



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

Guía Clínica
**ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

SERIE GUIAS CLINICAS MINSAL
2008

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Santiago: Minsal, 2008.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

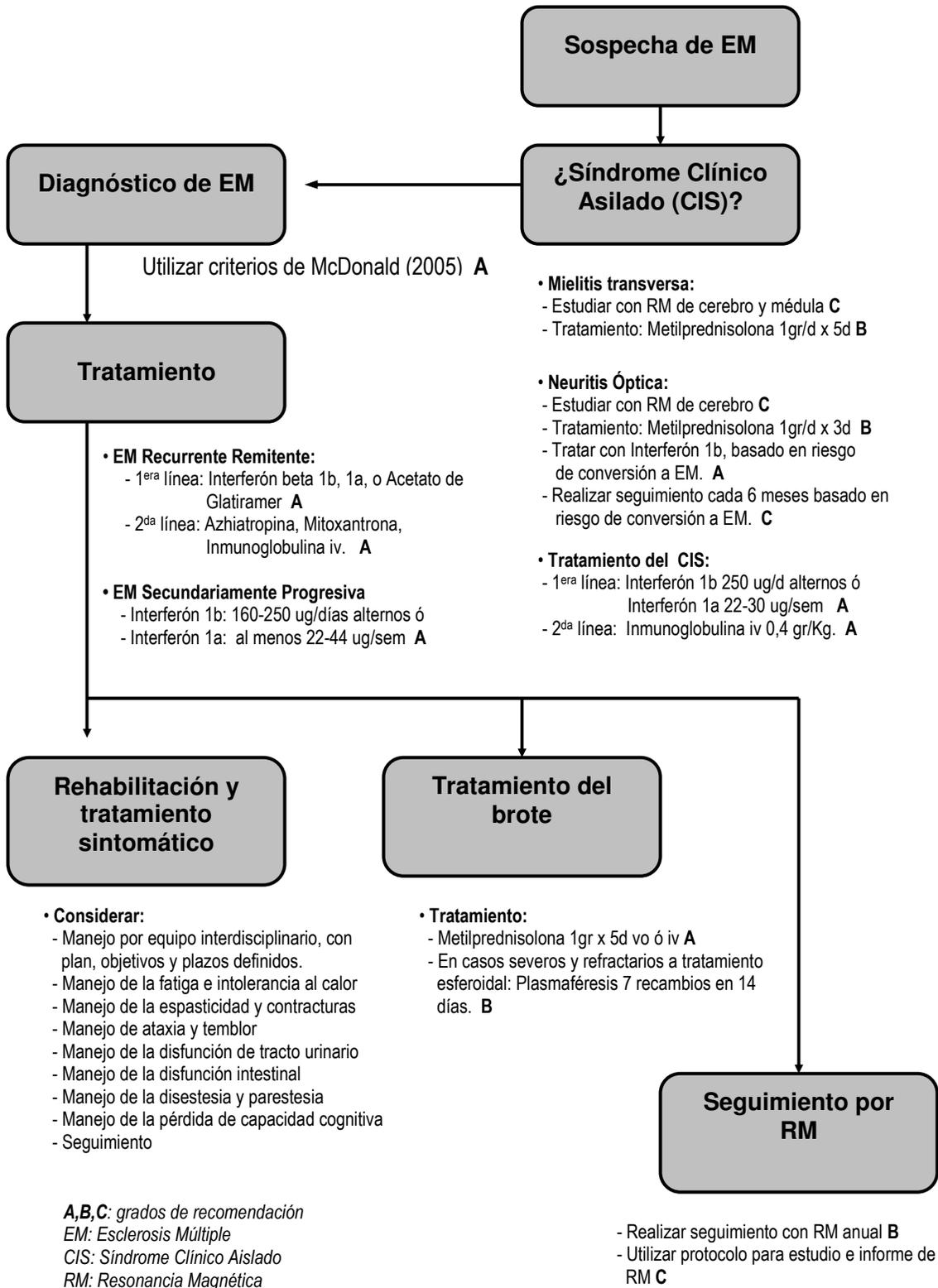
ISBN:

Fecha de publicación: Julio 2008

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO.....	4
1.- INTRODUCCION	5
1.1 DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD.....	5
Datos Nacionales.....	5
1.2 ALCANCE DE LA GUIA.....	6
a. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	6
1.3 Declaración de intención.....	6
2. OBJETIVOS	7
3. RECOMENDACIONES	8
DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	10
Criterios diagnósticos para la forma de inicio progresivo.....	11
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM.....	12
TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA EM	13
TRATAMIENTO DE LOS BROTES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	17
INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	18
SEGUIMIENTO IMAGENOLÓGICO (EM EN TRATAMIENTO).....	19
EMBARAZO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE	20
TRATAMIENTO INTEGRAL EM (INCLUYE TRATAMIENTO SINTOMÁTICO).....	21
SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO.....	32
4. Implementación de la Guía	36
5. Desarrollo de la Guía	38
5.2 Declaración de Conflicto de Intereses	38
5.3 Revisión Sistemática de la Literatura	38
5.4 Formulación de las Recomendaciones.....	38
5.5 Validación de la Guía.....	38
5.6 Vigencia y actualización de la Guía.....	38
ABREVIACIONES UTILIZADAS EN LA GUIA	39
PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNETICA EN ESCLEROSIS MULTIPLE.....	40
ESTANDARIZACIÓN DEL INFORME RADIOLÓGICO.....	43
TABLAS COMPARATIVAS DE EFICACIA DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICA DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO SEGÚN RESULTADO (OUTCOME) (ADAPTADOS DE 1-8,12)	44
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) DE KURTZKE	47
ÍNDICE DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE BARTHEL	50
ESCALA DE ESPASTICIDAD DE ASHWORTH MODIFICADA	51
REFERENCIAS.....	52
REFERENCIAS.....	52
Referencia Epidemiología.....	52
Referencias Diagnóstico	52
Referencias Diagnóstico Diferencial	52
Referencias Tratamiento.....	52
Referencias Tratamiento del Brote	53
Referencias Criterios de Hospitalización	53
Referencias Seguimiento RM	53
Referencias Rehabilitación y Seguimiento	54
Referencias EM y Embarazo	58
Referencias Síndrome Clínicamente Aislado (Mielitis Transversa).....	58
Referencias Síndrome Clínicamente Aislado (Neuritis Óptica)	59
GRUPO DE TRABAJO.....	60

