas.
Los laboratorios que realicen análisis de LCR deben estar sometidos a controles internos de calidad y participar en auditorías externas de calidad para garantizar un alto nivel de fiabilidad y rendimiento.

(5) Comunicación del diagnóstico:

Los pacientes con confirmación diagnóstica de EM deben recibir por parte del profesional sanitario información inteligible y detallada sobre la enfermedad, adaptada a su situación clínica y a su nivel de alfabetización en salud (débil).

Se recomienda identificar con el paciente y su entorno familiar, aquellos factores que pueden dificultar la asimilación del impacto de la EM, especialmente durante el diagnóstico y fases posteriores (débil).

Se recomienda hacer una comunicación temprana del diagnóstico de EM para minimizar la ansiedad asociada a la incertidumbre (pauta de buena práctica).

Se recomienda un adecuado acompañamiento del paciente y la familia durante el proceso diagnóstico de la EM (pauta de buena práctica).

(6) Vacunación en pacientes con sospecha de EM y EM confirmada:

Cuando estén indicadas, las vacunas frente a la gripe, frente al tétanos o frente al virus de la hepatitis B no se deben desaconsejar en pacientes con EM o sospecha de EM por temor al riesgo de brotes tras la vacunación (débil).

Cuando esté indicada, se debe valorar el beneficio-riesgo de la vacunación frente a fiebre amarilla en pacientes con EM (pauta de buena práctica).

En pacientes que van a iniciar tratamiento con fingolimod o con fármacos inmunosupresores, se recomienda comprobar el estado serológico frente al virus varicela zoster y virus del sarampión y vacunar en caso negativo, esperando un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (pauta de buena práctica).

A los pacientes con EM se les debe informar de la importancia de estar inmunizado correctamente (pauta de buena práctica):

Tabla 3. Vacunación en pacientes con EM (adaptado de MMWR 2012)³⁴³

Tipo de vacuna	Pauta vacunal	Dosis de recuerdo
Antigripal	1 dosis.	Anual.
Tétanos	Primovacunación 3 dosis. (0, 1, 6 meses).	Cada 10 años. Alternativa: 1 dosis entre los 50 y los 65 años.
Vacuna frente al virus de la hepatitis B	3 dosis (0,1, 6 meses).	No precisa.
Triple vírica^{a,b}	2 dosis.	No precisa.
Varicela^{a,b}	2 dosis.	No precisa.
Antineumocócica 23v^b	1 dosis.	A los 5 años en los que reciben tratamiento inmunosupresor o han recibido la primera dosis < 65 años.
Antimeningocócica tipo C conjugada^b	1 dosis.	No precisa.
Vacuna frente a haemophilus tipo b^b	1 dosis.	No precisa.

^a Contraindicadas en inmunodeprimidos y embarazadas. Si serología negativa, asegurar inmunización antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.

^b Indicadas si el paciente va a recibir tratamiento inmunosupresor.

(7) El estudio de RM se ampliará a la médula cuando haya sospecha clínica de afectación medular y/o cuando los hallazgos de la RM cerebral no sean concluyentes (pauta de buena práctica).

(8) Los criterios de tratamiento del primer brote y los de EM confirmada, así como los de cambio de tratamiento dependen de lo establecido por las autoridades sanitarias correspondientes.

(9) La decisión de uno u otro fármaco se toma conjuntamente con el paciente teniendo en cuenta las características de seguridad, la vía de administración, las preferencias del paciente y los costes asociados:

Tabla 4. Descripción principales principios activos

Principio activo	Nombre (presentación)	Laboratorio	Posología*	Vía administración	Coste anual	Fecha de autorización
Fingolimod	Gilenya® (0,5 mg 28 cápsulas)	Novartis	1 comp./ día	vo	20.064,57 €	17/03/2011
Acetato de glatirámero	Copaxone® (20 mg/ml 28 jeringas precargadas 1 ml)	Sanofi-Aventis	1 comp./ día	sc	9.797,15 €	25/03/2004
IFN beta-1a	Avonex® (30 mcg 4 jeringas precargadas 0,5 ml)	Biogen Idec	1 jeringa/ semana	im	10.516,42 €	13/03/1997
	Rebif® (44 mcg/0,5 ml 4 cartuchos solución inyectable)	Merck-Serono	3 jeringas/ semana	sc	14.592,88 €	04/05/1998
IFN beta-1b	Betaferon®// Extavia® (250 mcg/ml 15 vial+jeringa precargada)	Bayer-Shering/ Novartis	1 jeringa/ 2 días	sc	10.555,44 €	30/11/1995/ 20/05/2008
Natalizumab	Tysabri® (300 mg 1 vial solución perfusión)	Biogen Idec	1 jeringa/4 semana	iv	20.490,86 €	27/06/2006

Precio: PVL (consultados en Boletín de pedido para farmacéuticos colegiados [BOT] el 1/7/2012) + IVA - 7,5% Descuento RD8/2010; mcg: microgramos;* según ficha técnica; vo: vía oral; sc: subcutánea; im: intramuscular; iv: intravenosa; comp.: comprimido.

(9bis) En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) o acetato de glatirámico para disminuir la frecuencia de brotes (fuerte) y para enlentecer el aumento de la discapacidad (débil).

(10) EM remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en 1 año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente (EMA 2011)^{344,345}.

(11) A todos los pacientes a los que se les vaya a administrar fingolimod por primera vez se debe (AEMPS 2012)¹⁵²:

Realizar un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada esta.

Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.

Se recomienda prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod si:

- Al final del periodo de las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. En este caso, la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y, en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.
- Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche:
 - Frecuencia cardíaca ≤ 45 lpm.
 - Intervalo QTc ≥ 500 msec.
 - Bloqueo aurículo ventricular (no preexistente) de 2º grado o superior.

(12) La mitoxantrona se debe administrar en pacientes con una fracción de eyección ventricular mínima del 50% y se requiere control ecográfico de la función ventricular izquierda durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años (pauta de buena práctica).

Los pacientes en tratamiento con mitoxantrona deben someterse a controles hematológicos periódicos durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años (pauta de buena práctica).

(13) Según ficha técnica:

- IFN beta-1a im: no se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 16 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

- IFN beta-1a sc: datos limitados en adolescentes de 12 a 16 años tratados con IFN beta-1a 22 mg sc 3 veces/semana indican que el perfil de seguridad es similar al observado en adultos. Información limitada al uso en menores de 12 años y, por lo tanto, no debe utilizarse en esta población.
- IFN beta-1b: datos limitados en adolescentes de 12-16 años sugieren que 250 mg a días alternos tienen un perfil de seguridad similar a adultos. No hay información sobre su uso en menores de 12 años, no debe emplearse en esa población.
- AG: datos limitados en niños de 12-18 años sugieren que 20 mg/día tienen un perfil de seguridad similar a adultos. No hay información sobre su uso en menores de 12 años, no debe emplearse en esa población.

(14) El natalizumab está contraindicado, según ficha técnica, en pacientes con EM menores de 18 años, pero se podría considerar su uso cuando fallen los inmunomoduladores, en determinadas circunstancias y en las mismas indicaciones y dosis que en adultos (débil).

(15) Siempre que cumpla con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias. Se debe evaluar su discontinuación si no se observa una mejoría de la sintomatología a corto plazo.

(16) La decisión de uno u otro fármaco se toma conjuntamente con el paciente considerando las características de seguridad, la vía de administración, las preferencias del paciente, los costes asociados, y siempre teniendo en cuenta las indicaciones de las autoridades sanitarias.

(17) Previo a su indicación debe evaluarse su efectividad mediante un test de baclofeno intratecal y, en aquellos pacientes con capacidad de marcha, esta prueba debe realizarse mediante una bomba externa que permita evaluar la capacidad funcional del paciente.

Implementación e investigación

8. Difusión e implementación

Las GPC son útiles para orientar a los profesionales y pacientes en la toma de decisiones en la asistencia sanitaria y contribuyen a mejorar los resultados en salud de los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales y el conocimiento por parte de los usuarios/pacientes. Para ello es fundamental una estrategia de difusión e implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

Estrategias para difundir e implementar la GPC

El plan para difundir e implementar la GPC sobre la atención a las personas con EM incluye las siguientes intervenciones:

- Elaboración de la versión resumida y guía rápida (algoritmos y anotaciones) en formato electrónico.
- Promoción de la GPC por parte de las autoridades sanitarias a través de los medios de comunicación.
- Difusión de la GPC junto con las sociedades científicas participantes.
- Propuesta de inclusión de la GPC en bases de datos que recopilan GPC a nivel estatal (GuíaSalud: www.guiasalud.es).
- Colaboración con asociaciones y federaciones de usuarios y familiares con interés en la GPC.
- Acceso libre a las diferentes versiones de esta GPC en la web de la AIAQS (www.aatrm.cat), Cemcat (www.cem-cat.org), y web del Departamento de Salud a través de Plan director sociosanitario o Canal Salut (<http://www20.gencat.cat/portal/site/salut/>).
- Presentación de los resultados de la GPC en actividades científicas (congresos, jornadas, reuniones).
- Envío de la GPC a colegios profesionales, administraciones sanitarias, centros asistenciales y asociaciones profesionales.
- Publicación de información sobre la GPC en revistas y publicaciones especializadas.

Indicadores y plan de implementación

La medición de la adherencia o de la implementación de las recomendaciones de la guía mediante monitorización y/o auditoría puede mejorar su aplicación. La implementación implica un proceso planificado para la introducción de manera

sistemática de una innovación o de cambios de valor probado, para ser llevados a cabo en un entorno concreto a distintos niveles de decisión (servicio clínico, organización o sistema sanitario)²¹. No obstante, no ha sido objetivo de los autores de la presente guía el proponer indicadores para las recomendaciones relevantes, ni diseñar un plan de implementación específico. De todos modos, en su elaboración se han tenido en cuenta aquellos aspectos que pueden influir en la adhesión de los profesionales a su utilización como, por ejemplo, la amplia representación de profesionales en el grupo de elaboración de la guía o el desarrollo de herramientas prácticas para su aplicación (algoritmos).

Claves para facilitar la implementación de la GPC

La GPC incluye preguntas sobre 3 grandes áreas relacionadas con el manejo de las personas con EM (diagnóstico e historia natural, tratamiento modificador del curso de la enfermedad y tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador) y contiene un gran número de recomendaciones que dan respuesta a dichas preguntas. Sin embargo, quienes usan las guías necesitan organizar y priorizar las recomendaciones que se pretenden implementar.

Para ayudar a tomar estas decisiones:

- La guía tiene un enfoque estatal y, por tanto, no trata aspectos organizativos o modelos de atención requeridos para poner en práctica las recomendaciones. De todas formas, el grupo de autores ha considerado el uso eficiente de los recursos en la formulación de las recomendaciones. Será en la adaptación de la GPC en el ámbito autonómico o local cuando se deberá analizar la factibilidad de las recomendaciones, definir las responsabilidades de cada profesional en la atención de cada paciente y los escenarios o circunstancias que requieran coordinación o la actuación secuencial en los diferentes niveles asistenciales.
- La representatividad geográfica de los autores de la guía y de quienes han realizado la revisión externa ha contribuido a que las recomendaciones estén matizadas por el conocimiento del contexto donde se van a aplicar (España) y de los recursos disponibles (atención primaria, especializada y servicios sociales).
- La identificación y análisis del contexto particular contribuirá al éxito en el proceso de implementación de la GPC entendiéndose por contexto el conjunto de influencias en los diferentes niveles; desde el más externo, determinado por las políticas sanitarias vigentes (estatales, autonómicas o locales) hasta otras influencias más específicas determinadas por la organización o profesionales concretos³⁴⁶.
- En este sentido, en España resulta complejo desarrollar estrategias integrales dado que el SNS está compuesto por 17 servicios de salud con diferentes

formas de gestión, regulación, planificación y provisión. En algunas comunidades autónomas se han desarrollado planes de salud (con programas específicos de prevención y atención a la cronicidad) y planes sociosanitarios que podrían facilitar procesos de implementación; pero no son uniformes en toda España. Por todo ello, en nuestro entorno es más apropiado plantear una implementación de la presente guía a nivel autonómico.

- En la implementación deberán tenerse en cuenta las posibles diferencias entre niveles asistenciales en su forma de trabajo, estructura y jerarquía. También deberán considerarse las diferentes capacidades de aprendizaje y de cambio con la que cuentan las organizaciones. Y, por último, tener muy presente que en la asistencia sanitaria no solo intervienen el médico y el paciente, también tienen un papel importante el entorno social, laboral y familiar del paciente, así como los servicios de la administración, los trabajadores sociales, los psicólogos, e incluso la propia sociedad.

9. Líneas de investigación

Durante la elaboración de la presente guía se ha detectado falta de información sobre algunos aspectos del manejo de la EM. En algunos casos, la falta de evidencia se debe a que los estudios disponibles son de calidad metodológica muy baja lo cual confiere poca fiabilidad en sus resultados; en otros casos, no son estudios realizados para la población de interés e incluso existen aspectos para los que no se ha localizado ningún estudio.

A continuación se detallan las líneas de investigación futura identificadas, ordenadas según el área clínica abordada:

1. Diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple

- No se ha identificado ningún estudio que evalúe la utilidad de las determinaciones analíticas en el proceso diagnóstico de la EM. Los estudios revisados analizan la seroprevalencia de determinados anticuerpos antitejido (anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti-Ro y anti-La, anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos) o infecciones (lues, VIH, borrelia, etc.) en pacientes con diagnóstico de EM y, por tanto, se puede tratar de un diagnóstico alternativo o bien de la coexistencia de las 2 entidades. Serían necesarios estudios que evalúen el rendimiento de estas determinaciones para confirmar o descartar el diagnóstico en pacientes con sospecha de EM.
- Para la determinación del riesgo de brotes tras la vacunación no se ha localizado ningún estudio que analice la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis), la vacuna frente a difteria, virus hepatitis A, *haemophilus influenzae*, meningococo, pneumococo, rabia ni polio. La llegada de futuros tratamientos cada vez más complejos y algunos de ellos con efecto inmunosupresor, requerirá estudiar la seguridad y efectividad de la vacunación en pacientes que van a iniciar dichos tratamientos. En este sentido, es muy importante disponer de estudios que muestren que el uso de vacunas es seguro en estos pacientes.

2. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

- Las posibilidades terapéuticas en pacientes con formas primariamente progresivas son muy reducidas. Escasos estudios han evaluado el papel de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad en estos pacientes, de allí la necesidad de seguir investigando en esta forma clínica.
- Sería necesario realizar también ECA en población pediátrica, ya que la evidencia de la eficacia, seguridad y pautas de dosificación de los fármacos como IFN beta, AG, natalizumab, ciclofosfamida y mitoxantrona procede de la extrapolación de los ECA en mayores de 18 años y de estudios observacionales

en menores con un tamaño de muestra pequeño. Además, existen fármacos como fingolimod, metotrexato o azatioprina para los que no se ha encontrado ningún estudio publicado (ni ECA ni observacional) en niños con EM. Por otro lado, aspectos como el riesgo de LMP en la primoinfección con el virus JC son temas especialmente relevantes en población pediátrica en tratamiento con natalizumab que requerirá investigación específica en el futuro.

- Tampoco está suficientemente documentado el balance beneficio-riesgo de los fármacos inmunomoduladores durante el embarazo y la lactancia.

3. Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador

- El uso de plasmaféresis para el tratamiento del brote se ha estudiado en un número reducido de pacientes y son estudios de muy baja calidad que no permiten realizar conclusiones firmes sobre la eficacia del tratamiento. Está prevista la elaboración de una RS por parte de la Colaboración Cochrane que posiblemente contribuirá a ampliar el conocimiento sobre esta intervención³⁴⁷.
- En relación con el tratamiento de la fatiga, es necesario realizar estudios con metilfenidato en pacientes con EM. Pese a que es un fármaco considerado entre las opciones terapéuticas de la fatiga en diversas guías sobre EM y que ha sido estudiado en otras indicaciones, no se ha identificado ningún estudio que avale su eficacia y seguridad en esta enfermedad, por lo que sería adecuado estudiarlo en casos con EM. Por otro lado, sería adecuado evaluar el tratamiento rehabilitador para la fatiga, superando las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles hasta el momento sobre estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía.
- El tratamiento farmacológico del dolor neuropático específico de la EM no ha sido prácticamente estudiado, pese a que la Colaboración Cochrane tiene prevista la realización de una RS próximamente³⁴⁸. Para la presente guía solo se ha podido identificar evidencia de tipo indirecto a partir de estudios en pacientes con dolor neuropático, fundamentalmente por neuropatía diabética y neuralgia posherpética. Por tanto, sería necesario realizar estudios en pacientes con EM tratados con fármacos como gabapentina, carbamacepina y amitriptilina.
- En el manejo de la disfunción vesical en pacientes con EM, no se ha podido llegar a un claro posicionamiento dado que no hay estudios para tolterodina y en el caso de oxibutinina no hay ECA frente a placebo, solo 2 estudios comparados con propantelina y atropina intravesical. Asimismo, sería necesario evaluar la eficacia del cateterismo vesical intermitente, dado que es una intervención recomendada en guías y consensos, pero para la que no se ha identificado ningún estudio en pacientes con EM.