DIAGRAMA DE FLUJO



1.- INTRODUCCION

1.1 DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA DE SALUD

La Esclerosis Múltiple (EM), corresponde a una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que se manifiesta con variada sintomatología deficitaria según el territorio anatómico afectado.

A lo largo del mundo se describen prevalencias disímiles agrupadas en zonas de alta prevalencia (América del norte, la mayor parte de Europa y Nueva Zelanda, entre otros), prevalencia intermedia (que incluye gran parte de Latinoamérica), y zonas de baja prevalencia (Asia -excluida Rusia- y gran parte de África) (5). Algunas incidencia señalan tasas de 2,3 por 100.000 (Italia), 6,0 por 100.000 (Noruega) y 5,9 por 100.000 personas (Reino Unido) (5).

La EM presenta agregación familiar de base genética (antígenos de histocompatibilidad entre otros), cuyo pronóstico resulta similar al de los casos esporádicos (9). Estudios realizados en poblaciones de migrantes, ha evidenciado relación entre factores ambientales de exposición temprana en la vida y el riesgo de desarrollar EM (5,6). Uno de los factores más estudiados corresponde a la latitud geográfica, que incluye exposición a radiación solar y disponibilidad de vitamina D. Sin embargo, estas asociaciones podrían encontrarse confundido por variables dietéticas (5,6). El tabaquismo ha sido reportado como otro factor de riesgo(6). No se ha logrado demostrar una clara asociación de riesgo entre EM e infecciones como Ebstein-Barr Virus (6).

La EM, se presentaría en igual prevalencia entre hombres y mujeres, sin embargo esta razón podría variar geográfica y temporalmente (6). La edad peak de presentación de la EM corresponde a los 24 años, presentando una meseta arrastrada hasta cerca de la sexta década de vida (6).

La EM suele presentarse en cerca del 80% de los casos a través de episodios recurrentes y remitentes (7), los cuales con el tiempo podrán desarrollar a una forma progresiva y persistente (EM- secundariamente progresiva). Un 10 a 15% de los casos, evidencia un cuadro sin remisiones desde su inicio (EM-primariamente progresiva) (7). Estudios de cohortes señalan que las formas de EM-primariamente progresiva, presentarían una menor sobrevida, oscilando entre 13,5 años (aquellos con afectación de 1 sistema neurológico) y 33,2 años (afectados en 3 ó más sistemas neurológicos en un inicio) (8).

Datos Nacionales

En Chile no se dispone de información epidemiológica con representatividad nacional. Un estudio de captura y recaptura realizado en la Región de Magallanes, señala una prevalencia de EM de 13,4 por 100.000 [IC95% 10,5-16,3] con una mediana de edad del diagnóstico de 27 años (media 28 años, rango 11-52); el 67% correspondieron a mujeres (2). Otro estudio realizado en la ciudad de Santiago, reportó una prevalencia de 11,7 por 100.000 habitantes (publicación original no disponibles) (1). Un estudio adicional publicado en 1992, reporta una serie de 68 casos, cuya edad promedio de inicio correspondió a los 30,7 años; y la razón de sexo fue de 2 mujeres por cada hombre (3).

El último estudio nacional de carga de enfermedad (realizado con datos de 2004), señaló una carga de enfermedad de 329 AVISA (años de vida perdidos ajustados a discapacidad), para EM, basado en el supuesto de una incidencia extremadamente baja, correspondiendo a menos del 1% del total de años de vida perdidos en el grupo de las enfermedades neuropsiquiátricas. Se estimó que un 77% de la carga de la enfermedad correspondió a muerte prematura (4).

1.2 ALCANCE DE LA GUIA

a. Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía es dirigida a médicos neurólogos, médicos fisiatras, médicos intensivistas, médicos de servicios de urgencia, médicos generales y de familia, kinesiólogos y otros profesionales de salud, con responsabilidad en el manejo de pacientes con EM. También se encuentra dirigida a directivos de instituciones de salud.

1.3 DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM)

Sus objetivos son:

1. Aportar recomendaciones a los profesionales de salud sobre el manejo de estos pacientes, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos, y adecuada al contexto nacional.
2. Mejorar la calidad del proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes portadores de EM.
3. Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo de pacientes portadores de EM, en especial en su fase de rehabilitación.
4. Apoyar la identificación de estándares para la evaluación de estructuras, procesos y resultados de las instituciones involucradas en el manejo de pacientes con EM.

3. RECOMENDACIONES

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar el diagnóstico de EM basado en los criterios revisados de McDonald (2005), cuando no exista una mejor explicación para el cuadro clínico. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En los casos confirmados de EM-RR, el tratamiento de primera línea corresponde a Interferón beta 1b, Interferón beta 1a , o Acetato de Glatiramer en cualquiera de las dosis respaldadas por Ensayos Clínicos Randomizados. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si está contraindicado el uso de Interferón beta 1b, Interferón beta 1a, o Acetato de Glatirame, usar Azathiopina, Mitoxantrona o Inmunoglobulina iv, según criterio médico especialista. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En casos confirmados de EM-SP se recomienda el uso de Interferón beta 1b (160-250 ug día-alterno) ó 1a (22 -44 ug, 3 veces/sem), como primera línea de tratamiento. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En pacientes en tratamiento con EM, el seguimiento imagenológico debe contemplar una RM anual. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratar el brote agudo de EM con Metilprednisolona 1gr/día por 5 días. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si no hay respuesta al tratamiento esteroidal del brote agudo, en los cuadros graves se puede intentar plasmaféresis, con un total de siete recambios, distribuidos en 14 días. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En los casos de un primer episodio de desmielinización con evidencia de desmielinización subclínica en la RM (CIS), se recomienda el tratamiento con Interferón 1b (250 ug /día-alternos) ó 1a (al menos 22 ó 30 ug 1 vez/sem), como primera línea. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes con sospecha clínica de Neuritis Óptica estudiar con RM de cerebro. Con sospecha de Mielitis Transversa estudiar con RM de cerebro y de médula total. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratar el episodio único agudo de Mielitis Transversa y el de Neuritis Óptica, con Metilprednisolona 1gr/día 3 días. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar con instrumentos validados, el compromiso que presenta la persona en los distintos momentos evolutivos. Se propone el uso de EDDS y Barthel. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Definir un plan de rehabilitación, en conjunto con la persona, su familia y/o cuidador, para la etapa evolutiva que presenta y definir un plan de seguimiento. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El plan de rehabilitación debe contemplar manejo: Apoyo sicológico fatiga espasticidad ataxia y temblor disfunción del tracto urinario e intestino dolor labilidad emocional 	C

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si la fatiga es moderada administrar amantadina 200 mg/día. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En períodos intercríticos, disminuir la fatigabilidad con ejercicios aeróbicos de baja intensidad, hidroterapia en agua fría y enseñar técnicas de eficiencia energética. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratar la espasticidad sólo si interfiere en la funcionalidad y/o produce dolor. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar antiespásticos orales si la espasticidad es generalizada. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicar ejercicios con objetivo de mejorar el control postural, estimulación sensorial y propioceptiva. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identificar precozmente las alteraciones en la función vesical. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basar el tratamiento en la información que entrega la urodinamia. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicar ejercicios de Kegel como base del tratamiento de la incontinencia urinaria. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apoyar el manejo de la incontinencia con anticolinérgicos. Administrar Oxibutinina. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implementar un plan de manejo intestinal que considere: dieta rica en fibras, aporte de líquido, actividad física, educación de hábito intestinal, masaje abdominal, estimulación perianal, estimulación intrarectal. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antes de definir tratamiento, identificar si el origen del dolor es neuropático, músculo esquelético o secundario a cuadros intercurrentes. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si es neuropático indicar: antidepresivos tricíclicos, Gabapentina, carbamazepina, o combinación de ellos. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar indicación de amitriptilina en caso de labilidad emocional. 	A

DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El diagnóstico de la esclerosis múltiple, debe fundamentarse en el hallazgo de lesiones de la sustancia blanca que se diseminan a través del espacio y del tiempo, basado en criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio, no existiendo otra explicación para tales hallazgos. En el 85% de los casos, la enfermedad se inicia en forma recurrente-remite, con síntomas localizados en el cerebro, nervio óptico o médula espinal (1). En la actualidad existen múltiples sets de criterios diagnósticos, todos los cuales descansan en dos conceptos básicos:

- Las lesiones del sistema nervioso central deben diseminarse en el espacio y en el tiempo y,
- Otras explicaciones razonables para los síntomas deben ser excluidas.

El más reciente set de criterios diagnósticos para la esclerosis múltiple corresponde a la revisión del año 2005, de los “criterios de Mc Donald” (1). Los criterios de McDonald permiten el diagnóstico basado en la presentación clínica, sólo si hay evidencia clínica de que al menos dos lesiones puedan ser identificadas. *La definición de un ataque o brote es generalmente aceptado como el desarrollo de síntomas neurológicos, probablemente causados por una lesión desmielinizante inflamatoria, que duran al menos 24 horas y que son comprobables objetivamente.* (ver tabla 1).

Dado que en etapas precoces de la enfermedad muchos pacientes no cumplen con estos criterios clínicos, los criterios de McDonald permiten la ayuda de test auxiliares, como la resonancia magnética, el estudio de líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados visuales. Si los criterios indicados se cumplen y no hay una mejor explicación para el cuadro clínico, el diagnóstico es esclerosis múltiple. Si hay sospecha, pero los criterios no se cumplen del todo, el diagnóstico es “posible” esclerosis múltiple. Si aparece otro diagnóstico que pueda explicar mejor el cuadro clínico, el diagnóstico no es esclerosis múltiple.

Tabla 1. Revisión de criterios diagnósticos de McDonald para esclerosis múltiple, año 2005 (1):

Presentación Clínica	Datos adicionales para el diagnóstico de EM
1. Dos o más ataques (brote) Dos o más lesiones	-
2. Dos o más ataques (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+) * ó - esperar otro ataque en un sitio diferente
3. Un ataque (brote) con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrado por: - RM - segundo ataque clínico
4. Un ataque (brote) Evidencia clínica objetiva de una lesión (presencia monosintomática o CIS**)	Diseminación en el espacio demostrado por: - dos o más lesiones por RM consistentes con EM - LCR (+)* y Diseminación en el tiempo por: - RM - segundo ataque clínico

* LCR (+): presencia de bandas oligoclonales, o elevación del índice de inmunoglobulina.