4. Evaluaciones económicas y valores/preferencias de los pacientes

- Siempre que se ha considerado relevante y hubiera información disponible, se han tenido en cuenta estudios de coste-efectividad y sostenibilidad en la formulación de las recomendaciones. La perspectiva desde la que se ha realizado el análisis y la metodología empleada para la evaluación económica de los estudios identificados, así como la falta de transferibilidad de sus resultados a nuestro contexto ha dificultado su uso en la presente guía. Por tanto, se debe avanzar en los aspectos metodológicos sobre cómo incorporar la evaluación económica en la formulación de las recomendaciones de las GPC y en la obtención de datos en nuestro medio a partir de estudios económicos rigurosos (estos estudios deberán detallar la perspectiva del análisis, la justificación de la elección del diseño, inclusión de todos los costes y efectos relevantes, asunciones suficientemente explicadas y justificadas, que incluyan análisis de la incertidumbre, etc.).
- La presente guía ha incluido los valores y preferencias de los pacientes desde su inicio a partir de diferentes estrategias: participación en la definición del alcance y formulación de las preguntas clínicas de las entidades representativas de los pacientes, familiares y cuidadores de nuestro contexto, consideración de estudios publicados relevantes y la realización de un estudio cualitativo basado en la técnica de entrevista grupal con pacientes y familiares de nuestro entorno. No obstante, se debe avanzar en los aspectos metodológicos para la incorporación de estas preferencias y necesidades de los pacientes en la formulación de las recomendaciones. También en la realización de estudios con rigor metodológico para generar nueva evidencia de calidad sobre estos aspectos.

5. Principios activos en evaluación por la EMA (agosto 2012)

Existen 3 principios activos con ensayos fase III en evaluación por la EMA a 5 de julio de 2012³⁴⁹: alemtuzumab, dimetil fumarato y teriflunomida. El 3 de agosto de 2012 se añadió el laquinimod³⁵⁰. De estos, existen resultados de estudios fase III publicados en Medline/Pubmed para la teriflunomida (estudio TEMSO)³⁵¹, laquinimod (estudio ALLEGRO)³⁵² y dimetil fumarato (estudios DEFINE y CONFIRM)^{353,354}.

El estudio TEMSO aleatorizó a 1.088 pacientes a recibir placebo, 7 mg de teriflunomida, o 14 mg de teriflunomida diaria durante 108 semanas. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 55 años, con una puntuación en la escala EDSS de entre 0 y 5,5 y al menos un brote en el año previo o 2 brotes en los 2 años previos. La teriflunomida redujo la tasa anualizada de brotes (0,54 para placebo frente al 0,37 para tratamiento, con 7 o 14 mg), con unas reducciones del RR del 31,2% y 31,5%, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas comparaciones frente a placebo). La proporción de pacientes con un aumento de la discapacidad confirmado fue 27,3% con placebo, 21,7% con teriflunomida en dosis de 7 mg ($p = 0,08$), y 20,2% con teriflunomida en dosis de 14 mg ($p = 0,03$). Ambas dosis

de teriflunomida resultaron superiores a placebo en las medidas de RM. En cuanto al perfil de seguridad, los eventos adversos leves (diarrea, náuseas y debilitamiento capilar) y la incidencia de elevación de alanina aminotransferasa (≥ 1 veces por encima del límite superior normal) fueron más frecuentes en el grupo tratamiento que en el grupo placebo. No obstante, la incidencia de niveles de alanina aminotransferasa 3 veces por encima del límite superior de normalidad fue similar en los grupos de tratamiento y placebo. No se reportaron muertes y las infecciones serias estuvieron presentes en los 3 grupos indistintamente.

En el estudio multicéntrico ALLEGRO se aleatorizaron 1.106 pacientes a recibir laquinimod (0,6 mg diario) o placebo. El laquinimod mostró una reducción en la tasa media anualizada de brotes comparado con placebo ($0,30 \pm 0,02$ vs $0,39 \pm 0,03$, $p = 0,002$), así como una reducción en el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad, medida con la escala EDSS (11,1% vs 15,7%; RR, 0,64; IC 95%, 0,45 a 0,91; $p = 0,01$). La media de lesiones acumuladas que realzan con gadolinio o lesiones nuevas o que aumentan de tamaño fueron menores en los pacientes tratados con laquinimod ($1,33 \pm 0,14$ vs $2,12 \pm 0,22$ y $5,03 \pm 0,08$ vs $7,14 \pm 0,07$, respectivamente; $p < 0,001$ para ambas comparaciones). Se observaron elevaciones transitorias en los niveles de alanina aminotransferasa superiores a 3 veces los límites superiores del rango normal en 24 pacientes que recibieron laquinimod (5%) y 8 pacientes de los que recibieron placebo (2%).

En el estudio DEFINE se aleatorizaron 1.237 pacientes con EMRR a recibir dimetil fumarato en 2 dosis diferentes (240 mg/8 h y 240 mg/12 h) o placebo durante 2 años. La probabilidad de padecer un brote durante el periodo de estudio fue 46% en el grupo placebo, 26% en el grupo de 240 mg/8 h y 27% en el grupo de 240 mg/12 h ($p < 0,0001$ en ambos casos, con OR de 0,51 para la dosis «baja» y de 0,50 en la dosis «alta»). La tasa de brotes a los 2 años se redujo en un 53% con la dosis de 240 mg/12 h ($p < 0,0001$) y en un 48% con la dosis de 240 mg/8 h ($p < 0,0001$). El número de lesiones que realzan con gadolinio a los 2 años se redujo en un 90% con la dosis de 240 mg/12 h y en un 73% con la dosis de 240 mg/8 h (en ambos casos $p < 0,0001$). También se observaron reducciones estadísticamente significativas en el número de lesiones nuevas o que aumentan de tamaño en secuencias T2, y en la progresión de la discapacidad medida por la escala EDSS a los 2 años (38% en la dosis de 240 mg/12 h y 34% en la dosis de 240 mg/8 h).

El estudio CONFIRM evaluó la eficacia y la seguridad del dimetil fumarato en un diseño y duración igual que el estudio DEFINE, pero añadiendo un cuarto brazo de comparador activo con AG. Se incluyeron 1.430 pacientes con EMRR. Se observó una reducción en la tasa de brotes a los 2 años del 44% en el brazo de 240 mg/12 h y del 51% en el brazo de 240 mg/8 h ($p < 0,0001$ en ambos casos comparado con placebo). La reducción observada en el brazo de acetato de glatirámero fue del 29% ($p < 0,02$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas. El número de lesiones nuevas o que aumentan de tamaño en T2 se redujeron en un 71% (240 mg/12 h) y en un 73% (240 mg/8 h) ($p < 0,0001$ en ambos casos, comparado con placebo) y en un 54% en el brazo de acetato de glatirámero ($p < 0,0001$).

Anexos

Anexo 1. Declaración de intereses

La declaración de intereses descrita a continuación únicamente refleja la realizada por cada uno de los miembros participantes en la guía a partir de un formulario estándar. No implica necesariamente que la descripción sea completa y uniforme entre los distintos miembros.

Grupo de trabajo de la GPC sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple

Anna Aymamí Soler, Dolors Benítez Solís, Inmaculada Bonaventura Ibars, Enric Bufill Soler, Juan José Conill Ramón, Mireia Espallargues Carreras, María-Dolors Estrada Sabadell, Anna Feliu Ribera, Ingrid Galán Cartañá, Júlia López Valero, Ana M^a Quiles Granado, Samuel Sánchez Pous, Sandra Sánchez Vergés, Carmen Santoyo Medina, Rosa Terré Boliart han declarado ausencia de conflicto de intereses.

M^a Jesús Arévalo Navinés ha recibido financiación para asistencia a congresos ECTRIMS de Bayer-Shering, Teva, Merck-Serono y Biogen. Ha recibido honorarios como ponente de cursos de Bayer-Shering, Teva, Sanofi-Aventis y Merck-Serono. **Jordi Batlle Nadal** ha recibido financiación para asistencia a congresos de Bayer, Biogen, Merck-Serono, Sanofi-Aventis y Teva, también ha recibido financiación para la realización de programas educativos o cursos, Máster Neuroinmunología de Bayer y Máster Neurólogos Futuro de Merck. **Inmaculada Bori de Fortuny** ha recibido financiación para la inscripción en el congreso de Neurorehabilitación de Merz Farmacéutica. Ha recibido financiación para un estudio multicéntrico de investigación AVC en Catalunya. **Luis Brieva Ruiz** ha recibido financiación para reuniones, congresos y asistencia a cursos de Teva, Sanofi-Aventis, Biogen, Bayer-Schering, Novartis, Merck-Serono, también ha recibido honorarios como ponente de Teva, Sanofi-Aventis, Biogen, Bayer-Schering, Novartis, Merck-Serono. Ha recibido financiación para programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...) de Biogen, Bayer-Schering, Merck-Serono, también financiación por participación en una investigación de Teva, Biogen, Bayer-Schering, Novartis, Merck-Serono. Ha percibido honorarios en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas/otras tecnologías de Teva, Sanofi-Aventis, Biogen, Bayer-Schering, Novartis. Ha recibido ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios de Beca Biogen 2011. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Estudio efectos 2º de Glatiramer Acetato de Teva. **Antonio Cano Ordaz** ha recibido financiación para reuniones y congresos ECTRIMS de Merck-Serono y Biogen. Ha percibido honorarios como ponente de conferencias de Bayer-Shering, Biogen y Merck-Serono. Ha recibido financiación por participar en una investigación: Fases IV de Teva, Novartis, Bayer-Shering, Biogen y Sanofi-Aventis. Ha percibido honorarios por consultorias en compañías farmacéuticas/otras de Biogen, Bayer-Shering y TEVA. **Olga Carmona Codina** ha recibido financiación para reuniones, congresos y asistencia a cursos de Merck-Serono, Bayer, Novartis y Teva. Honorarios como ponente de Novartis, Bayer y Biogen-Iddec. Financiación por participar en una

investigación de Teva, Bayer y Merck-Serono. Ha percibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Bayer. Ayuda económica para la financiación de una investigación de Teva-Sanofi. **Bonaventura Casanova Estruch** ha recibido financiación para la asistencia a congresos y reuniones de Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis y Bayer-Schering. Ha impartido conferencias como invitado y participado en cursos monográficos de Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Novartis. Ha recibido honorarios por asistencia a los comités asesores de Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Novartis. Dotación significativa de material a la unidad o servicios para la adquisición de una estufa de gas de Teva. Ha percibido donaciones para infraestructuras de la Unidad de Esclerosis Múltiple de Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Almirall. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Determinación por PCR de virus JC, de Shering. También ha recibido financiación para programas educativos o cursos para la unidad: Reunión GITEM de Bayer-Schering. **Manuel Comabella López** ha recibido honorarios como ponente a cursos y conferencias de Novartis, Merck-Serono. **Antonio Escartín Siquier** ha recibido financiación para reuniones, congresos y asistencia a cursos de Teva, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, Bayer Shering, Biogen y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente a cursos de Teva, Merck-Serono, Sanofi, Bayer Shering, Biogen y Novartis. Financiación por participar en una investigación de Teva, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Bayer Shering, Biogen y Novartis. Ha recibido ayuda económica para contratación de personal de Teva, Merck Serono, Sanofi, Bayer-Shering, Biogen y Novartis. Ha percibido ayudas económicas para investigaciones desarrolladas en la unidad de Teva, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, Bayer-Shering, Biogen y Novartis. **Jordi Gich Fullà** ha recibido financiación para asistencia a congresos ECTRIMS de Merck-Serono, Bayer, Teva y Biogen. Ha recibido honorarios como ponente y organizador de cursos de Merck-Serono, Bayer, Teva y Biogen. Ha percibido ayuda económica para la financiación de una investigación de la cual era investigador principal de Biogen, Bayer-Shering, Merck-Serono y TEVA. **Rosalía Horno Ocaña** ha recibido financiación para reuniones, congresos, asistencia a cursos de Biogen, Merck-Serono, Novartis y Teva. Honorarios como ponente de Biogen, Merck, Serono, Novartis, Teva. **Miguel Marco Igual** ha recibido financiación para reuniones, congresos, asistencia a cursos de Biogen-Idec, Merck-Serono y Teva-Aventis. Ha recibido financiación por participar en una investigación de Biogen-Idec, Merck-Serono, Bayer-Schering y Novartis. **Sergio Martínez-Yélamos** ha recibido financiación para reuniones, congresos, asistencia a cursos de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Honorarios como ponente de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Financiación por participar en una investigación de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Consultoría para compañías farmacéuticas/otras tecnologías de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido dotación significativa de material para la unidad o servicio de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Contratación o ayudas económicas

para contratar personal en la unidad o servicio de Merck Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Merck-Serono, Biogenidec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. **Xavier Montalban Gairín** ha recibido financiación para reuniones científicas, congresos europeos, americanos y ensayos clínicos de Bayer-Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck-Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals y Almirall. Ha recibido honorarios como ponente en reuniones científicas, congresos europeos y americanos de Bayer, Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck-Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals y Almirall. Presenta intereses económicos en una consulta privada de Neurología Smartbrain, SL, para Clínica Quirón, Barcelona. Ha recibido financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio CEM-cat de Teva, Merck-Serono, Bayer y Biogen. Ha recibido ayudas económicas para contratar personal en la unidad de Bayer-Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck-Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals, Almirall, Ministerio de Educación y Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Bayer-Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck-Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals y Almirall. Ha recibido financiación para la formación médica continuada para la unidad de Bayer-Schering Pharma, Biogen Idec, EMD Merck-Serono, Genentech, Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceutical y Almirall. **Elvira Munteis Olivas** ha recibido financiación para asistencia al congreso ECTRIMS de Merck-Serono y Teva-Sanofi. Ha recibido honorarios como ponente en una jornada de Biogen. Financiación por participar en un proyecto de investigación: Proyecto investigación Novartis Marzo 2011. Ayuda económica para la financiación de investigación de Biogen, Bayer, Merck-Serono, Teva-Sanofi y Novartis. Ha recibido financiación de programas educativos para la Jornada de enfermería de Biogen, Bayer, Merck-Serono, Teva-Sanofi y Novartis. **Carlos Nos Llopis** ha recibido honorarios como MS Preceptorship de Serono Symposia International Foundation. Ha recibido honorarios como Advisory Board de Lilly también como Clinical Development Meeting de Baroford. Ha participado como subinvestigador, en ensayos clínicos promovidos por las siguientes industrias farmacéuticas: Actelion, Biogen, BioMS, BTG International Ltd., Genzyme, GlaxoSmithKline, GW Pharmaceuticals, Merck-Serono, Neurotec Pharma, Novartis, Ono Pharmaceutical, Roche, Sanofi-Aventis, Teva y UCB Pharma. Ha recibido una compensación por la redacción de un capítulo para una monografía de Bayer. **Susana Otero Romero** ha recibido financiación para reuniones, congresos y asistencia a cursos Charcot Foundation ECTRIMS, de Teva y Merck-Serono. Ha recibido honorarios como Preceptorship de Serono Symposium 2010. **Lluís Ramió Torrentà** ha recibido financiación para reuniones, congresos y asistencia a cursos de Bayer-Schering, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Merck-Serono y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente en conferencias y cursos de Bayer-Schering, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Merck-Serono, Almirall, Medtronic y Novartis. Ha recibido financiación para programas educativos y cursos de Merck-Serono. Ha realizado consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías como Advisory Board