** CIS: Síndrome Clínico Aislado.

En la etapa inicial de la enfermedad, siempre es más fácil establecer la diseminación en el espacio que en el tiempo (1). Si la evidencia clínica de al menos dos lesiones no se encuentra en el examen neurológico, la resonancia magnética a menudo puede dar evidencia de lesiones diseminadas en el cerebro o médula espinal. Los criterios específicos de la RNM para demostrar diseminación en el espacio son (1):

Tabla 2. Criterios de RM en Esclerosis Múltiple (1)

Diseminación en el espacio (3 de las siguientes)	Diseminación en el tiempo
1. Al menos una lesión captante de gadolinio ó 9 lesiones hiperintensas en T2 si no hay lesiones captantes. 2. Al menos una lesión infratentorial* 3. Al menos una lesión yuxtacortical 4. Al menos tres lesiones periventriculares	1. Detección de captación de gadolinio al menos 3 meses después del inicio del evento clínico, no sólo al sitio correspondiente al evento clínico inicial. 2. Detección de nuevas lesiones en el T2, si estas aparecen en cualquier momento, comparados con un examen de referencia hecho al menos 30 días después del inicio del cuadro clínico.

* Una lesión de la médula espinal puede ser considerada equivalente a una lesión cerebral infratentorial. Una lesión medular hipercaptante es considerada equivalente a una lesión cerebral hipercaptante y lesiones individuales de la médula espinal, junto con lesiones individuales cerebrales contribuyen juntas a alcanzar el número requerido de lesiones en T2.

El hallazgo de bandas oligoclonales o la elevación del índice la inmunoglobulina en el LCR, pueden también contribuir al criterio de diseminación en el espacio. Esto es particularmente útil cuando la historia clínica o la RM no son sugerentes de esclerosis múltiple. Un evento neurológico inicial sugerente de desmielinización, es comúnmente denominado síndrome clínicamente aislado (CIS). Los pacientes que experimentan un CIS y tienen una RM o una alteración del LCR, que sugieren diseminación en el espacio, son de alto riesgo para experimentar nuevos brotes desmielinizantes. El intervalo al segundo brote clínico es impredecible. Algunos pacientes pueden recaer después de un corto período de tiempo, lo cual satisface los criterios de diseminación en el tiempo, mientras que otros pueden no recaer por meses o años y un pequeño porcentaje puede no recaer nunca. En la ausencia de un segundo ataque clínico, la RM es una herramienta que ayuda a demostrar la formación de lesiones en pacientes que tienen la sospecha de esclerosis múltiple. La RM puede entonces, actuar como un sustituto de una recaída clínica y el diagnóstico se puede efectuar antes de un segundo brote. Al usar la RM para demostrar la diseminación en el tiempo, los pacientes con un CIS pueden beneficiarse de una intervención terapéutica precoz que retrase el inicio de un segundo brote.

Criterios diagnósticos para la forma de inicio progresivo

Una minoría de pacientes con esclerosis múltiple (10 al 15%), se presentan con una enfermedad que es progresiva desde el inicio, denominándose EM-primariamente progresiva o esclerosis múltiple recurrente-progresiva (1). Estos pacientes no experimentan brotes definidos como los que tienen los pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente, por lo que se han desarrollado criterios separados. Los criterios son consistentes con los que rigen para la forma recurrente en que la diseminación en el espacio debe ser demostrada en la forma de caracteres clínicos, RM de cerebro o médula alterados y LCR o potenciales evocados visuales alterados. La diseminación en el tiempo es determinada por la progresión de los síntomas neurológicos en el período de un año o bien prospectiva o retrospectivamente.

Tabla 3. Criterios de McDonald para la EM-primariamente progresiva, año 2005 (1):

Presentación Clínica	Criterio Diagnóstico
Progresión neurológica insidiosa, sugerente de EM.	Una año de progresión de la enfermedad y dos de los siguientes: 1. RM (+) (9 lesiones en el T2 o 4 o más lesiones en el T2 con potenciales visuales alterados) 2. RM (+) en médula espinal (2 lesiones focales en el T2) 3. LCR alterado

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Realizar el diagnóstico de EM basado en los criterios revisados de McDonald (2005), cuando no exista una mejor explicación par el cuadro clínico. 	A

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM

El listado de patologías, que eventualmente pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, es extremadamente extenso y no hay acuerdo sobre las exploraciones rutinarias mínimas que deben realizarse (1).

Una forma de enfrentar un caso que inicia manifestaciones neurológicas sugerentes de esclerosis múltiple es considerar la forma de presentación y características del paciente. Así, existen formas de presentación típica y atípica (2). Dentro de las primeras se encuentran la neuritis óptica unilateral (NO), la mielitis transversa (MT) y los síndromes de tronco. En el segundo grupo encontramos los síndromes hemisféricos de inicio agudo o subagudo, las formas de inicio puramente cognitivas o de inicio esfinteriano, las que presentan un curso preferentemente larvado y progresivo. La tabla 4 señala aspectos relevantes de estas dos formas de presentación.

Tabla 4. Esclerosis múltiple. Diagnóstico diferencial según forma de Presentación (2).

Formas de presentación	Cuadros clínicos representativos	Características
Típica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis óptica unilateral. 2. Mielitis transversa. 3. síndromes de tronco cerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Preferencia sexo femenino. ▪ Edad entre 20 y 40 años. ▪ Instalación subaguda. ▪ Remisión espontánea en semanas.
Atípica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemisíndrome sensitivo o motor. 2. Deterioro cognitivo. 3. Compromiso esfinteriano puro. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin diferencia de género. ▪ Pacientes de 40 ó mas años. ▪ Instalación lenta y curso de deterioro progresivo.