de Bayer-Schering, y Biogen. Dotación de material para la unidad de Bayer-Schering, Teva, Sanofi-Aventis, Merck-Serono y Biogen. Ha percibido ayudas para contratación de personal de Bayer-Schering, Teva, Sanofi-Aventis y Merck-Serono. Ayuda económica para la financiación de investigación de Bayer-Schering, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis, Merck-Serono y Novartis. Financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Biogen y Merck-Serono. **Cristina Ramo Tello** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Biogen, Merck-Serono, Sanofi, Teva, Aventis, Bayer y Almirall. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Biogen. Financiación por participar en una investigación de Novartis, Biogen, BTG International, Neurotec Pharma y Roche. Negociación para posible contratación o percepción de ayudas económicas para contratar personal en la unidad con Biogen. Financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Biogen. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de entrevistas de mercado. **Jordi Río Izquierdo** ha recibido financiación para reuniones y congresos de Biogen, Bayer, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, Novartis y Almirall. Honorarios como ponente en conferencias, cursos, advisory de Biogen, Bayer, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, Novartis y Almirall. **Àlex Rovira Cañellas** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos ECR 2011 de Bayer-Schering. Honorarios como ponente en las siguientes conferencias, cursos, jornadas: Jornada Paulista 2011 de Bayer-Schering. Imaging Masterclass de Bayer-Schering, LACTRIMS 2010 de Bayer Schering Biogen, reunión Latam 2010 de, Teva, Airport Meeting Series de Novartis, Seguridad de los medios de contraste de Bracco; Curso RM de Biogen, MRI meeting in MS de Biogen (Dinamarca 2012); Stendhal America, Congreso Venezolano de Neurología 2012. Financiación por participar en investigación (ensayos clínicos) AC-058B201 de Actelion; ANTEGREN de Biogen; ANTEGREN STRATA de Biogen; ATON Optic Neuritis de Merck Serono; BENEFIT (extensión) de Schering; BETAFERON EMPP de Schering; BETAFERON EMPP (extensión) de Schering; BGC20-0134 de BTG Internat; BIOGEN 101MS205 RESTORE de Biogen; BIOMS MBP MAESTRO2 de Bio MS Medical; BRISTOL CTLA4lg de Bristol-Myers; C32322 UCB de UCB Pharma; CAMMS324 Alemtuzumab/ Genzyme de Genzyme; CBAF312A2201 de Novartis; CONFIRM 109MS302 BG-12, de Biogen DMF; CORAL de Teva; CUDOMS de Bayer-Schering; DACLIZUMAB 1012 (CHOICE) de Biogen; DACLIZUMAB 205MS301 DECIDE, Biogen; Diaxocide de Neurotec Pharma; FTY-720D2201 Fingolimod de Novartis; FTY-720D2201E1 (Extensión de FTY-72) de Novartis; FTY-720D2302 TRANSFORMS de Novartis; FTY-720D2306 INFORMS PPMS de Novartis; GA-9016 FORTE de Teva; GLAXO SB 683699/003 de Glaxo; LAQUINIMOD 5062 (extensión 3 años) de Teva; Laquinimod ALLEGRO (Laq 301) de Teva; Laquinimod BRAVO (Laq 302) de Teva; Linomide, Pharmacia. NN18344 de Roche; NVF233 OCTiMS de Novartis; ONO4641POU006 DREAMS de ONO Pharma, ONWARD (Cladribina Rebif) de Serono; PRECISE de Teva; SERONO 24735 de Serono;. STARS Biogen de Biogen, SURPASS 101 MS 325 de Biogen; TERIFLUNOMIDE EFC6058 de Sanofi-Aventis; TERIFLUNOMIDE PDY6045 de Sanofi-Aventis. TIME (Firategrast) A4M105038 de Glaxo; WA21092/WA21093 SSV_ Ocrelizumab de Roche; WA21493 OCRELIZUMAB, de Roche; WA25046 de Roche; WYETH CCI-779 de Wyeth; XALIPRODEN de Sanofi-Aventis. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías realizando lectura estudios RM de PAREXEL.

Ayuda económica para la financiación de una investigación: Ensayo Clínico CUDOMS de Bayer-Schering. Ha recibido financiación para la realización del Curso avanzado RM de Sanofi-Aventis y Teva. **Albert Saiz Hinarejos** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Bayer, Biogen Idec, Merck-Serono, Teva Pharmaceutical, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Bayer, Biogen Idec, Merck-Serono, Teva Pharmaceutical y Sanofi-Aventis, también financiación por participar en una investigación de Novartis. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Bayer, Biogen Idec, Merck-Serono, Teva Pharmaceutical y Sanofi-Aventis. Ha percibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Bayer, Biogen Idec, Merck-Serono, Teva Pharmaceutical y Sanofi-Aventis. **Jaume Sastre Garriga** ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha realizado consultoría en compañías farmacéuticas/otras tecnologías para Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, y Novartis. Ha recibido financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Sanofi-Aventis y Novartis. Dotación significativa de material a la unidad de Biogen-Idec, Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha recibido ayudas económicas para contratación de personal en la unidad de Biogen-Idec, Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Aventis, y Novartis. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Biogen-Idec, Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Biogen-Idec, Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Aventis y Novartis. **Mar Tintoré Subirana** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente en conferencias, cursos de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis, y Novartis. Financiación de programas educativos o cursos de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Ha recibido honorarios en concepto de consultorías para compañías farmacéuticas/otras tecnologías de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Financiación o ayudas económicas para la creación de unidad o servicio de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Dotación significativa de material a la unidad o servicios: Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicios de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Ayuda económica para la financiación de una investigación de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis. Financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Bayer-Schering, Merck-Serono, Biogen-Idec, Teva, Sanofi-Aventis y Novartis.

Colaboradores expertos

Joaquín Barraquer Moner, Montserrat Bernabeu Guitart, Beatriz Brea Álvarez, Pedro Carrascal Rueda, Centro Cochrane Iberoamericano, Maite Garolera Freixa, Michael Herdman, Marta Millaret Senpau, M^a Dolores Navarro Rubio, Antoni Parada Martínez,

Antonio Portolés Pérez, Silvia Reverté Villarroya, Montserrat Rodó Cobo, M^a Dolores Rodríguez Arjona, Salvador Tranche Iparraguirre han declarado ausencia de conflicto de intereses.

Txomin Arbizu Urdain ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Merck-Serono, Biogen Ide, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Financiación de programas educativos o cursos de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido financiación por participar en una investigación de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Dotación significativa de material a la unidad o servicio de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido ayudas económicas para contratación de personal en la unidad o servicio de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Merck-Serono, Biogen Idec, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva y Bayer-Schering.

Rafael Arroyo González ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Bayer, Merck, Biogen, Teva, Novartis y Sanofi. Ha recibido honorarios como ponente en conferencias, cursos de Bayer, Merck, Biogen, Teva, Novartis y Sanofi. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos de Bayer, Merck, Biogen, Teva, Novartis y Sanofi. Financiación por participar en una investigación de Bayer, Merck, Biogen, Teva, Novartis, Sanofi y Almirall. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Bayer, Merck, Biogen, Teva, Novartis y Sanofi. La **Fundación Esclerosis Múltiple** representada por **Rosa María Estrany Llorens**

ha recibido ayudas económicas para el Servicio de Inserción Laboral para Personas con Discapacidad del Grupo Uriach. Ha recibido financiación de programas educativos, cursos de formación para personas afectadas de EM de Biogen, Merck, Teva, Sanofi-Aventis, Almirall, Novartis y Bayer.

Óscar Fernández Fernández ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva y Novartis. Financiación por participar en una investigación de Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva y Novartis. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Teva y Novartis.

Juan Moliner Ibáñez ha recibido financiación de programas educativos o cursos de colaboración en reuniones de trabajo curso de potenciales de UCB Janssen Bial Eisai. **Jorge Nogales-Gaete** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Teva, Bayer, Merck-Serono y Biogen.

Celia Oreja Guevara ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de

Teva, Sanofi y Merck-Serono, también ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Teva, Sanofi, Merck-Serono, Biogen, Novartis y Bayer.

Revisores externos

Julián Benito-León, Javier Elizalde Montagut, Sandra Fernández Villota, Miguel García Martínez, Marta González Touya, M^a Carmen Márquez, Enrique Noe Sebastián, Carlos Luis Oehninger Gatti, Joana Porcel Carbonell, Ignacio Regidor Bailly-Bailliere han declarado ausencia de conflicto de intereses.

José Carlos Álvarez-Cermeño ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Bayer, Biogen, Merck, Sanofi y Teva, también ha percibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Sanofi y Teva. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Bayer, Biogen, Merck y Novartis. Ha recibido ayudas económica para contratación de personal en la unidad o servicio de Biogen y Merck. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Sanofi. **Cristina Auger Acosta** ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...), charla en un curso para neurólogos, Merck-Serono, Gijón mayo de 2011. Curso de esclerosis múltiple, Novartis, Venezuela, octubre 2011. **M^a Carmen Calles Hernández** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a Curso BOC, Copaxone Advorsore PostEctrimis, Reunión EM Camino de Santiago, ECTRIMS, Reunión Experts Experience, Meeting on Multiple Sclerossi, Reunión Anual de la SEN, de Serono, Teva, Biogen y Schering. Ha recibido ayudas económicas para la creación de la unidad, Becas para la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital del Universitario Son Espases de Teva y Serono. **Claudia Cárcamo Rodríguez** ha recibido financiación para asistencia a congresos de Merck, Novartis, Teva y Bayer. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Merck. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos: Curso psicóloga equipo de Merck. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Novartis. Dotación significativa de material a la unidad de implementación. Ficha clínica de Novartis. Ayuda económica para la financiación de una investigación: Postulación de Merck, 2011. **La Fundación Esclerosis Múltiple**, representada por **Gisela Carrés González**, ha recibido ayudas económicas para contratar personal en la unidad del Servicio de Inserción Laboral para Personas con Discapacidad de URIACH, anual. Financiación de programas educativos, cursos de formación para personas afectadas de esclerosis múltiple de Biogen, Merck, Teva, Sanofi, Almirall, Novartis y Bayer. **Jorge Correale** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento, desplazamientos) de Merck-Serono Argentina y Biogen-Iddec Argentina. Ha recibido honorarios como ponente en diferentes cursos organizados por la industria de Merck-Serono Argentina, Biogen-Iddec Argentina y Teva-Tuteur Argentina. Miembro Advisory Boards de Biogen-Iddec Argentina y Novartis Argentina. **Laura Fernández Maldonado** ha recibido financiación para la creación de la unidad Aula Novartis de Esclerosis Múltiple, Universidad de los Pacientes de Novartis Farmacéutica. Ayuda económica para la financiación de la investigación: EM Metaforum: evaluación de las necesidades en

esclerosis múltiple de Novartis Farmacéutica. **Dionisio Fernández Uría** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Biogen, Merck-Serono, Novartis, Teva y Bayer. Honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Biogen, Merck-Serono, Novartis, Teva y Bayer. Ha recibido financiación por participar en una investigación de Biogen, Merck-Serono, Novartis, Teva y Bayer. **José de Jesús Flores Rivera** ha recibido financiación para asistencia a reuniones y congresos de Biogen, Merck y Teva. **Juan Antonio García Merino** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Sanofi y Teva. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Bayer, Biogen, Merck, Sanofi y Teva. Financiación por participar en una investigación de Bayer, Biogen, Merck, Sanofi, Novartis y Glaxosmithkline GSK. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Bayer, Biogen, Merck, Sanofi y Novartis. Dotación significativa de material a la unidad o servicio de Biogen. Ha recibido ayudas económicas para contratación de personal en la unidad de Biogen y Merck. Ha percibido ayudas económicas para la financiación de una investigación de Biogen y Merck. **Guillermo Izquierdo Ayuso** ha recibido honorarios por consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Biogen Idec, Novartis, Merck-Serono, Aventis, Bayer-Schering y Teva. Ha recibido financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio de Merck-Serono. **M^a Carmen Márquez Rebollo** ha recibido financiación para asistencia, traslado y alojamiento a la Reunión de Enfermería en Esclerosis Múltiple, Asistencia y traslado a Workshop de Teva y Merck-Serono. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Novartis y Biogen Idec. Ha recibido financiación por participar en una investigación Study Coordinator, de Sanofi y Teva. **Gisela Martín Ozaeta**, ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...) de Shering, Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Shering, Merck-Serono, Biogen, Teva, Sanofi y Novartis. Ha percibido ayuda económica para la financiación de una investigación: Estudio epidemiológico de Shering y Bayer. **José E. Meca Lallana** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de todas las empresas farmacéuticas en relación con esclerosis múltiple: Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer Schering y Merck-Serono. Financiación por participar en una investigación de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer Schering y Merck-Serono. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. Ha recibido financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. Dotación significativa de material a la unidad o servicios de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. Ha recibido ayudas económicas para contratación de personal en la unidad o servicio de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-

Serono. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Almirall, Novartis, Biogen Idec, Teva, Sanofi-Aventis, Bayer-Schering y Merck-Serono. **Esther Moral Torres** refiere haber recibido financiación para asistencia a cursos y congresos de: Merck-Serono, Novartis, Bayer y Biogen. Ha recibido honorarios como ponente de Merck-Serono, Biogen idec, Almirall y Bayer y ha participado en consultorías patrocinadas por Bayer y Biogen idec. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación: «Neuropsicología de las enfermedades desmielinizantes en el HMB». Ha recibido financiación de programas educativos para enfermería especializada de Novartis, Merck-Serono y Biogen idec. **Javier Olascoaga Urtaza** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Esclerosis Múltiple de Biogen, Sanofi, Teva, Merck y Novartis. Ha recibido honorarios como ponente en la Reunión Esclerosis Múltiple de Biogen IDEC, Sanofi, Teva, Merck y Novartis. Financiación de programas, educativos o cursos: Máster de Bayer. Ha recibido financiación por participar en una investigación BIODONOSTIA de Biogen y Merck. Consultoría para una compañía farmacéutica/ otras tecnologías: Advisory de Teva, Sanofi, Merck, Novartis, y Biogen. Ha recibido ayudas económicas para contratación de personal en la Unidad de Esclerosis Múltiple BIODONOSTIA de Biogen, Merck, Teva y Sanofi. Ha recibido financiación económica para la financiación de una investigación Unidad de Esclerosis Múltiple BIODONOSTIA de Biogen y Merck. **Inmaculada Pericot Nierga** ha recibido financiación para el congreso SEN 2007 de Novartis. **José M^a Prieto González** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencias a cursos de Biogen Idec, Teva y Novartis. Honorarios como ponente en conferencias, cursos de Biogen Idec, Teva y Novartis. Ha recibido financiación por participar en una investigación de Biogen Idec, Teva y Novartis. Ha realizado consultorías para compañías farmacéuticas/otras tecnologías de Biogen Idec, Teva, Novartis y Bayer-Shering. Ha percibido dotación significativa de material a la unidad o servicio de Biogen Idec, Bayer-Shering y Novartis. Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación de Biogen Idec y Novartis, también ha recibido financiación de programas educativos o cursos para la unidad de Biogen Idec, Teva y Novartis. **Víctor M. Rivera Olmos** ha recibido honorarios como ponente en conferencias de Bayer HealthCare, Biogen Idec, Consorium of MS Centers, Merck Serono, Novartis, Stendhal LATAM y Teva. Financiación por participar en una investigación de Novartis y Biogen Idec. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías: Acorda, Biogen Idec, Novartis y Teva. **Alfredo Rodríguez-Antigüedad Zarranz**, ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos de Shering, Merck, Teva, Sanofi-Aventis, Novartis y Biogen-Idec. Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos...) de Shering, Merck, Teva, Sanofi-Aventis, Novartis y Biogen-Idec. Financiación por participar en una investigación de Shering, Merck, Teva, Sanofi-Aventis, Novartis y Biogen-Idec. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías de Shering, Merck, Teva, Sanofi-Aventis, Novartis y Biogen-Idec. **Nieves Téllez Lara** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...) de Merck-Serono, Teva-Sanofi, Biogen Idec y Shering. Honorarios como ponente en conferencia de Teva, Sanofi, Biogen Idec y Merck Serono. Ha recibido financiación de programas educativos o cursos: Organización de Jornadas de investigación de Merck-Serono.

Dotación significativa de material inventariable a la unidad de Biogen Idec. Ayuda económica para la financiación de una investigación de Biogen Idec, Shering, Merck-Serono y Sanofi-Teva. **Pablo Villoslada Díaz** ha recibido financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...): inscripción al congreso y viaje ECTRIMS y AAN de Merck-Serono. Honorarios como ponente en una conferencia de Roche. Consultoría para una compañía farmacéutica/ otras tecnologías: Roche, Novartis, Neurotec Pharma, Digna, Biotec y Bionure. Accionista (socio fundador) de Bionure. Ayuda económica para la financiación de una investigación: Proyectos de investigación promovidos por investigador de Roche, Digna Biotec y Novartis.

Anexo 2. Información para pacientes, familiares y cuidadores

¿QUÉ ES LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE?

El sistema nervioso central, compuesto por cerebro y médula espinal, es preciso y específico en todos sus quehaceres. Cada zona, cada área, cada neurona está especializada en una determinada tarea. En la esclerosis múltiple (EM) se altera el funcionamiento altamente especializado del sistema nervioso central.

La EM es una enfermedad en la que se producen múltiples lesiones en las fibras nerviosas, concretamente en la mielina, que es la sustancia que recubre los axones y permite la comunicación entre neuronas. Cuando se destruye la mielina se dificulta la comunicación entre el sistema nervioso central y los músculos y órganos sensoriales. Esta falta o entorpecimiento de la comunicación es lo que da lugar a un mal funcionamiento del sistema nervioso central y a la aparición de una variedad de síntomas. Podemos encontrar que diferentes personas, diagnosticadas con la misma enfermedad, desarrollan síntomas diferentes dependiendo de la zona afectada:

- debilidad;
- fatiga;
- parestesias (hormigueo);
- dolor neuropático (causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso central);
- alteraciones de la visión: visión doble; pérdida de agudeza visual, etc.;
- disartria: trastorno del habla (dificultades de articulación de las palabras);
- temblor;
- ataxia (descoordinación de movimientos);
- afasia (dificultad para la elaboración del lenguaje);
- incontinencia, urgencia urinaria;
- alteraciones emocionales;
- ...

Habitualmente los síntomas se manifiestan en forma de brotes (episodios de afectación neurológica con una duración limitada en el tiempo). La agresividad con que se producen estos brotes, así como la asiduidad con que se producen, es lo que marca la evolución de la enfermedad y su tipología³⁴¹:

- **EM remitente recurrente:** presencia de brotes con recuperación completa o con alguna secuela o déficit en el periodo de recuperación. Los periodos entre brotes se caracterizan por una ausencia de aumento de discapacidad/progresión.

- **EM secundariamente progresiva:** curso inicial en forma de EM remitente recurrente seguido de progresión con o sin brotes asociados, estabilización y mejoras ocasionales.
- **EM primariamente progresiva:** aumento de la discapacidad/progresión desde el inicio con estabilidad transitoria y mejoras ocasionales.

La enfermedad afecta a personas jóvenes, entre los 20 y los 45 años de edad, y con más frecuencia a mujeres que a hombres. No se conoce hasta el momento su causa y tampoco tenemos, por ahora, una cura para ella.

LA ATENCIÓN A LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los esfuerzos de los profesionales que trabajan en el campo de la EM están encaminados a comprender cuál es su causa y frenar la evolución de la enfermedad a través de tratamientos efectivos que reduzcan su avance y agresividad y que permitan aliviar los síntomas ya instaurados.

Una buena práctica médica no existe sin el respeto a la voluntad del paciente que ha adquirido el derecho de participar en la propia planificación de la atención sanitaria. El profesional sanitario tiene la responsabilidad profesional, legal y ética de asegurar y favorecer la participación del paciente poniendo a su alcance herramientas que respeten el principio de autonomía³⁵⁵. Una buena información facilita esta implicación.

Por todo ello, ponemos al alcance de las personas afectadas, así como de sus familiares y cuidadores, la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LA ATENCIÓN A LAS PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE que basa sus recomendaciones en el conocimiento científico más actual y en las aportaciones razonadas y consensuadas de los profesionales expertos y dedicados a la EM, para que las personas afectadas, y su entorno entiendan el proceso de atención que reciben, las pautas que siguen los profesionales que les tratan, las decisiones que se toman, el por qué de un medicamento y no de otro, y la necesidad de un determinado tratamiento.

En esta Guía se ha recogido el conocimiento científico más actual sobre la EM y se ha transformado en una serie de pautas de actuación para la práctica clínica diaria, que tendrán una repercusión muy positiva en las personas afectadas. Se ofrecen recomendaciones del proceso diagnóstico y seguimiento, así como de las mejores opciones de tratamiento de acuerdo con el principio de «riesgo-beneficio». Es decir, qué riesgo supone para la persona y qué beneficio le aporta un determinado tratamiento, buscando siempre el equilibrio beneficio-riesgo más favorable.

El material informativo para pacientes, familiares y cuidadores incluye las recomendaciones de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple con el objetivo de que los pacientes y sus familiares/cuidadores estén informados sobre aspectos de la enfermedad con un enfoque científico, basado en los estudios disponibles hasta el momento, lo cual lo diferencia de otros materiales divulgativos sobre la EM ya disponibles.

A continuación se presentan las 20 preguntas clínicas a las que responde la Guía de práctica clínica con sus recomendaciones correspondientes agrupadas en 3 grandes áreas:

- Diagnóstico e historia natural.
- Tratamiento modificador del curso de la enfermedad.
- Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador.

Cada recomendación (acción) lleva asignada su fuerza (confianza) y dirección (hacer o no) asignada por el grupo de trabajo en función de las siguientes definiciones:

- **Fuerte:** el grupo de trabajo, a partir de la evidencia disponible, tiene la certeza de que los potenciales efectos beneficiosos derivados de llevar a cabo la recomendación son mayores que los potenciales efectos perjudiciales (a favor) o viceversa, que los potenciales efectos perjudiciales superan a los potenciales efectos beneficiosos (en contra).
- **Débil:** el grupo de trabajo acuerda, en caso de no disponer de evidencia científica que ofrezca total certeza, que los potenciales efectos beneficiosos de llevar a cabo una recomendación probablemente superan a los riesgos (a favor) o viceversa, que los potenciales efectos perjudiciales probablemente superan a los beneficios (en contra).

En ocasiones, el grupo de trabajo ha formulado «Pautas de buena práctica», basadas en su experiencia clínica, ante aspectos prácticos importantes.

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

Diagnóstico e historia natural de la esclerosis múltiple

1. En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de una analítica permite descartar otros diagnósticos que puedan confundirse con la EM?

En pacientes con sospecha de EM y en función de los síntomas que presente el paciente y su contexto epidemiológico, se recomienda valorar la realización de una analítica (pauta de buena práctica).

2. En pacientes con un cuadro sugestivo de EM, ¿la realización de pruebas complementarias permite confirmar el diagnóstico de EM (según criterios de McDonald 2010)?

Resonancia magnética:

- En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una resonancia magnética cerebral para confirmar el diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010 (fuerte).
- En pacientes con sospecha de EM en los que la resonancia magnética muestre lesiones características de EM, se recomienda la administración de contraste para demostrar diseminación en espacio y en tiempo confirmatoria del diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010 (fuerte).
- El estudio de resonancia magnética se ampliará a la médula cuando haya sospecha clínica de afectación medular y/o cuando los hallazgos de la resonancia magnética cerebral no sean concluyentes (pauta de buena práctica).
- Las técnicas de resonancia magnética no convencional no contribuyen al diagnóstico de EM y su utilización no se recomienda en la práctica clínica habitual (pauta de buena práctica).
- La resonancia magnética de órbita no es necesaria para confirmar el diagnóstico de neuritis óptica, únicamente se recomienda para casos atípicos (pauta de buena práctica).
- En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de una resonancia magnética cerebral para descartar otros diagnósticos alternativos (pauta de buena práctica).
- La administración de contrastes que contienen gadolinio debe efectuarse siguiendo a las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias (pauta de buena práctica).
- Los estudios de resonancia magnética deben realizarse siguiendo las recomendaciones técnicas establecidas y ser interpretados por profesionales con suficiente conocimiento y experiencia (pauta de buena práctica).

Análisis del líquido cefalorraquídeo:

- En pacientes con sospecha de EM en brotes, el estudio del líquido cefalorraquídeo no es necesario para la confirmación diagnóstica de EM según los criterios de McDonald 2010 (fuerte).
- En pacientes con sospecha de EM primariamente progresiva, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo cuando la resonancia magnética no cumpla criterios de diseminación en espacio según McDonald 2010 (fuerte).

- En pacientes con sospecha de EM y manifestaciones clínicas atípicas o radiológicas no diagnósticas, se recomienda realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo que incluya la determinación de bandas oligoclonales y/o la síntesis de inmunoglobulina G (pauta de buena práctica).

Potenciales evocados:

- El estudio de potenciales evocados no es necesario para la confirmación diagnóstica de EM en brotes según los criterios de McDonald 2010 (fuerte).
- En pacientes con sospecha de EM, se recomienda la realización de potenciales evocados si se requiere la confirmación de un evento neurológico no objetivado (pauta de buena práctica).

3. ¿La forma de comunicación del diagnóstico por parte del neurólogo y el perfil de afrontamiento del paciente condicionan el impacto del diagnóstico?

- Los pacientes con confirmación diagnóstica de EM deben recibir por parte del profesional sanitario información inteligible y detallada sobre la enfermedad, y adaptada a su situación clínica y a su nivel de alfabetización en salud (débil).
- Se recomienda identificar con el paciente y su entorno familiar, aquellos factores que pueden dificultar la asimilación del impacto de la EM, especialmente durante el diagnóstico y fases posteriores (débil).
- Se recomienda hacer una comunicación temprana y acorde con las necesidades del paciente y su entorno durante la fase del diagnóstico de EM para minimizar la ansiedad asociada a la incertidumbre (pauta de buena práctica).
- Se recomienda un adecuado acompañamiento del paciente y la familia durante el proceso diagnóstico de la EM (pauta de buena práctica).

4. En pacientes con sospecha de EM o EM confirmada, ¿la administración de vacunas aumenta el riesgo de exacerbaciones?

- Cuando estén indicadas las vacunas frente a la gripe, al tétanos o al virus de la hepatitis B no se deben desaconsejar en pacientes con EM o sospecha de EM por temor al riesgo de brotes tras la vacunación (débil).
- Cuando esté indicada, se debe valorar el beneficio-riesgo de la vacunación frente a fiebre amarilla en pacientes con EM (pauta de buena práctica).
- A los pacientes con EM se les debe informar de la importancia de estar vacunado correctamente (pauta de buena práctica). Véase la tabla 3.
- En pacientes que van a iniciar el tratamiento con fingolimod, o con fármacos inmunosupresores se recomienda comprobar el estado serológico frente al virus varicela zoster y virus del sarampión y vacunar en caso negativo, esperando un mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento (pauta de buena práctica).

Tabla 3. Vacunación en pacientes con EM (adaptado de MMWR 2012)³⁴³

Tipo de vacuna	Pauta vacunal	Dosis de recuerdo
Antigripal	1 dosis.	Anual.
Tétanos	Primovacunación 3 dosis. (0,1, 6 meses).	1 dosis cada 10 años. Alternativa: 1 dosis entre los 50 y los 65 años.
Vacuna frente al virus de la hepatitis B	3 dosis (0,1, 6 meses).	No precisa.
Triple vírica ^{a,b}	2 dosis.	No precisa.
Varicela ^{a,b}	2 dosis.	No precisa.
Antineumocócica 23v ^b	1 dosis.	A los 5 años en los que reciben tratamiento inmunosupresor o han recibido la primera dosis < 65 años.
Antimeningocócica tipo C conjugada ^b	1 dosis.	No precisa.
Vacuna frente a haemophilus tipo b ^b	1 dosis.	No precisa.

^a Contraindicadas en inmunodeprimidos y embarazadas. Si serología negativa, asegurar inmunización antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

^b Indicadas si el paciente recibe o va a recibir el tratamiento inmunosupresor.

Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

5. En pacientes con un síndrome clínico aislado, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Interferón beta:

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM (fuerte).

Acetato de glatirámero:

En pacientes con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante y lesiones características en la resonancia magnética, se recomienda el tratamiento con

acetato de glatirámero para retrasar la aparición de nuevos brotes y/o nuevas lesiones que conlleven un diagnóstico de EM (fuerte).

6. En pacientes con EM confirmada, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Interferón beta:

- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta para disminuir la frecuencia de brotes (fuerte).
- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta para enlentecer el aumento de la discapacidad (débil).
- En pacientes con EM secundariamente progresiva y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con interferón beta 1b o interferón beta 1a subcutáneo para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad medida con la escala *Expanded Disability Status Scale* (débil).
- En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda tratar con interferón beta (1a o 1b) (fuerte).

Acetato de glatirámero:

- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para disminuir la frecuencia de brotes (fuerte).
- En pacientes con EM remitente recurrente y actividad clínica en forma de brotes, se recomienda tratar con acetato de glatirámero para enlentecer el aumento de la discapacidad (débil).
- En pacientes con EM primariamente progresiva, NO se recomienda el tratamiento con acetato de glatirámero (fuerte).

Natalizumab:

- En pacientes con EM remitente recurrente activa que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámero, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda el tratamiento con natalizumab para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias (fuerte).

- Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab se requieren controles periódicos (clínicos y de resonancia magnética) para identificar los signos de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva según Fernández et al. (pauta de buena práctica).
- Se debe tener en cuenta que el uso de un fármaco inmunosupresor tal como azatioprina, ciclofosfamida, mitoxantrona o metotrexato aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en caso de administrar natalizumab posteriormente (pauta de buena práctica).

Fingolimod:

- En pacientes con EM remitente recurrente que no responden a interferón beta ni a acetato de glatirámico, y en pacientes con formas EM remitente recurrente agresivas que no han recibido ningún tratamiento modificador del curso de la enfermedad previamente, se recomienda el tratamiento con fingolimod para disminuir la frecuencia de brotes y enlentecer el aumento de la discapacidad, siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias (fuerte).
- Debido a la eventual afectación del ritmo cardiaco, tras la administración de la primera dosis de fingolimod se recomienda seguir las pautas de vigilancia establecidas por la Agencia Europea del Medicamento (pauta de buena práctica).

Mitoxantrona:

- Se recomienda tratar con mitoxantrona a los pacientes con EM remitente recurrente agresiva o EM secundariamente progresiva con brotes que no responden al tratamiento médico adecuado y que presenten evidencia de inflamación activa (fuerte).
- Los pacientes en tratamiento con mitoxantrona deben someterse a analíticas de sangre periódicas y a evaluaciones de corazón durante el tratamiento y posteriormente por un periodo de varios años (pauta de buena práctica).

Metotrexato:

En pacientes con EM, NO se recomienda el tratamiento con metotrexato para reducir la actividad inflamatoria y/o enlentecer el aumento de la discapacidad (débil).

Azatioprina:

En pacientes con EM remitente recurrente y determinadas características clínicas (por ejemplo, enfermedad sistémica asociada o espectro neuromielitis óptica), se recomienda valorar el tratamiento con azatioprina (débil).

Ciclofosfamida:

- En los pacientes con EM progresiva, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida (fuerte).

- La ciclofosfamida se recomienda como una posible opción terapéutica en pacientes con formas agresivas de EM que no responden al tratamiento médico adecuado, teniendo especialmente en cuenta el balance beneficio-riesgo en pacientes jóvenes (débil).

Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas:

En los pacientes con EM remitente recurrente o EM secundariamente progresiva que presenten brotes, aumento de la discapacidad y actividad inflamatoria en la resonancia magnética refractaria al tratamiento médico adecuado, se recomienda valorar la realización de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (débil).

7. En población pediátrica con EM, ¿qué efecto tienen los fármacos modificadores del curso de la enfermedad?

Interferón beta y acetato de glatirámero:

En pacientes con EM menores de 18 años, se recomienda el tratamiento con interferón beta (1a o 1b) y acetato de glatirámero en las mismas indicaciones y dosis que en adultos (débil).

Natalizumab:

El natalizumab está contraindicado, según ficha técnica, en pacientes con EM menores de 18 años pero se podría considerar su uso cuando fallen los tratamientos reguladores del sistema inmunitario, en determinadas circunstancias y en las mismas indicaciones y dosis que en adultos (débil).

Mitoxantrona:

En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con mitoxantrona (fuerte).

Ciclofosfamida:

En pacientes con EM menores de 18 años, NO se recomienda el tratamiento con ciclofosfamida (débil).

8. En pacientes con EM que reciben tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad, ¿qué marcadores predicen una mala respuesta al tratamiento?

- En pacientes con EM remitente recurrente en tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámero, la existencia de actividad clínica (brotes o aumento de la discapacidad) junto con actividad radiológica (lesiones activas) confiere un

riesgo de persistencia de la actividad clínica. En estos pacientes se recomienda el cambio de tratamiento (débil).

- Se recomienda valorar la persistencia de la actividad clínica y radiológica en los primeros 12 meses de tratamiento y revisar su eficacia periódicamente (pauta de buena práctica).