Otra forma de abordar el problema es realizar las investigaciones de acuerdo a la forma evolutiva de la enfermedad y la manera como se presentan las lesiones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética. En el caso de las formas de esclerosis múltiple remitente recurrente, el diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes. En este contexto, aún en los casos en que el diagnóstico pueda parecer muy obvio, resulta imprescindible descartar sistemáticamente las enfermedades autoinmunitarias sistémicas que se presentan en pacientes de similares características. En el caso de las formas primarias progresivas, las posibilidades son más variadas y es donde más dudas diagnósticas suelen surgir (3, 4).

La tabla 5 señala ejemplos relevantes de patologías que deben investigarse, según la evolución clínica o de las lesiones vistas en la resonancia magnética.

Tabla 5. Esclerosis múltiple. Diagnóstico diferencial según forma evolutiva.

Forma evolutiva	Categorías de patologías	Ejemplos relevantes
Remitente recurrente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades inflamatorias. 2. Enfermedades vasculares. 3. Enfermedades infecciosas. 4. Enfermedades metabólicas. 5. Otras enfermedades desmielinizantes. 6. Enfermedades psiquiátricas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Bechet, síndrome de Sjogren. 2. Síndrome antifosfolípido, vasculitis del SNC, CADASIL. 3. Neurolúes, infección por VIH. 4. Déficit de vitamina B12. 5. Encefalomielitis aguda diseminada, neuromielitis óptica. 6. Trastorno somatomorfo.
Primaria progresiva	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades degenerativas. 2. Enfermedades metabólicas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ataxias y paraplejías hereditarias. 2. Enfermedades desmielinizantes congénitas.

Por último, meses antes de la presentación del primer brote clínico, los pacientes pueden experimentar fatiga intensa de causa desconocida y/o fenómenos paroxísticos, los que son definidos como episodios de disfunción neurológica de duración, por lo general inferior a 1 minuto y de evolución recurrente, ejemplos de ellos son: neuralgia trigeminal, disartria, ataxia, parestesias y prurito. Estas manifestaciones, frecuentemente, retrasan el diagnóstico (3, 4, 5).

Recomendaciones	Grado Recomendación
El diagnóstico diferencial debe ser realizado, considerando prevalencia e incidencia de las alternativas diagnósticas de acuerdo al lugar, momento y características epidemiológicas propias de cada paciente y centro asistencial.	C

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA EM

Interferón

Se pesquisó dos revisiones sistemáticas (1,5), con similar captura de estudios relacionados a la eficacia de Interferón comparada con placebo en EM Recurrente Remitente (EM-RR). En éstas, se concluye que el uso de Interferón logra disminuir el riesgo recaída al primer y segundo año de seguimiento, disminuye el riesgo de progresión a los dos años, reduciendo también la discapacidad (por EDSS) a dos años de seguimiento. El uso de interferón no demostró disminuir el riesgo de hospitalización a dos años. Ver anexo 3.

Se pesquisó sólo un ensayo clínico randomizado (ECR), que compara eficacia entre Interferón 1a y 1b (10). El estudio señaló un mayor beneficio en el grupo de Interferón 1b (250ug días alternos), a los 2 años de seguimiento sobre el grupo de Interferón 1a (30 ug una vez por semana). Se evidenció mayor probabilidad de permanecer libre de recaída (RR 0,76 [95%IC 0,59-0,90], mantenerse libre de nuevas lesiones en RM – T2 (RR 0,60 [95%IC 0,45-0,80]), y otros resultados secundarios. Sin embargo, llama la atención que la eficacia reportada para Interferón beta 1b es mayor a la señalada en otros reportes.

Una de las revisiones, pesquisó 3 ECR en pacientes con un primer episodio de desmielinización con evidencia en RM de desmielinización subclínica (CIS, Síndrome Clínico Aislado), señalando que Interferón contra placebo disminuye el riesgo de conversión a EM. Un ECR reporta beneficios con Interferón 1b (HR 0,50 [95%IC 0,36-0,70], 250 ug sc días-alternos; 468 pacientes) y dos ECR

señalan beneficios con Interferón 1a (HR 0,56 [95%IC 0,38-0,81], 30 ug/sem, y OR 0,61 [95%IC 0,37-0,99], 22 ug/sem; en un total de 691 pacientes).

Para EM- primariamente progresiva (EM-PP), se pesquisó una revisión sistemática, la cual se encuentra en proceso (12). Para EM- secundariamente progresiva (EM-SP), se accedió a una revisión sistemática (1), que reporta 4 ECR que compararon interferón con placebo. La evidencia es inconsistente sobre el beneficio de Interferón en resultados relacionados a la progresión de la enfermedad (3 ECR con resultados negativos [1933 pacientes], y 1 ECR [718 pacientes] con resultados a favor de Interferón). Dos ECR señalan beneficios del Interferón en disminuir la tasa de recaída (1557 pacientes), con Interferón 1a (22 ó 44 ug, 3 veces/sem) e Interferón 1b (160 ó 250 ug día-alterno).

Respecto a los efectos adversos del uso de interferón, se describen síntomas similares a Gripe (50% de los casos), fiebre, mialgias, fatiga, cefalea, reacción en sitio de punción (80% de los casos), hipoacusia, leucopenia (5,7%), linfopenia, alteración de enzimas hepáticas. Ningún efecto fue reportado como serio. Los efectos adversos se presentan con mayor intensidad y frecuencia durante el primer mes de administración del fármaco, disminuyendo luego del sexto mes (1,5). El Interferón 1b evidenció mayor cantidad de efectos adversos en el sitio de punción, comparado con Interferón 1a. La Food and Drugs Administration de Estados Unidos, recomienda el control regular de las enzimas hepáticas, al inicio del tratamiento (1).