9. En pacientes con EM en remisión clínico-radiológica con tratamiento modificador del curso de la enfermedad, ¿está indicada la suspensión del tratamiento?

- Se recomienda no suspender el tratamiento en aquellos pacientes con EM en tratamiento con interferón beta o acetato de glatirámero en remisión clínico-radiológica y sin efectos adversos relevantes o que limiten la calidad de vida relacionada con la salud (débil).
- En pacientes con EM en tratamiento con natalizumab durante más de 2 años, que hayan estado en contacto con el virus John Cunningham y que hayan recibido en el pasado algún medicamento depresor del sistema inmunitario, se recomienda valorar la suspensión de la medicación para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (fuerte).
- La retirada de natalizumab hace recomendable la monitorización del riesgo de reactivación de la EM. Se puede valorar el iniciar un fármaco regulador del sistema inmunitario (interferón beta o acetato de glatirámero) tras la retirada, incluso en ausencia de un periodo de lavado. Si el cambio es por fingolimod se debería esperar 3 meses (pauta de buena práctica).
- La valoración de continuar o suspender el tratamiento se debe realizar consensuadamente con el paciente (pauta de buena práctica).

10. ¿Cuál es la conducta terapéutica en la EM ante el deseo gestacional, gestación y lactancia?

- En pacientes con EM, una adecuada planificación del embarazo es fundamental para minimizar riesgos (pauta de buena práctica).
- Se recomienda evitar la interrupción de la medicación reguladora del sistema inmunitario en el momento en que la paciente manifiesta su deseo gestacional (débil).
- En las pacientes con EM, se recomienda no iniciar tratamiento regulador del sistema inmunitario (interferón beta o acetato de glatirámero) durante el embarazo (fuerte).
- La lactancia materna, como en la población general, es aconsejable en pacientes con EM (pauta de buena práctica).

- No es recomendable la lactancia durante el tratamiento regulador del sistema inmunitario (débil).
- En aquellas mujeres con una elevada actividad de la enfermedad previa o durante el embarazo, debe valorarse el inicio precoz del tratamiento regulador del sistema inmunitario tras el parto (débil).

Tratamiento sintomático y tratamiento rehabilitador

11. Ante un brote, ¿el tratamiento con corticosteroides permite un mejor control de los síntomas?

Metilprednisolona:

- En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda el tratamiento con metilprednisolona para disminuir su duración (fuerte).
- La pauta a dosis altas intravenosas o dosis equivalentes orales pueden tener similar eficacia (débil).

Hormona adrenocorticotrópica y dexametasona:

- En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, se recomienda la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) como una opción terapéutica en aquellos casos donde no haya posibilidades de encontrar una vía para la administración de metilprednisolona (débil).
- En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el tratamiento con dexametasona (débil).

12. Ante un brote, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinar mejora el control de los síntomas?

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante grave, se recomienda valorar la conveniencia de iniciar tratamiento rehabilitador multidisciplinar si persisten síntomas tras el tratamiento farmacológico (débil).

13. Ante un brote, ¿el tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulina G intravenosa permite el control de los síntomas?

Plasmaféresis:

En pacientes con EM que presentan brotes discapacitantes graves que no respondan a ciclos de corticoterapia intravenosa, se recomienda realizar plasmaféresis (débil).

Inmunoglobulina G intravenosa:

En pacientes con EM que presentan un brote discapacitante, NO se recomienda el uso de inmunoglobulina G intravenosa sola o en combinación con metilprednisolona intravenosa (fuerte).

14. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran la fatiga?

Amantadina:

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda tratar con amantadina (débil).

Modafinilo:

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda el tratamiento con modafinilo (fuerte).

Pemolina:

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda tratar con pemolina (fuerte).

Metilfenidato:

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, NO se recomienda el tratamiento con metilfenidato (débil).

Estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía:

En pacientes con EM que presentan síntomas de fatiga, se recomienda valorar la realización de estrategias rehabilitadoras de conservación de la energía (débil).

15. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora la capacidad para caminar?

En pacientes con EM que presenten dificultades para caminar, se recomienda el tratamiento con fampridina siempre que cumplan con las indicaciones vigentes establecidas por las autoridades sanitarias. Se debe evaluar su suspensión si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo (fuerte).

16. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran la espasticidad?

Se considera importante valorar los efectos beneficiosos y/o nocivos de la espasticidad desde un punto de vista funcional, ya que no siempre es un síntoma/signo discapacitante. En algunos casos, la espasticidad puede tener efectos beneficiosos y mejorar la capacidad funcional del paciente (pauta de buena práctica).

Baclofeno oral:

En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda tratar con baclofeno oral (débil).

Tizanidina:

En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observe mejoría clínica o haya mala tolerancia con el baclofeno oral, se recomienda añadir o cambiar a tizanidina (débil).

Benzodiacepinas:

En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica con baclofeno oral ni con tizanidina, se recomienda tratar con diazepam (débil).

Gabapentina:

En pacientes con EM que presenten espasticidad, se recomienda el tratamiento con gabapentina (débil).

Nabiximols:

En pacientes con EM y espasticidad en los que no se observa mejoría clínica o haya mala tolerancia al resto de tratamientos, se recomienda el tratamiento con nabiximols. Se debe evaluar su suspensión si no se observa una mejora en la sintomatología a corto plazo (fuerte).

Baclofeno intratecal:

En pacientes con EM y espasticidad grave sin respuesta a la medicación oral, se recomienda valorar la implantación de una bomba intratecal de baclofeno. Previo a su indicación debe evaluarse su efectividad mediante un test de baclofeno intratecal y, en aquellos pacientes con capacidad de marcha, esta prueba debe realizarse mediante una bomba externa que permita evaluar la capacidad funcional del paciente (débil).

Toxina botulínica A:

En pacientes con EM que presenten espasticidad localizada, se recomienda considerar la aplicación local de toxina botulínica A (débil).

Fisioterapia:

La fisioterapia (ejercicios pasivos o activos y estiramientos de la musculatura espástica), de forma exclusiva o combinada con otros tratamientos antiespásticos recomendados, pueden facilitar el manejo de la espasticidad en los pacientes con EM (débil).

17. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico mejora el dolor de origen neurológico?

Gabapentina:

En pacientes con EM que presenten dolor de origen neurológico, se recomienda el tratamiento con gabapentina (débil).

Carbamacepina:

En pacientes con EM que presenten dolor de origen neurológico, se recomienda el tratamiento con carbamacepina (débil).

Amitriptilina:

En pacientes con EM que presenten dolor de origen neurológico, se recomienda el tratamiento con amitriptilina (débil).

Pregabalina:

En pacientes con EM que presenten dolor de origen neurológico, se recomienda el tratamiento con pregabalina (débil).

18. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran el déficit cognitivo?

Donepezilo:

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de donepezilo para el tratamiento del déficit cognitivo (fuerte).

Rivastigmina:

En pacientes con EM, NO se recomienda uso de rivastigmina para el tratamiento del déficit cognitivo (fuerte).

Memantina:

En pacientes con EM, NO se recomienda el uso de memantina para el tratamiento del déficit cognitivo (fuerte).

Interferón beta:

En pacientes con EM, no se recomienda el uso de interferón beta para el tratamiento del déficit cognitivo (débil).

Acetato de glatirámico:

En pacientes con EM, no se recomienda el uso de acetato de glatirámico para el tratamiento del déficit cognitivo (débil).

Rehabilitación cognitiva:

En pacientes con EM, se recomienda valorar la realización de rehabilitación cognitiva adecuada al déficit (débil).

19. En pacientes con EM, ¿el tratamiento farmacológico y/o tratamiento rehabilitador mejoran el mal funcionamiento de la vejiga?

Es conveniente valorar el tipo de disfunción vesical que presentan los pacientes con EM para realizar el tratamiento oportuno (pauta de buena práctica).

Oxibutinina:

En pacientes con EM que presenten mal funcionamiento de la vejiga (urgencia-incontinencia), se recomienda el tratamiento con oxibutinina (débil).

Tolterodina:

En pacientes con EM que presenten mal funcionamiento de la vejiga (urgencia-incontinencia), se recomienda valorar el tratamiento con tolterodina (pauta de buena práctica).

Desmopresina:

En pacientes con EM que presenten mal funcionamiento de la vejiga y aumento de la frecuencia en la micción por la noche, se recomienda el tratamiento con desmopresina (débil).

Tratamiento rehabilitador del suelo pélvico:

En pacientes con EM que presenten mal funcionamiento de la vejiga, se recomienda valorar la utilización de la rehabilitación del suelo pélvico (pauta de buena práctica).

Cateterismo vesical intermitente:

- A los pacientes con EM que presenten mal funcionamiento de la vejiga con vaciamiento incompleto de la misma, se recomienda valorar la posibilidad de realizar cateterismo intermitente de la vejiga (pauta de buena práctica).
- Los pacientes candidatos a cateterismo intermitente de la vejiga deben recibir una adecuada formación en la técnica (pauta de buena práctica).

20. En pacientes con EM, ¿el tratamiento rehabilitador multidisciplinario mejora la calidad de vida relacionada con la salud?

En pacientes con EM, se recomienda realizar tratamiento rehabilitador multidisciplinario adecuado al momento evolutivo, ya que puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria (débil).

Este material informativo forma parte de la *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*, consultable en la página web de la AIAQS (www.aatrm.net).

Esta Guía es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Se recomienda que la Guía sea citada de la siguiente manera: Grupo de trabajo de la *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. *Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple*. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Las personas interesadas en este documento pueden dirigirse a:

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona

Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Anexo 3. Guías y documentos de consenso consultados

Para la elaboración de la GPC sobre la atención a las personas con EM se han tenido en cuenta algunas guías y documentos de consenso sobre este tema como fuentes secundarias de bibliografía.

A continuación se proporciona un listado y enlace al texto completo.

Título (año): Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2011)³⁵⁶.

Autor (es): Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A.

Referencia: Neurology 2011;76(3):294-300.

Disponible en: <http://www.neurology.org/content/76/3/294.full.pdf+html>

Título (año): European Association of Urology guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction (2009)³³⁹.

Autor (es): Stöhrer M, Blok B, Castro-Díaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ.

Referencia: Eur Urol 2009 Jul;56(1):81-8.

Título (año): A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis (2009)³³⁸.

Autor (es): Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, Lucas M, Macleod N, Mangnall J, North A, Porter B, Reid S, Russell N, Watkiss K, Wells M.

Referencia: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80(5):470-7.

Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/content/80/5/470> (de pago)

Título (año): Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple (2007)¹⁷.

Autor (es): Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología constituido por los especialistas miembros de dicho grupo que se mencionan a continuación por orden alfabético: J. C. Álvarez-Cermeño, R. Arroyo, T. Arbizu, C. de Andrés, R. Blasco, B. Casanova, F. Coret, O. Fernández, A. García-Merino, M. A. Hernández, G. Izquierdo, J. Matías-Guiu, J. M. Prieto y A. Rodríguez-Antigüedad.

Disponible en: http://em.sen.es/adjuntos/01_08_52_108.pdf

Título (año): Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society (2006)¹⁸.

Autor (es): Henze T, Rieckmann P, Toyka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society.

Referencia: Eur Neurol 2006;56(2):78-105.

Disponible en: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?DOI=95699&typ=pdf>

Título (año): Multiple sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care (2003).

Autor (es): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁹.

Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG8/Guidance/pdf/English>

La RS llevada a cabo para la revisión de la guía se publicó en el año 2004¹⁹: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf>

Después de consultarlo con *stakeholders*, se ha decidido revisar esta guía (junio 2011): <http://guidance.nice.org.uk/CG8/ReviewDecision/pdf/English>

Título (año): Disease modifying therapies in multiple sclerosis Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines (2002)²⁰.

Autor (es): DS, Goodin, Frohman, EM, Garmany, GP, Jr., Halper, MSN, ANP, FAAN; WH Likosky, Lublin, FD, Silberberg, DH, Stuart, WH, and Van den Noort, S.

Referencia: Neurology January 22, 2002 vol. 58 no. 2 169-178

Disponible en: <http://www.neurology.org/content/58/2/169.full.pdf+html>

Terminología

Glosario metodológico

Análisis de coste-beneficio	Evaluación de los resultados del beneficio de una intervención terapéutica, expresado en términos monetarios, comparado con los costes propios de la intervención. El resultado se expresa como la razón entre el coste de la intervención y el coste del beneficio obtenido, y debe medirse con las mismas unidades monetarias.
Análisis de coste-efectividad	Evaluación de los resultados obtenidos en términos de incremento del beneficio terapéutico que se deriva de los costes extraordinarios. Este análisis valora si los beneficios aportados compensan el coste añadido. El resultado se expresa como la razón entre el coste y la efectividad, midiéndose los costes en unidades monetarias y los beneficios en términos de unidades de efectividad, como años de vida ganados.
Análisis de coste-utilidad	Variante del análisis de coste-efectividad en el que la medida de la efectividad se expresa en forma de año de vida ajustado por calidad u otras.
Análisis de sensibilidad	Procedimiento por medio del cual los resultados de un estudio son recalculados utilizando valores alternativos para algunas de las variables del estudio con el objetivo de ver si se alteran las conclusiones del mismo.
Análisis por intención de tratar	Análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en un estudio, manteniendo intacta la asignación aleatoria. De esta manera se evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes que han tenido un seguimiento incompleto, o al cambiar de grupo asignado inicialmente. Los análisis por intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica.
Análisis por protocolo (o de casos válidos)	Es aquel que se limita a incluir en el análisis únicamente a los pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y sin irregularidades ni violaciones del protocolo. Se acerca más al efecto del tratamiento en las condiciones óptimas de uso. Si este tipo de análisis llega a las mismas conclusiones que el análisis por intención de tratar, podemos considerar que los resultados del ensayo son más fiables.

<p>Cocientes de probabilidad (positivo y negativo)</p>	<p>Resultado combinado de la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. El «cociente de probabilidad positivo» (CP+) expresa cuánto más probable es un resultado positivo entre los enfermos que entre los no enfermos. El «cociente de probabilidad negativo» (CP-) expresa cuánto probable es un resultado negativo entre los enfermos que entre los no enfermos.</p> <p>Los cocientes de probabilidad permiten transformar la probabilidad preprueba, es decir, la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad antes de aplicar la prueba (estimada a partir de la anamnesis y de las pruebas previas), en una probabilidad posprueba. Sin que exista una regla fija, se estima que los cambios que pueden causar estos coeficientes según su resultado son: a) $CP + > 10$ o $CP - < 0,1$ = capacidad alta para confirmar y/o descartar el diagnóstico; b) $5 < CP + < 10$ o $0,1 < CP - < 0,2$ = capacidad moderada; c) $2 < CP + < 5$ o $0,2 < CP - < 0,5$ = capacidad baja y d) $1 < CP + < 2$ o $0,5 < CP - < 1$ = capacidad insignificante.</p>
<p>Coefficiente de correlación de Pearson</p>	<p>Medida de asociación que expresa el grado de relación lineal entre 2 variables continuas que siguen una distribución normal y que toma valores entre -1 y +1. Por tanto, 0 sería la ausencia total de relación, +1 cuando hay una relación lineal creciente perfecta, y - 1 cuando hay una relación lineal decreciente perfecta.</p>
<p>Correlación</p>	<p>Grado de relación entre 2 variables. La medida utilizada es el coeficiente de correlación (r) que cuantifica la relación lineal entre la exposición y la enfermedad.</p>
<p>Desviación estándar</p>	<p>Parámetro estadístico de dispersión que representa como promedio cuánto los valores de un individuo se desvían de la media. Se utiliza desviación típica como sinónimo.</p>
<p>Diferencia (estandarizada) de medias</p>	<p>La diferencia entre dos medias dividida por una estimación de la desviación estándar interna del estudio. Cuando un resultado (como puede ser el dolor) se mide de una manera diferente en los diferentes estudios (utilizando diferentes escalas) puede no ser posible comparar directamente o combinar los resultados de los estudios de una revisión sistemática. Si se expresan los efectos como un valor estandarizado, los resultados sí pueden combinarse puesto que entonces no tienen unidades. Las diferencias estandarizadas de medias a veces se las denomina índice d.</p>

Efectividad	Grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso en las condiciones reales de la práctica habitual. Por este motivo, aquello que resulta eficaz para los participantes de un ensayo clínico, puede no ser efectivo en la población general, debido a condicionantes como el cumplimiento terapéutico o las características propias de la población.
Eficacia	Grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso en unas condiciones ideales, como puede ser en el marco de un ensayo clínico.
Eficiencia	Grado en que una intervención produce un resultado beneficioso en relación con el esfuerzo empleado en términos de recursos humanos, materiales y costes. En general, se refiere a la utilización de los recursos estrictamente necesarios que produzcan la máxima efectividad.
Enmascaramiento o cegamiento	Condición impuesta en un individuo o grupo de individuos con el propósito de que no conozcan o aprendan algún hecho u observación, como puede ser la asignación del tratamiento.
Ensayo clínico abierto	Existen 3 significados posibles para este término: a) Un ensayo clínico en el que el investigador y el participante conocen la intervención que será utilizada en cada participante (es decir, no es a doble ciego). La asignación aleatoria puede o no ser utilizada en dichos ensayos; b) Un ensayo clínico en el que el investigador decide qué intervención va a ser administrada (asignación no aleatoria). También es conocido a veces como un diseño abierto (<i>open label</i>) (aunque algunos ensayos que se denominan como «diseños abiertos», son aleatorizados); c) Un ensayo clínico que utiliza un diseño secuencial abierto.
Ensayo clínico controlado	Ensayo clínico en el que el procedimiento que se evalúa se compara con un control concurrente, pudiéndose tratar del procedimiento estándar o patrón, un placebo en caso de ser un tratamiento farmacológico, o ninguna intervención. La asignación de cada grupo de tratamiento o intervención es aleatoria, por lo que algunos autores prefieren el término ensayo clínico controlado y aleatorizado. Si es posible, los tratamientos deberán enmascarse. En la mayoría de los casos el ensayo clínico controlado, aleatorizado y enmascarado es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica.