Glatiramer Acetato

Se pesquisarón dos revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia de Glatiramer (parenteral) comparada con placebo en pacientes con EM-RR (1,6). La revisión de Cochrane Library (6) reportó 3 ECR pertinentes, de los cuales sólo uno fue seleccionado por la revisión de Clinical Evidence (1). En ambas revisiones, se concluye que el Glatiramer disminuye la tasa de recaídas al uno y dos años de seguimiento. La primera revisión, además reporta que el Glatiramer disminuye el riesgo de pacientes con al menos una recaída tan sólo durante el primer año de seguimiento (1). No se evidenció mejoría en discapacidad, ni progresión de la enfermedad. Ver anexo 3.

Sólo un ECR reportado comparó la eficacia de Glatiramer oral a distintas dosis (5 y 50mg/ diarios) y placebo, sobre 14 meses. El estudio no demostró eficacia superior al placebo en cuanto a tasa de recaídas, ni a ninguno de los otros resultados secundarios (9).

Para EM-SP, Glatiramer no evidencia beneficios a dos años de seguimiento (RR 0,69 [IC 95% 0,33-1,46]), basado en un RCT que incluyó a 101 pacientes.

Glatiramer no presenta diferencias estadísticamente significativas con placebo en el retiro anticipado del fármaco, debido a efectos adversos. Los efectos adversos reportados, corresponden a reacción en sitio de punción, mareos, palpitaciones y reacción tipo alérgica autolimitada (menos de media hora en la mayoría de los casos).

Azathioprina

Fueron revisadas dos fuentes referenciales (1,2). Una de éstas (Clinical Evidence), basó su reporte en una revisión sistemática publicada en 1991 (5 ECR), mientras que la segunda utilizó 5 ECR publicados entre 1989 y 1993. No fue posible identificar los ECR de la primera revisión. Ambas revisiones concuerdan en la heterogeneidad de los estudios, tanto en la definición de recaídas y la categorización del tipo de EM. Los resultados de la revisión de Cochrane Library son integrados en anexo 3.

El reporte de Clinical Evidence señala que la Azathioprina, comparada con placebo, reduce la tasa de recaídas a dos años. El reporte de la Cochrane Library señala que la Azathioprina, disminuye el riesgo de los pacientes en presentar al menos una recaída al primero, segundo y tercer año de

seguimiento, efecto que se mantiene bajo análisis de peor escenario; disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad sólo a los 3 años, y no presentaría eficacia en la disminución de discapacidad (EDSS).

Los efectos adversos asociados al uso de Azathioprina corresponden a leucopenia, anemia, alteración de enzimas hepáticas. El 10 % de los pacientes no tolera las dosis terapéuticas, debiendo suspender el tratamiento. Existe evidencia que señala que la Azathioprina se asocia a mayor riesgo de desarrollar ciertos tipos de cánceres.

Mitoxantrona

En dos revisiones sistemáticas (1,3), con igual captura de ensayos clínicos randomizados, reportan que la Mitoxantrona comparada con placebo, disminuye la tasa de recaídas al primer y segundo año (incluyendo análisis de peor escenario), disminuye el riesgo de progresión a 2 años (el efecto se pierde bajo análisis de peor escenario), disminuye el score de discapacidad (EDSS) a 2 años, y disminuye el número de lesiones activas a los 6 y 12 meses en RM. Ver anexo 3.

Los ECR, incluidos en ambas revisiones sistemáticas, difieren considerablemente en cuanto a dosis de Mitoxantrona utilizada.

El uso de Mitoxantrona, se asocia a efectos adversos como cardiotoxicidad (3,6%, definido como reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 50%; OR: 5,7[IC95% 0,7-48,4]), amenorrea (26% de las mujeres, persistente en algunos casos), náuseas y vómitos, alopecia, infección urinaria, aumento de enzimas hepáticas y leucopenia. Existen reportes que asocian el uso de Mitoxantrona al diagnóstico posterior de leucemia. Los pacientes en tratamiento con Mitoxantrona evidencian mayor riesgo de retiro del fármaco por efectos adversos que con placebo.

Inmunoglobulina iv

Para EM-RR, se pesquisaron tres revisiones sistemáticas, reuniendo un total de 7 ECR (1, 2, 8). Dos revisiones comparten los mismos RCT analizados. Las tres revisiones coinciden en el beneficio del tratamiento con inmunoglobulina iv, comparado con placebo, en disminuir la tasa de recaídas al año y dos años de seguimiento. Dos revisiones son coincidentes en la escasa pero estadísticamente significativa eficacia del tratamiento con Inmunoglobulina iv en la mejoría en la discapacidad a un año, efecto que no se logra evidenciar a dos años de seguimiento. Sólo una de las revisiones sistemáticas reporta mayor proporción de pacientes con mejoría, a dos años de seguimiento. Ver anexo 3.

Se pesquisó tan solo un ECR (11), que comparó Inmunoglobulina iv (0,4 g/kg) contra placebo, en 91 casos de CIS, reportando disminución significativa de la tasa de conversión al año (HR 0,36 [95%IC 0,15-0,88]).

En EM-SP, Inmunoglobulina no evidencia beneficios en disminuir recaída (HR 1,11 [IC 95% 0,80-1,53]), ni disminuir progresión basado en un RCT, que incluyó a 318 pacientes.

El tratamiento con Inmunoglobulina iv, se reporta bien tolerado, sin diferencias significativas en su interrupción por efectos adversos comparado con placebo. Las reacciones señaladas corresponden a rash dérmico, fatiga, cefalea y fiebre. En otros estudios, el uso de Inmunoglobulina iv en dosis altas se ha asociado a meningitis aséptica (11%) y shock anafiláctico.