Ensayo clínico cruzado	Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que los sujetos reciben 2 o más tratamientos en periodos sucesivos que han sido determinados al azar, lo que permite que cada sujeto sea su propio control. Al reducir la variabilidad, estos ensayos son más eficientes y su potencia estadística es mayor. Para evitar que los efectos del primer tratamiento de la secuencia se manifiesten en el segundo periodo, se suele incluir entre los tratamientos periodos de lavado para evitar los efectos residuales.
Ensayo clínico en paralelo	Tipo de ensayo clínico aleatorizado en el que se asigna a unos pacientes a recibir el tratamiento control, mientras que a otros pacientes se les asigna el tratamiento experimental. Así, cada paciente solo recibe 1 de los tratamientos de estudio. Es el diseño más utilizado para evaluar la eficacia comparativa de los medicamentos.
Ensayo controlado aleatorizado	Estudio en el cual los investigadores asignan aleatoriamente a las personas elegibles en varios grupos (por ejemplo, grupo de tratamiento y control) para que reciban o no una o más de las intervenciones que son objeto de comparación. Los resultados son valorados comparando los desenlaces en un grupo y en otro.
Ensayo pivotal	Estudio que se considera esencial para conseguir el registro de un fármaco para una indicación. Son generalmente ensayos clínicos en fase III que demuestran la eficacia del fármaco frente a un placebo o un control. Algunas autoridades aceptan el registro de un fármaco si ha demostrado su eficacia en 2 ensayos clínicos controlados con gran número de pacientes.
Especificidad	Referido a las pruebas diagnósticas, probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando realmente la enfermedad está ausente (una prueba altamente específica da pocos resultados falsos positivos).
Estratificación	Técnica para controlar el efecto de las variables de confusión en el análisis de los datos. Consiste en evaluar la asociación en categorías homogéneas de la variable de confusión.
Estudio cuasiexperimental antes-después (o pre-post)	Se basa en la medición y comparación de la variable respuesta antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental. Los diseños antes-después con un solo grupo permiten al investigador manipular la exposición, pero no incluyen un grupo de comparación. Cada sujeto actúa como su propio control. Existe un riesgo mayor de sesgo de selección en los ensayos cuasialeatorios donde la asignación no se encubre adecuadamente, comparado con los ensayos clínicos controlados con una ocultación de la asignación adecuada.

Estudio de casos y controles	<p>Estudio en el que se seleccionan individuos con una determinada enfermedad y se comparan con unos controles en relación con la exposición previa de posibles factores de riesgo asociados a la enfermedad. La medida que se utiliza para cuantificar la asociación entre la exposición previa y la enfermedad es la razón de probabilidades (<i>odds ratio</i>).</p>
Estudio de cohortes	<p>Estudio en el que se selecciona un grupo de individuos expuestos a unos hipotéticos factores de riesgo y se compara con otro no expuesto a ellos después de un tiempo de seguimiento y hasta el desarrollo de la enfermedad. La medida de asociación que se utiliza en estos estudios es el riesgo relativo y el riesgo absoluto. También llamado estudio longitudinal.</p>
Estudio de cohortes retrospectivo	<p>Estudio de cohorte en el que se comparan dos grupos respecto a la exposición en el pasado a un factor específico y a la presencia de la enfermedad en el presente. Para poder llevar este tipo de estudios es preciso disponer de un buen sistema de registro.</p>
Estudio de pruebas diagnósticas	<p>Los estudios sobre pruebas diagnósticas pueden cumplir dos objetivos. El primero, valorar el impacto de una o de varias estrategias diagnósticas en las decisiones clínicas o en los resultados en pacientes. Esta evaluación se realiza mediante ensayos clínicos o estudios comparativos no experimentales. Este tipo de planteamiento, aunque es el ideal, está disponible en muy pocas ocasiones. El segundo objetivo, tradicionalmente más frecuente, es conocer la capacidad diagnóstica de una prueba (capacidad para clasificar a una persona como sana o enferma). En este apartado nos referimos a este segundo objetivo. Su diseño se basa en una comparación entre la prueba que se estudia y el patrón oro (<i>gold standard</i>), que se aplican a un conjunto de pacientes, evaluándose los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos o cocientes de probabilidad.</p>
Estudios de poscomercialización	<p>Tipo de estudio que se realiza cuando los medicamentos ya se encuentran disponibles para la población. Forman parte de ellos los ensayos clínicos de fase IV y los estudios de utilización de medicamentos. Su objetivo es conocer las consecuencias beneficiosas y perjudiciales del empleo de los medicamentos en las condiciones habituales de la práctica clínica.</p>

Estudios fase III	Ensayo destinado a evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento experimental en una muestra de pacientes más representativa de la población general a la que se destinará el medicamento. Estos estudios son preferentemente controlados, aleatorizados y enmascarados. En general, el grupo control lo constituye un fármaco de eficacia conocida (patrón) en esa enfermedad y es menos frecuente el uso de placebo.
Guía de práctica clínica	Es una guía desarrollada sistemáticamente para ayudar a los clínicos y a los pacientes a tomar decisiones apropiadas sobre una circunstancia clínica específica.
Hazard ratio (o índice de riesgo)	Es la diferencia entre 2 curvas de supervivencia: la reducción del riesgo de muerte (o evento) del grupo tratamiento, comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento.
Heterogeneidad	En el contexto de una revisión sistemática, es la variabilidad o la diferencia entre los estudios en cuanto a las estimaciones de efectos. A veces se hace una distinción entre la «heterogeneidad estadística» (diferencias en los efectos reportados), «heterogeneidad metodológica» (diferencias en el diseño de los estudios) y «heterogeneidad clínica» (diferencias entre los estudios referidas a características clave de los participantes, a intervenciones o a medidas de resultado). Los tests estadísticos de heterogeneidad se utilizan para valorar si la variabilidad clínica en los resultados de los estudios (la magnitud de los efectos) es mayor que aquella que se esperaría hubiera ocurrido por azar.
Intervalo de confianza	Margen de valores dentro de los cuales cabe esperar el valor real de la población con una determinada probabilidad. La probabilidad especificada se denomina nivel de confianza, y los puntos extremos del intervalo de confianza, límites de confianza (superior e inferior). Se utilizan en general intervalos de confianza con una probabilidad del 95%, aunque a veces se utilizan del 90% o del 99%.
Metanálisis	Análisis estadístico de una combinación de los resultados de varios ensayos clínicos mediante una metodología estandarizada. Permite en ocasiones establecer la eficacia de un tratamiento cuando los ensayos clínicos individuales tienen pocos pacientes, o los resultados son contradictorios. Pueden usarse directamente los resultados de los estudios publicados o bien partir de los datos individuales. Esta técnica también puede aplicarse con los estudios observacionales.

Número necesario de pacientes a tratar	Medida epidemiológica de eficacia clínica que expresa el esfuerzo que hay que realizar para prevenir un caso de enfermedad o de muerte. Se calcula mediante el inverso de la reducción absoluta del riesgo (1/RAR).
Odds ratio (razón de riesgos o razón de ventajas)	Medida epidemiológica de asociación obtenida en los estudios de casos y controles que resulta de dividir el producto del número de casos expuestos (a) y el número de controles sin exposición (d) por el producto del número de casos sin exposición (b) y el número de controles expuestos (c). Así, la razón de posibilidades (OR) se calcularía por la expresión: $OR = a \times d / b \times c$. La OR es numéricamente parecida al riesgo relativo cuando se trata de una enfermedad poco frecuente.
Patrón oro, patrón de referencia	El método, procedimiento o medida que queda ampliamente aceptado como el mejor disponible para servir de referencia y comparación con respecto a las nuevas intervenciones. Es de particular importancia en los estudios sobre la precisión de las pruebas diagnósticas.
Placebo	Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción. En ensayos clínicos se utiliza con el objeto de discernir los efectos farmacológicos reales de las expectativas asociadas al tratamiento o de las fluctuaciones de la enfermedad.
Precisión	Grado en el que una medida se realiza sin error aleatorio y también grado de concordancia entre los valores medidos y los verdaderos. Sinónimo de repetibilidad, fiabilidad y confiabilidad. Se refiere a si un instrumento está midiendo algo de forma reproducible. La falta de precisión es debida a un error aleatorio y esencialmente atribuible a la variación muestral, que depende del tamaño muestral y de las características estadísticas del estimador.
Reducción absoluta del riesgo	Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo control (tratamiento estándar, placebo o no intervención) de la incidencia de la enfermedad o efecto observado del grupo con intervención.

Reducción relativa del riesgo	Medida epidemiológica obtenida en los estudios de intervención, que resulta de restar la incidencia de la enfermedad en el grupo control de la incidencia de la enfermedad en el grupo con la nueva intervención, y dividirlo por la incidencia de la enfermedad en el grupo control. Expresa la reducción de riesgo respecto al grupo control.
Revisión Cochrane	Resumen sistemático y actualizado de la evidencia científica más fiable acerca de los beneficios y riesgos de la atención sanitaria. Las revisiones Cochrane intentan ayudar a tomar decisiones prácticas. Para que una revisión sea llamada «revisión Cochrane» debe estar incluida en la <i>Parent database</i> mantenida por la Colaboración Cochrane. La <i>Parent database</i> (Base de datos de Referencia) se compone de módulos de revisiones enviados por los Grupos Colaboradores de Revisión que están registrados en la Colaboración Cochrane. Las revisiones incluidas en uno de los módulos que componen la <i>Parent database</i> son revisadas por el equipo editorial de los Grupos Colaboradores de Revisión, tal como se describe en los diferentes módulos de cada uno de los grupos. Los revisores siguen las orientaciones publicadas en el <i>Manual Cochrane para Revisores</i> . Los métodos específicos utilizados en una revisión se describen en el texto. Las revisiones Cochrane se preparan utilizando el <i>software Review Manager</i> (Revman) proporcionado por la Colaboración y que se ajusta a un formato estructurado.
Revisión sistemática	Método utilizado para analizar una cuestión formulada claramente, y que utiliza una sistemática explícita para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. Se pueden utilizar o no métodos estadísticos (metanálisis) para analizar y resumir los resultados de los estudios incluidos. Véase también Revisión Cochrane.
Riesgo relativo	Medida epidemiológica de asociación obtenida de los estudios de cohortes que resulta de dividir la incidencia de enfermedad de la población expuesta por la incidencia en la población no expuesta, indicando la probabilidad de desarrollar una enfermedad en el grupo expuesto relativo a los no expuestos.

Sensibilidad	Proporción de individuos realmente enfermos que han sido clasificados como tales mediante la utilización de una prueba diagnóstica, con lo que una prueba altamente sensible daría pocos resultados falsos negativos. Se calcula mediante el cociente entre los pacientes correctamente diagnosticados y el total de pacientes que presentan la enfermedad ($a / a + c$).
Sesgo	Error sistemático que puede producirse en la inclusión, asignación, recogida de datos, análisis o interpretación de un estudio, lo que origina resultados o interpretaciones incorrectos.
Significación estadística	Riesgo de equivocarse asumido por el investigador al rechazar la hipótesis nula, cuando en realidad esta es verdadera (probabilidad de cometer el error de tipo I). Por convención se acepta habitualmente un riesgo inferior al 5% ($p < 0,05$).
Tamaño del efecto o magnitud del efecto	En sentido general, este término se aplica a la medida de la diferencia en el resultado entre los grupos de estudio; de tal manera que el riesgo relativo, la razón de <i>odds</i> y la diferencia de riesgos son «magnitudes de efecto». Cuando la magnitud del efecto se aplica a mediciones de variables continuas (como la media), su estimador común más usado es la diferencia media estandarizada, que se calcula como la diferencia de medias dividida por la desviación estándar. Esto es sobre todo útil cuando no hay una medida común a todos los estudios.
Valor predictivo negativo	Referido a pruebas diagnósticas, probabilidad de que una persona con un resultado negativo no padezca la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba negativa y que no presentan la enfermedad (d) y la suma de todos los que tienen la prueba negativa ($c + d$).
Valor predictivo positivo	En las pruebas de diagnóstico, probabilidad de que una persona con un resultado positivo padezca realmente la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba positiva correctamente diagnosticados como poseedores de la enfermedad (a) y la suma de todos los que tienen la prueba positiva ($a + b$).

Fuentes: la mayoría de las definiciones han sido extraídas del Glosario del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*). Versión 4.1.6. (<http://www.cochrane.es/?q=es/handbook>). El resto se ha extraído de glosarios identificados vía buscador Google.

Abreviaturas

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AG	Acetato de glatirámico
AIAQS	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
AMCA	<i>Amended Motor Club Assessment</i>
ATG	Globulina antitumoral
AVAC	Años de vida ajustados por la calidad
BEAM	Carmustina, etopósido, citarabina, melfalán
BI	<i>Barthel Index</i>
BRBNT	<i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
COPE	<i>Dispositional Coping Styles Scale</i>
DE	Desviación estándar
DIS	Diseminación en el espacio
DIT	Diseminación en el tiempo
DM	Diferencia de medias
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EE	Error estándar
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EM	Esclerosis múltiple
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EMCD	Esclerosis múltiple clínicamente definida
EMPP	Esclerosis múltiple primariamente progresiva
EMRP	Esclerosis múltiple recurrente progresiva
EMRR	Esclerosis múltiple remitente recurrente
EMSP	Esclerosis múltiple secundariamente progresiva
ES	<i>Effect size</i> (tamaño del efecto o magnitud del efecto)
FAMS	<i>Functional Assessment of Multiple Sclerosis</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIM	<i>Functional Independence Measure</i>
FIS	<i>Fatigue Impact Scale</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
g	Gramo
GHQ-28	<i>General Health Questionnaire Scale 28</i>
GNDS	<i>Guy's Neurological Disability Scale</i>
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of recommendation assesment, development and evaluation</i>

HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i> (índice de riesgo)
HVLT-R	Test revisado de aprendizaje verbal de Hopkins
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
IFN	Interferón
Ig G	Inmunoglobulina G
im	Intramuscular
ITT	<i>Intention to Treat Analysis</i> (análisis por intención de tratar)
iv	Intravenosa
Kg	Kilogramo
LCR	Líquido ceforraquídeo
LDFR del CVLT-II	<i>Long Delay Free Recall del California Verbal Learning Test-second edition</i>
LHS	<i>London Handicap Scale</i>
LMP	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
m², mm³, mm²	Metros cuadrados, milímetros cúbicos, milímetros cuadrados
mcg	Microgramos o µgramos
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>
mg	Miligramos
ml	Mililitro
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite (Escala funcional compuesta de EM)
MS-FS	Multiple Sclerosis-specific Fatigue Scale
MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSSE	Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale
MUI	Millones de unidades internacionales
MSTCG	<i>Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group</i>
NEO-PI	NEO Personality Inventory
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NMO	Neuromielitis óptica
NNB	Número necesario de pacientes a beneficiar
NNT	Número necesario de pacientes a tratar
NRS	Numerical Rating Scale
OR	<i>Odds Ratio</i> (razón de odds o probabilidades)
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RRR	Reducción relativa del riesgo
RS	Revisión sistemática
sc	Subcutánea
SCA	Síndrome clínico aislado

SEN	Sociedad Española de Neurología
SF-36	<i>Short Form 36 Item Health Survey Questionnaire</i>
SNC	Sistema nervioso central
SNS	Sistema Nacional de Salud
SRT	<i>Selective Reminding Test</i>
T	Teslas
THC	Delta-9-tetrahydrocannabinol
UI	Unidades internacionales
Virus JC	Virus John Cunningham
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
vs	Versus
WMS	<i>Wechsler Memory Scale</i>

Bibliografía

1. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2010;51(5):279-88.
2. Trisolini M, Honeycutt A, Wiener J, Lesesne S. Global economic impact of multiple sclerosis. London (United Kingdom): Multiple Sclerosis International Federation: 2010.
3. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Solino O, Pérez-Miranda J, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006;7 Suppl 2:S65-S74.
4. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71:129-35.
5. Sellner J, Kraus J, Awad A, Milo R, Hemmer B, Stüve O. The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis—a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2011 Jun;10(8):495-502.
6. Granieri E, Economou NT, De GR, Tola MR, Caniatti L, Govoni V, et al. Multiple sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *J Neurol.* 2007;254:1642-8.
7. Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology.* 2003;61:1373-7.
8. Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM. A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology.* 2006;66:182-6.
9. Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, Tiberio M, Calabrese M, Ermani M, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler.* 2003;9:387-92.
10. Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler.* 1999;5:293-6.
11. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. *Neurology.* 1994;44:425-9.
12. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(5):577-81.

13. Modrego Pardo PJ, Latorre MA, Lopez A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol.* 1997;244:182-5.
14. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler.* 2007;13(2):262-4.
15. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, Bustamante R et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler.* 2012;18(3):372-6.
16. Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2012 Apr 30.
17. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2007.
18. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol.* 2006;56(2):78-105.
19. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care [monografía en Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2003 [consultado mayo 2012]. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG8>
20. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr., Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002;58(2):169-78.
21. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. N°2006/01.
22. GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group [Internet]. The GRADE working group; ©2005-2012 [consultado mayo 2011]. Disponible en: www.gradeworkinggroup.org.
23. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
24. Clarke M, Oxman AD. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6. Actualización enero de 2003 [monografía en Internet]. Oxford: The Cochrane Library; 2003 [consultado mayo 2011]. Disponible en: www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm

25. GRADEpro version 3.2 for Windows. [Computer program]. Copenhagen (Denmark): Cochrane Information Management System (IMS). Nordic Cochrane Centre; 2012 [consultado mayo 2012]. Disponible en: <http://ims.cochrane.org/revman/gradepro> .
26. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
29. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157-74.
30. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De SN, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of «no better explanation». *Lancet Neurol*. 2006;5(10):841-52.
31. Carrillo-Mora P, González-Villalva A. Características clínicas y anticuerpos antifosfolipídicos (anticardiolipina-beta2GP-1) en líquido cefalorraquídeo y suero en una muestra de pacientes con esclerosis múltiple en México. *Neurología*. 2010;25(2):71-7.
32. Andrés C de, Guillem A, Rodríguez-Mahou M, López Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2001;104(2):83-7.
33. Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, Tintore M, Espinosa G, Montalban X. Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49(3):408-11.
34. Roussel V, Yi F, Jauberteau MO, Couderq C, Lacombe C, Michelet V, et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun*. 2000;14(3):259-65.
35. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):434-42.
36. Liedorp M, Sánchez E, Van HI, Von Blomberg BM, Barkhof F, Polman CH, et al. No evidence of misdiagnosis in patients with multiple sclerosis and repeated positive anticardiolipin antibody testing based on magnetic resonance imaging and long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(10):1146-8.

37. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*. 2011; 259(3):659-81.
38. Poser CM, Brinar VV. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):150-5.
39. Rovira A, Swanton J, Tintore M, Huerga E, Barkhof F, Filippi M, et al. A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(5):587-92.
40. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):677-86.
41. Tur C, Tintore M, Rovira A, Nos C, R o J, Téllez N, et al. Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(5):631-5.
42. Gómez-Moreno M, Díaz-Sánchez M, Ramos-González A. Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2012;18(1):39-44.
43. Bot JC, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009;19(1):81-99.
44. Rovira A, Tintore M, Álvarez-Cermeno JC, Izquierdo G, Prieto JM. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurología*. 2010;25(4):248-65.
45. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, Enzinger C, Fisher E, Horsfield MA, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1514-20.
46. Kilsdonk ID, Barkhof F, Wattjes MP. 2010 revisions to McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis: impact of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2011;70(1):182-3.
47. Whiting P, Harbord R, Main C, Deeks JJ, Filippini G, Egger M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ*. 2006;332(7546):875-84.
48. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miskiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):830-3.
49. Shellock FG, Morisoli S, Kanal E. MR procedures and biomedical implants, materials, and devices: 1993 update. *Radiology*. 1993;189(2):587-99.
50. Frank Shellock G. Reference manual for MR safety, implants and devices: 2008 Edition. Los Angeles, CA (US): Biomedical Research Publishing Group; 2008.

51. Morgan DE, Spann JS, Lockhart ME, Winningham B, Bolus DN. Assessment of adverse reaction rates during gadoteridol-enhanced MR imaging in 28,078 patients. *Radiology*. 2011;259(1):109-16.
52. Sardanelli F, Mancardi G, Filippi M. Safety of the long-time monthly triple dose of a Gd-based contrast agent. *Eur Radiol*. 2003;13 Suppl 6:L243-L244.
53. Wolansky LJ, Haghighi MH, Sevdalis E, Cook SD, Sethi N, Liu J, et al. Safety of serial monthly administration of triple-dose gadopentetate dimeglumine in multiple sclerosis patients: preliminary results of the BECOME trial. *J Neuroimaging*. 2005;15(3):289-90.
54. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1104-8.
55. Prince MR, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W. Risk factors for NSF: a literature review. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(6):1298-308.
56. Mushlin AI, Ruchlin HS, Callahan MA. Costeffectiveness of diagnostic tests. *Lancet*. 2001;358(9290):1353-5.
57. Grupo de trabajo de la GPC sobre atención a las personas con esclerosis múltiple. Estudio cualitativo sobre valores y preferencias de los pacientes y cuidadores en el marco de una GPC (en redacción). 2011.
58. Schaffler N, Kopke S, Winkler L, Schippling S, Inglese M, Fischer K, et al. Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis - a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2010.
59. Sempere AP, Berenguer-Ruiz L, Lezcano-Rodas M, Mira-Berenguer F, Waez M. Punción lumbar: indicaciones, contraindicaciones, complicaciones y técnica de realización. *Rev Neurol*. 2007;45(7):433-6.
60. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology*. 2000;54(9):1720-5.
61. Solari A, Martinelli V, Trojano M, Lugaresi A, Granella F, Giordano A, et al. An information aid for newly diagnosed multiple sclerosis patients improves disease knowledge and satisfaction with care. *Mult Scler*. 2010;16(11):1393-405.
62. Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):86-91.
63. Lode K, Larsen JP, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H. Patient information and coping styles in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(6):792-9.
64. Grau L RC. Comunicación del diagnóstico de esclerosis múltiple: la opinión del paciente. *Neurología*. 2008;23(6):367-72.

65. Lode K, Bru E, Klevan G, Myhr KM, Nyland H, Larsen JP. Depressive symptoms and coping in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(5):638-43.
66. Ratsep T, Kallasmaa T, Pulver A, Gross-Paju K. Personality as a predictor of coping efforts in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000;6(6):397-402.
67. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;8(3):143-51.
68. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2011;258(7):1197-206.
69. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 2002;59(12):1837-43.
70. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68(10):1267-71.
71. Auriel E, Gadoth A, Regev K, Karni A. Seasonal and H1N1v influenza vaccines in MS: safety and compliance. *J Neurol Sci.* 2012;314(1-2):102-3.
72. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group.* *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26.
73. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler.* 2009;15(1):116-9.
74. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al, and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62.
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Aug 26;60(33):1128-32.
76. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-7):1-27.
77. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice GPA, Tintore M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD005278.
78. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(1):8-10.

79. Pakdaman H, Sahraian MA, Fallah A, Pakdaman R, Ghareghozli K, Ghafarpour M, et al. Effect of early interferon beta-1a therapy on conversion to multiple sclerosis in Iranian patients with a first demyelinating event. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(6):429-31.
80. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. *Arch Neurol.* 2007;64(9):1292-8.
81. Lazzaro C, Bianchi C, Peracino L, Zacchetti P, Uccelli A. Economic evaluation of treating clinically isolated syndrome and subsequent multiple sclerosis with interferon beta-1b. *Neurol Sci.* 2009;30(1):21-31.
82. Curkendall SM, Wang C, Johnson BH, Cao Z, Preblich R, Torres AM, et al. Potential health care cost savings associated with early treatment of multiple sclerosis using disease-modifying therapy. *Clin Ther.* 2011;33(7):914-25.
83. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, Ramo-Tello C, Patti F, Fontoura P, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):69-77.
84. Pozzilli C, Schweikert B, Ecari U, Oentrich W. Supportive strategies to improve adherence to IFN beta-1b in Multiple Sclerosis--results of the BetaPlus observational cohort study. *J Neurol Sci.* 2011;307(1-2):120-6.
85. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503-11.
86. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD004678.
87. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010;32(11):1871-88.
88. Filippini G, Munari L, Incurvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9357):545-52.
89. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002002.
90. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628-36.
91. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *J Neurol Sci.* 2011;302(1-2):96-105.

92. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002;59(10):1507-17.
93. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):889-97.
94. Secondari Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56(11):1496-504.
95. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, Hansen HJ, Mellgren SI, Myhr KM, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):706-10.
96. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Heidenreich FR, Kooijmans MF, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002;59(5):679-87.
97. Li DK, Zhao GJ, Paty DW. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology*. 2001;56(11):1505-13.
98. Miller DM, Cohen JA, Kooijmans M, Tsao E, Cutter G, Baier M. Change in clinician-assessed measures of multiple sclerosis and subject-reported quality of life: results from the IMPACT study. *Mult Scler*. 2006;12(2):180-6.
99. Kappos L, European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998;352(9139):1491-7.
100. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004;63(10):1788-95.
101. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferón beta para la esclerosis múltiple primaria progresiva (Revisión Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 2*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD006643. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
102. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006643.
103. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintore M, Brieva L, Aymerich FX, Río J, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of

- interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(10):1195-205.
104. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004;63(10):1779-87.
 105. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2010;74(23):1877-85.
 106. Goldberg LD, Edwards NC, Fincher C, Doan QV, Al-Sabbagh A, Meletiche DM. Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(7):543-55.
 107. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology.* 2011;77(4):355-63.
 108. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm.* 2007;13(3):245-61.
 109. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health.* 2004;7(5):554-68.
 110. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the medicare population. *Value Health.* 2009; 12(5):657-65.
 111. Touchette DR, Durgin TL, Wanke LA, Goodkin DE. A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2003;25(2):611-34.
 112. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ.* 2003;326(7388):522.
 113. Kendrick M, Johnson KI. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective. *Pharmacoeconomics.* 2000;18(1):45-53.
 114. Kobelt G JLFSJB. Cost-utility analysis of interferon B-1B in the treatment of different types of multiple sclerosis [monografía en Internet]. Stockholm (Sweden): Stockholm school of economics [consultado febrero de 2012]. Disponible en: <http://swopec.hhs.se/hastef/abs/hastef0459.htm>.

115. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66(11):1696-702.
116. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España. *Rev Neurol*. 2011;53(3):129-38. Comentado en *Rev Neurol*. 2012;54(7).
117. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España [reply]. *Rev Neurol*. 2012;54(7):447-8.
118. Sanz-Granda A, García-Jurado L, Polanco-Sánchez C. Análisis del impacto presupuestario del tratamiento en primera línea de la esclerosis múltiple remitente recurrente en España [author reply 447-8]. *Rev Neurol*. 2012;54(7):446-7.
119. Rubio-Terres C, Aristegui I, Medina RF, Izquierdo AG. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *Farm Hosp*. 2003;27(3):159-65.
120. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):918-26.
121. Casado V, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:143.
122. Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JM, Gamero-García MA, et al. [The efficiency and cost-utility ratio of interferon beta in the treatment of multiple sclerosis in Andalusia]. *Rev Neurol*. 2004;39(1):1-6.
123. Arroyo E, Grau C, Ramo-Tello C, Parra J, Sánchez-Solino O. Adherence to disease-modifying therapies in spanish patients with relapsing multiple sclerosis: two-year interim results of the global adherence project. *Eur Neurol*. 2011;65(2):59-67.
124. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintore M, Arévalo MJ, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(3):306-9.
125. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. 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;9(4):349-55.
126. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, Ladkani D, Kadosh S, Shifroni G. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002;59(8):1284-6.

127. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler.* 2010;16(3):342-50.
128. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2011;69(1):75-82.
129. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14.
130. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(4):418-24.
131. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009;72(23):1976-83.
132. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG, et al. Interferon beta-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology.* 2011;76(14):1222-8.
133. Zwibel H, Pardo G, Smith S, Denney D, Oleen-Burkey M. A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2011;258(3):402-11.
134. Fraser C, Morgante L, Hadjimichael O, Vollmer T. A prospective study of adherence to glatiramer acetate in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs.* 2004;36(3):120-9.
135. Freedman MS, Hughes B, Mikol DD, Bennett R, Cuffel B, Divan V, et al. Efficacy of disease-modifying therapies in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic comparison. *Eur Neurol.* 2008;60(1):1-11.
136. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science.* 2010;6(2):236-44.
137. Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD007621.
138. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;71(10):766-73.

139. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.
140. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, García-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
141. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.
142. Bakhshai J, Bleu-Laine R, Jung M, Lim J, Reyes C, Sun L, et al. The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. *J Med Econ*. 2010;13(1):63-9.
143. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1445-54.
144. Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(2):91-108.
145. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27.
146. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
147. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
148. Leypoldt F, Munchau A, Moeller F, Bester M, Gerloff C, Heesen C. Hemorrhagic focal encephalitis under fingolimod (FTY720) treatment: a case report. *Neurology*. 2009;72(11):1022-4.
149. Schwarz A, Korporal M, Hosch W, Max R, Wildemann B. Critical vasospasm during fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2022-4.
150. Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M. Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology*. 2011;76(11):1023-4.
151. New drug evaluation. Fingolimod [monografía en Internet]. London (United Kingdom): Greater Manchester. Medicines Management Group; 2011 [consultado octubre de 2011]. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMM/G/Groups/Publications/GM_NDE/GM_NDE_38_Fingolimod.pdf.

152. Fingolimod (Gilenya®): conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo [página en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [consultado septiembre de 2012]. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_06-2012.htm.
153. O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2011;14(5):617-27.
154. Martinelli BF, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD002127.
155. Costa V, McGregor M, Brophy J. The use of mitoxantrone in the treatment of patients with multiple sclerosis: report update. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (Muhc). Report # 24; 2006.
156. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(18):1463-70.
157. Edan G, Comi G, Le PE, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1344-50.
158. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J. A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler*. 2005;11(3):296-301.
159. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(5):663-70.
160. Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology*. 2002;59(6):909-13.
161. Le PE, Leray E, Edan G. Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler*. 2011;17(7):867-75.
162. Cohen BA, Mikol DD. Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology*. 2004;63(12 Suppl 6):S28-S32.
163. Gonsette RE. A comparison of the benefits of mitoxantrone and other recent therapeutic approaches in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(4):747-65.
164. Martinelli V, Cocco E, Capra R, Salemi G, Gallo P, Capobianco M, et al. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 2011;77(21):1887-95.