Un ECR reportado, compara la eficacia entre Inmunoglobulina iv (0,4 g/Kg mes) e Interferón 1a (03 ug/semana) en pacientes con EM-RR, señalando que ambos medicamentos disminuyen la tasa de

recaídas anuales, sin diferencias significativas. El grupo en tratamiento con Interferón 1a presentó una mayor frecuencia de retiro por efectos adversos que Inmunoglobulina iv (15% versus 5%).

Metotrexato

Dos revisiones sistemáticas (1,7) reunieron un único ECR, que comparó eficacia de Metotrexato versus placebo (60 pacientes, incluyendo EM primaria y secundariamente progresiva). El Metotrexato evidenció reducción de riesgo en la progresión, definida como resultado compuesto (EDSS, deambulación, y otros). El Metotrexato no evidenció beneficios en el riesgo de recaída. Los efectos adversos comúnmente reportados, corresponden a: infección respiratoria, infección del tracto urinario, cefalea, náuseas, mialgias, señalándose también el riesgo de supresión de médula ósea y hepatotoxicidad.

Comentario

De las 6 alternativas terapéuticas planteadas en el manejo de la EM-RR, el Interferón se presenta efectivo en disminuir recaídas, disminuir la progresión y mejorar la discapacidad al primer y segundo año de seguimiento.

Si bien la Mitoxantrona comparada con Interferón, reporta eficacia en similares resultados clínicos evidenciando mayor magnitud de efecto, sus estudios se sustentan en un menor número de ECR (algunos con menor calidad metodológica) y menor número de pacientes. Además de lo anterior, el uso de Mitoxantrona comparado con Interferón presenta mayor reporte de efectos adversos. No se pesquisó ningún ECR que comparara Interferón con Mitoxantrona.

El uso de Inmunoglobulina iv, presenta beneficios demostrados en prevenir recaídas y disminución de discapacidad, sustentándose en menor número de ECR y pacientes observados que en el caso de Interferón. De igual forma, la Azathioprina presenta mayor magnitud de efectos, comparado con placebo, respecto al uso de Interferón en resultados como riesgo de recaída y progresión, sin embargo, los ECR que apoyan su uso, presentan gran heterogeneidad en la definición de los eventos y en la categorización de los pacientes. Ningún ECR fue reportado en los últimos 15 años dentro de las revisiones consultadas.

El Acetato de Glatiramer, reporta beneficios sólo en disminuir el riesgo de recaídas, no presentando eficacia comprobada en disminuir progresión de la enfermedad o modificar la discapacidad.

Para EM-SP, sólo Interferón beta a demostrado eficacia en disminuir tasa de recaída (Interferón beta 1a y b), no así en progresión. En los casos de CIS, tanto Interferón beta (1a y 1b), como el tratamiento con Inmunoglobulina iv, han demostrado eficacia en disminuir la tasa de conversión. Sin embargo el uso de Interferón se encuentra estudiado en 1159 paciente en 3 ECR, mientras que Inmunoglobulina iv, tan solo en 91 pacientes /1 ECR).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ■ En los casos confirmados de EM-RR, el tratamiento de primera línea corresponde a Interferón beta 1b, Interferón beta 1a, o Acetato de Glatiramer en cualquiera de las dosis respaldadas por Ensayos Clínicos Randomizados. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ Si está contraindicado el uso de Interferón beta 1b, Interferón beta 1a, o Acetato de Glatirame, usar Azathiopina, Mitoxantrona o Inmunoglobulina iv, según criterio médico especialista. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ Se recomienda no usar Metotrexato en el tratamiento de EM-RR confirmada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ■ En casos confirmados de EM-SP se recomienda el uso de Interferón beta 1b (160-250 ug día-alterno) ó 1a (22 -44 ug, 3 veces/sem), como primera línea de tratamiento. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ En los casos de un primer episodio de desmielinización con evidencia de desmielinización subclínica en la RM (CIS), se recomienda el tratamiento con Interferón 1b (250 ug /día-alternos) ó 1a (al menos 22 ó 30 ug 1 vez/sem), como primera línea. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ■ En los casos de un primer episodio de desmielinización con evidencia de desmielinización subclínica en la RM (CIS), se recomienda el tratamiento con Inmunoglobulina ev (0,4 g/Kg), como segunda línea, según criterio médico. 	A

TRATAMIENTO DE LOS BROTES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Para efecto de la presente recomendación se ha elegido el término “brote”, usado en forma sinónima de ataque, exacerbación, recurrencia o crisis, teniendo presente que comprende tanto el primer episodio de compromiso neurológico, así como los que pudiesen presentarse subsecuentemente.

El tratamiento del brote de EM, independientemente de si éste ocurre como recurrencia en una presentación recurrente remitente o como exacerbación en un cuadro de carácter progresivo, tiene como eje la administración de terapia esteroidal.

Existe evidencia de clase I, que indica un efecto beneficioso del uso de corticoides como tratamiento del brote de EM. Una vez descartada clínicamente una causa alternativa del déficit neurológico, se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de, al menos, 500 miligramos diarios, por vía oral o endovenosa por cinco días (1). Seis ensayos clínicos randomizados, enrolando un total de 377 participantes, han sido llevados a cabo comparando esteroides (metilprednisolona o ACTH), con la administración de placebo. Un meta-análisis de sus resultados muestra un efecto beneficioso del uso de esteroides sobre el desenlace “empeoramiento o falta de mejoría”, dentro de las primeras cinco semanas de inicio del tratamiento (OR 0.37, IC95% 0.24 - 0.57). No existe información del seguimiento a largo plazo de estos pacientes que permita concluir el efecto de esta terapia en la progresión de la enfermedad (2).