165. Cocco E, Sardu C, Gallo P, Capra R, Amato MP, Trojano M, et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler.* 2008;14(9):1225-33.
166. Mitoxantrone hydrochloride (marketed as novantrone and generics) – Healthcare professional sheet text version [monografía en Internet]. Rockville, MD (USA): Food and Drug Administration. Department of Health and Human Service; 2009 [consultado mayo 2011]. Disponible en: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm092708.htm.
167. Novantrone (mitoxantrone for injection concentrate) Prescribing information [monografía en Internet]. Rockville, MD (USA): Food and Drug Administration. Department of Health and Human Service; 2010 [consultado mayo de 2011]. Disponible en: www.fda.gov.
168. Wundes A, Kraft GH, Bowen JD, Gooley TA, Nash RA. Mitoxantrone for worsening multiple sclerosis: tolerability, toxicity, adherence and efficacy in the clinical setting. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(10):876-82.
169. Funch D, Norman H, Wong J, Bennett R, Hillier J, Al-Sabbagh A, et al. Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a healthcare claims database study supplemented with medical records--the RETRO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(5):448-56.
170. Gray O, McDonnell G. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003208.
171. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(4):507-10.
172. Ashtari F SM. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon β -1a: A randomized controlled trial. *JRMS.* 2011;16(4):457-62.
173. Metotrexato-Wyeth 2.5 mg comprimidos [monografía en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [consultado marzo 2011]. Disponible: www.aemps.gob.es
174. Metotrexato pro vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada [página en Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011 [consultado mayo 2011]. Disponible: www.aemps.gob.es
175. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003982.
176. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254(12):1723-8.

177. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med.* 1985;78(1A):44-9.
178. Lhermitte F, Marteau R, Rouillet E, De SH, Loridan M. Traitement prolonge de la sclerose en plaques par l'azathioprine a doses moyennes. Bilan de quinze annees d'experience. *Rev Neurol (Paris).* 1984;140(10):553-8.
179. Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology.* 1996;46(6):1607-12.
180. Knipp S, Hildebrandt B, Richter J, Haas R, Germing U, Gattermann N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. *Haematologica.* 2005;90(5):691-3.
181. Putzki N, Knipp S, Ramczykowski T, Vago S, Germing U, Diener HC, et al. Secondary myelodysplastic syndrome following long-term treatment with azathioprine in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(3):363-6.
182. Willerding-Mollmann S, Wilkens L, Schlegelberger B, Kaiser U. [Azathioprine-associated myelodysplastic syndrome with cytogenetic aberrations]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129(22):1246-8.
183. Rubio-Terres C, Domínguez-Gil HA. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerósia múltiple remitente-residivante con azatioprina o interferón beta en España. *Rev Neurol.* 2005;40(12):705-10.
184. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002819.
185. Awad A, Stuve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(6):50-61.
186. Rinaldi L, Perini P, Calabrese M, Gallo P. Cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: benefits and risks. *Neurol Sci.* 2009;30 Suppl 2:S171-S173.
187. Perini P, Calabrese M, Tiberio M, Ranzato F, Battistin L, Gallo P. Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis: a comparative study. *J Neurol.* 2006;253(8):1034-40.
188. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci.* 2008;266(1-2):25-30.
189. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. The safety profile of cyclophosphamide in multiple sclerosis therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(2):183-90.

190. Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, Nash RA, Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2011;17(2):204-13.
191. Krasulova E, Trmeny M, Kozak T, Vackova B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoblation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler.* 2010;16(6):685-93.
192. Mancardi G, Sormani M, Di GM, Vuolo L, Gualandi F, Amato M, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):835-42. Epub 2011 Nov 29.
193. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology.* 2011;76(12):1066-70.
194. Chen B, Zhou M, Ouyang J, Zhou R, Xu J, Zhang Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol Sci.* 2012 Aug;33(4):881-6. Epub 2011 Dec 8.
195. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefoski D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):244-53.
196. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):239-48.
197. Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, Sharrack B, Muraro PA, Mancardi GL, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(6):1014-21.
198. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
199. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler.* 2002;8(2):115-8.
200. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132(Pt 12):3392-400.
201. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 2002;59(12):1922-8.

202. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008;70(20):1891-7.
203. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(8):1422-5.
204. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L., et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009;30(3):193-9.
205. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68(4):437-44.
206. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(4):472-6.
207. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):120-6.
208. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Brescia MV, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(10):912-7.
209. Huppke P, Stark W, Zurcher C, Huppke B, Bruck W, Gartner J. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65(12):1655-8.
210. Kornek B, Bernert G, Rostasy K, Mlczech E, Feucht M, Prayer D, et al. Long-term follow-up of pediatric patients treated with mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2011;42(1):7-12.
211. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(24):2076-82.
212. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005;64(5):888-90.
213. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(3):511-3.
214. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog*. 2009;5(3):e1000363.
215. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(1):116-27.

216. Killestein J, Polman CH. Determinants of interferon beta efficacy in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(4):221-8.
217. Río J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(10):553-60.
218. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol*. 2009;65(3):268-75.
219. Sormani MP, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, Li D, De SN. Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(5):541-9.
220. Río J, Nos C, Tintore M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006;59(2):344-52.
221. Río J, Rovira A, Tintore M, Huerga E, Nos C, Téllez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(4):479-84.
222. Río J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009;15(7):848-53.
223. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009;16(11):1202-9.
224. Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M, Tsagkaropoulos A, Neema M, Stankiewicz J, et al. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):116-9.
225. Freedman MS, Forrestal FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: analysis of the PRISMS study. *Mult Scler*. 2008;14(9):1234-41.
226. Bosca I, Coret F, Valero C, Pascual AM, Magraner MJ, Landete L, et al. Effect of relapses over early progression of disability in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon. *Mult Scler*. 2008;14(5):636-9.
227. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(3):287-93.
228. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De GL, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the roman experience. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 4:S174-S178.
229. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2004;56(4):548-55.

230. Healy BC, Glanz BI, Stankiewicz J, Buckle G, Weiner H, Chitnis T. A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(12):1483-9.
231. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
232. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23.
233. García MA, Fernández O, Montalban X, De AC, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: Escalado terapéutico. *Neurología.* 2010;25(6):378-90.
234. Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):230-7.
235. Berger JR, Centonze D, Comi G, Confavreux C, Cutter G, Giovannoni G, et al. Considerations on discontinuing natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;68(3):409-11.
236. Siger M, Durko A, Nicpan A, Konarska M, Grudziecka M, Selmaj K. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. *J Neurol Sci.* 2011;303(1-2):50-2.
237. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFN-beta-1a in secondary progressive MS. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(4):242-7.
238. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifronis G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006;12(3):309-20.
239. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(22):1858-65.
240. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2003;348(1):15-23.
241. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology.* 1999;53(3):466-72.
242. Kerbrat A, Le PE, Leray E, Anani T, Coustans M, Desormeaux C, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):98-102.

243. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2011;68(2):186-91.
244. West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol*. 2010;68(3):395-9.
245. Finkelsztejn A, Brooks JB, Paschoal FM, Jr., Fragoso YD. What can we really tell women with multiple sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature. *BJOG*. 2011;118(7):790-7.
246. Jalkanen A, Alanen A, Airas L. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler*. 2010;16(8):950-5.
247. Van der Kop ML, Pearce MS, Dahlgren L, Synnes A, Sadovnick D, Sayao AL, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(1):41-50.
248. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, Leimpeter AD, Greenwood E, Albers KB, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(8):958-63.
249. Airas L, Jalkanen A, Alanen A, Pirttila T, Marttila RJ. Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(5):474-6.
250. Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Martinelli V, Moiola L, Patti F, et al. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(2):145-50.
251. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(20):1794-802.
252. Las Heras V de, Andrés C de, Téllez N, Tintore M. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler*. 2007;13(8):981-4.
253. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Kaimen-Maciél DR, Grzesiuk AK, Gallina AS, Lopes J, et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs*. 2010;24(11):969-76.
254. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010;257(4):580-3.
255. Salminen HJ, Leggett H, Boggild M. Glatiramer acetate exposure in pregnancy: preliminary safety and birth outcomes. *J Neurol*. 2010;257(12):2020-3.
256. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler*. 2009;15(9):1037-42.

257. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. London (United Kingdom): NICE; 2002.
258. Burton J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD006921.
259. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001331.
260. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis*. 2000;6(4):267-73.
261. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Boneschi FM, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*. 2009;73(22):1842-8.
262. De Keyser J, Zwanikken CM, Zorgdrager A, Oenema D, Boon M. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis at home with oral dexamethasone: a pilot study. *J Clin Neurosci*. 1999;6(5):382-4.
263. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Río J, Tintore M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10(4):413-6.
264. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1225-30.
265. Kesselring J. Neurorehabilitation in multiple sclerosis -what is the evidence-base? *J Neurol*. 2004;251 Suppl 4:IV25-IV29.
266. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(10):643-52.
267. Sastre-Garriga J, Galán-Cartana I, Montalban X, Thompson A. Neurorehabilitación en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2005;20(5):245-54.
268. O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, Caro J. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res*. 2003;3(1):17.
269. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39(9):1143-9.
270. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-86.

271. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, Uitdehaag BM, Lee ML, Movig KL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler.* 2004;10(1):89-91.
272. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology.* 2004;63(11):2028-33.
273. Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(2):84-9.
274. Ruiz-Antorán B, Agusti A, Vallano A, Danés I, Riba N, Mateu S, et al. Use of non-specific intravenous human immunoglobulins in Spanish hospitals; need for a hospital protocol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(6):633-41.
275. Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Int J Nurs Pract.* 2008;14(2):81-93.
276. Peuckmann-Post V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD006788.
277. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002818.
278. Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.
279. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother.* 2010;44(6):1098-103.
280. Moller F, Poettgen J, Broemel F, Neuhaus A, Daumer M, Heesen C. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(8):1002-9.
281. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios relativa a la restricción de indicaciones de modafinilo (Modiodal) [monografía en Internet]. France: Cephalon; 2011 [consultado enero de 2011]. Disponible en: www.sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/DHPC_modafinilo-modiodal_10-feb-2011.pdf.
282. Official communication of the Pharmaceutical Products Division of the Abbott Laboratories. May 2005 [consultado mayo 2011]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/ucm086047.pdf
283. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2007.

284. Michael JO. Comorbid problems associated with multiple sclerosis in adults [Internet, accés per a subscriptors]. UpToDate (Online) May 14 2011 [consultado mayo 2011]. Disponible en www.uptodate.com
285. Nicholas R, Chataway J. Multiple sclerosis [Internet, accés per a subscriptors]. Clin Evid (Online). London (United Kingdom): BMJ; 2007 [consultado mayo 2011]. Disponible en www.clinicalevidence.org
286. Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2006;56(6):617-35.
287. Steultjens EMJ, Dekker J, Bouter LM, Cardol M, Van de Nes JCM, Van den Ende, CHM. Occupational therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2003;Issue 3.
288. Mathiowetz VG, Finlayson ML, Matuska KM, Chen HY, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(5):592-601.
289. García-Burguillo MP, Águila-Maturana AM. Estrategias de conservación de la energía en el tratamiento de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio piloto. *Rev Neurol*. 2009;49(4):181-5.
290. Packer TL, Brink N, Sauriol A. Managing fatigue: a six-week course for energy conservation. San Antonio, Tex (US): Therapy skill builders; 1995.
291. Shakespeare D, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. 2003;Issue 4.
292. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2003;7(40):iii, ix-iii, 111.
293. Vakhapova V, Auriel E, Karni A. Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: clinical efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(3):151-4.
294. Arroyo R, Vila C, Clissold S. Retrospective observational study of the management of multiple sclerosis patients with resistant spasticity in Spain: the '5E' study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(2):205-13.
295. Lakhani SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009;9:59.
296. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(6):707-14.
297. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010;32(5):451-9.

298. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9): 1122-31.
299. Zajicek JP, Apostu VI. Role of cannabinoids in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2011;25(3):187-201.
300. Page SA, Verhoef MJ, Stebbins RA, Metz LM, Levy JC. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2003;30(3):201-5.
301. Page SA, Verhoef MJ. Medicinal marijuana use: experiences of people with multiple sclerosis. *Can Fam Physician*. 2006;52:64-5.
302. Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, Carreno M, Blanco Y, Roquer J, Abanades S, et al. Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: fulfilment of patients' expectations? *J Neurol Sci*. 2008;273(1-2):103-7.
303. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2007;21(4):331-7.
304. Schyns F, Paul L, Finlay K, Ferguson C, Noble E. Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clin Rehabil*. 2009;23(9):771-81.
305. Solari A, Uitdehaag BMJ, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001330.
306. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
307. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):494-502.
308. Positive opinion on the marketing authorisation for Fampyra (fampridine) Outcome of re-examination [monografía en Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [consultado julio de 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu.
309. Selph S, Carson S, Fu R, Thakurta S, Low A, McDonagh M. Drugs Class Review: Neuropathic Pain: Final Update 1 report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; June 2011.
310. Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol*. 2009;256(10):1773-4.
311. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.

312. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
313. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, Polman CH, Borgwardt S, Radue EW, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult Scler*. 2011;17(9):1098-106.
314. Tur C, Penny S, Khaleeli Z, Altmann DR, Cipelotti L, Ron M, et al. Grey matter damage and overall cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(11):1324-32.
315. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE, Krupp LB. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):127-36.
316. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*. 2004;63(9):1579-85.
317. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(17):1500-7.
318. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
319. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*. 1999;56(3):319-24.
320. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2):57-63.
321. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zanjani HA, Zakizade N. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):476-81.
322. Huolman S, Hamalainen P, Vorobyev V, Ruutiainen J, Parkkola R, Laine T, et al. The effects of rivastigmine on processing speed and brain activation in patients with multiple sclerosis and subjective cognitive fatigue. *Mult Scler*. 2011;17(11):1351-61.
323. Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*. 2003;126(Pt 12):2750-60.

324. He D, Zhou H, Guo D, Hao Z, Wu B. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD008876.
325. Brissart H, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M, Defer GL. Remediation cognitive dans la sclerose en plaques: revue de la literature. *Rev Neurol (Paris).* 2010;167(4):280-90.
326. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(4):761-9.
327. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young C. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD004193.
328. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care [monografía en Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2003 [consultado mayo 2012]. Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG8>.
329. Bosma R, Wynia K, Havlikova E, De KJ, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(1):1-5.
330. Lucio AC, Campos RM, Perissinotto MC, Miyaoka R, Damasceno BP, D'Ancona CA. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(8):1410-3.
331. McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn* 2006;25(4):337-48.
332. McClurg D, Ashe RG, Lowe-Strong AS. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(3):231-7.
333. Prasad RS, Smith SJ, Wright H. Lower abdominal pressure versus external bladder stimulation to aid bladder emptying in multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2003;17(1):42-7.
334. Eustice S RBPJ. Vaciamiento motivado para el manejo de la incontinencia urinaria en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
335. Wallace SA RBWKPM. Entrenamiento de la vejiga para la incontinencia urinaria en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

336. Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, Van Waalwijk van Doorn ES, Bo K, van Kerrebroeck PE. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. *BJU Int.* 2000;85(3): 254-63.
337. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs.* 2003;63(2):153-66.
338. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(5):470-7.
339. Stohrer M, Blok B, Castro-Díaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G., Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8.
340. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD006036. Pub 2. Assessed as up-to-date 7 Apr 2011
341. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
342. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol.* 2005;62(6):865-70.
343. Recommended adult immunization schedule--United States, 2012. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57(2):188-95.
344. Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión [monografía en internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [consultado julio de 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu.
345. Gilenya 0,5 mg cápsulas duras [monografía en internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [consultado Julio 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu.
346. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N°2007/02-02.
347. Casetta I, Ciucci G, Galea I, Editorial Group: Cochrane Multiple Sclerosis Group. Plasma exchange for multiple sclerosis [Intervention protocols]. The Cochrane Library. Published Online: 14 APR 2010. Assessed as up-to-date: 14 MAR 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008480.

348. Rog D, Young CA, Hollis S, Friede T. Treatment of neurophatic pain for multiple sclerosis. The cochrane library. 2009.
349. Aplicaciones for new human medicines under evaluation by the committee for medicinal products for human use [monografía en internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultado julio de 2011]. Disponible en: www.ema.europa.eu.
350. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use [monografía en internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultado octubre de 2012]. Disponible en: www.ema.europa.eu.
351. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-303.
352. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1000-9.
353. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
354. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-97.
355. LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm 274, de 15/11/2002. p. 40126.
356. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300.



INAHTA

Miembro fundador



Miembro corporativo



Miembro corporativo

ciberesp

Miembro corporativo

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Roc Boronat, 81-95 (segona planta)

08005 Barcelona

Tel.: 935 513 888

Fax: 935 517 510

direccio@aatrm.catsalut.cat

www.aatrm.net

La mayor parte de la financiación procede de una ayuda que ha recibido FEM/Cemcat (entidades sin fines lucrativos) de la empresa farmacéutica Novartis®, que ésta ha destinado al patrocinio de la guía



Esta guía es independiente de la entidad financiadora que no ha participado en ninguna de las etapas de desarrollo de la misma.