No existe evidencia de buena calidad que respalde la preferencia por alguna de las dos vías de administración, así como no existe información derivada de ensayos clínicos randomizados que oriente respecto a la dosis óptima de esteroides, o a la necesidad de administrar esteroides orales a continuación de la terapia endovenosa. Sin embargo, al momento de escribir estas recomendaciones, se está llevando a cabo un ensayo clínico randomizado, coordinado por Mount Sinai School of Medicine y auspiciado por Pfizer, que busca comparar la administración oral y endovenosa de dosis elevadas de esteroides. Se espera que en diciembre de 2009, se complete el

número de pacientes necesario para el análisis del desenlace primario. Número de identificación en clinicaltrials.gov: NCT00418145.

No existe evidencia inequívoca, de buena calidad, respecto al uso de otras terapias en pacientes que no responden favorablemente a la terapia inicial con esteroides. Algunos autores han recomendado intentar dosis más elevadas de metilprednisolona: hasta dos gramos diarios por cinco días (3).

Un ensayo *cross-over*, evaluó el uso de plasmaféresis (siete recambios distribuidos en un total de 14 días), en pacientes que se presentaban con enfermedad desmielinizante grave, que no habían respondido a terapia con esteroides, sólo 12 de los cuales correspondían a esclerosis múltiple. El ensayo incluyó 22 pacientes en total, favoreciendo el uso de plasmaféresis para obtener mejoría marcada o importante del déficit (4).

El uso de inmunoglobulinas endovenosas (IVIG), no mostró utilidad clínica, como terapia agregada a los esteroides, en un ensayo clínico randomizado llevado a cabo en pacientes diagnosticados con EM definitiva y que se presentaran con un brote que causara un deterioro de al menos un punto en la EDSS (Expanded Disability Status Scale de Kurtzke, ver anexo 4) (5).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descartar primero otras causas de deterioro neurológico, tanto en el primer brote como en los subsecuentes. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todo paciente adulto, que se presente con un brote agudo de esclerosis múltiple, que sea clínicamente significativo y en el cual se haya descartado razonablemente otras causas del deterioro neurológico, debe recibir terapia esteroidal en dosis de al menos 1 gramo diario de metilprednisolona, por vía oral o endovenosa, por cinco días, a menos que existan contraindicaciones formales para su administración. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En aquellos pacientes que se presenten con un cuadro desmielinizante grave y en los cuales no exista respuesta favorable con el uso de terapia esteroidal, se puede intentar plasmaféresis con un total de siete recambios, distribuidos en 14 días. 	B

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La indicación en pacientes con EM de hospitalización obedece a distintas razones, resumidas en tabla 6.

Registros Ingleses señalan que la EM representa el 0,125% de las consultas a nivel hospitalario, de las cuales un 25% requerirá hospitalización de urgencia (1).

Tabla 6. Motivos de hospitalización en pacientes con EM.

Motivo general de hospitalización	Causa específica
Con fines diagnósticos.	Estudio de LCR Citoquímico y bandas oligoclonales.
Manejo de brote.	Manejo general de paciente con déficit neurológico agudo en progresión, con impacto en autovalencia o riesgo vital.
	Administración de Metilprednisolona y menos frecuentemente Inmunoglobulina ev.
Manejo de complicaciones que requieran tratamiento o procedimientos hospitalizados.	Infecciones: urinarias, respiratorias.
	Escaras.
	Dolor.
	Espasticidad.
Manejo de otras situaciones que son mas frecuentes en pacientes EM.	Enfermedades cardiológicas – Hipertensión arterial.
	Depresión con riesgo suicida.
	Atelectasias complicadas.
	Trastorno digestivo: disfagia, diarrea, fecalota.

SEGUIMIENTO IMAGENOLÓGICO (EM EN TRATAMIENTO)

El consorcio de centros de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos (1), ha aconsejado no usar de rutina la Resonancia Magnética (RM) para investigar la respuesta a la terapia. En la opinión de este grupo, la RM después del diagnóstico, debería ser realizada por las siguientes razones:

- Reiniciación o modificación del tratamiento (lo que sirve para establecer una nueva línea de base).
- Ayuda con la elección del tratamiento.
- Inesperado empeoramiento.
- Sospecha de otro diagnóstico

En la práctica corriente el uso de RM, en la rutina de seguimiento de los pacientes con EM, es altamente variable.

En algunos ensayos clínicos controlados (2), el control con RM al año y dos años de seguimiento, evaluando la aparición de lesiones captantes de gadolinio, la aparición de nuevas lesiones T2, sumado a cambios en la escala de discapacidad, ha logrado diferenciar a los pacientes entre respondedores y no respondedores al tratamiento con Interferón. La aparición de más de dos lesiones al año, se relaciona al aumento de riesgo de recaídas y progresión de la discapacidad.

Estos hallazgos están avalados por el ensayo PRISM, con datos de 4 años de seguimiento. Otros criterios menos estrictos (OPTIMS), proponen sólo una RM a los 6 meses de inicio del tratamiento. Este ha sido un predictor sensible (80%), aunque no específico (50%), de respuesta subóptima.

El panel de trabajo propone en anexo 1, protocolo estandarizado para realización de estudio por RM cerebral (entrada y seguimiento) y de médula asociado o no a RM cerebral. Adicionalmente se plantea en anexo 2, protocolo que estandariza el informe radiográfico, con el fin de facilitar la comparación y seguimiento.

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En pacientes en tratamiento con EM, el seguimiento imagenológico debe contemplar una RM anual. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizar protocolo estandarizado en la realización de RM cerebral, diferenciado por intención diagnóstica (entrada) o seguimiento. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizar protocolo estandarizado en el informe radiográfico. 	C

EMBARAZO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad que puede afectar a mujeres jóvenes en edad fértil. Primeramente, el consejo fue la evitación del embarazo, en razón del riesgo de agravación de la enfermedad en el curso del embarazo. Sin embargo, estudios de los últimos años señalan que la tasa de brotes se reduce durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre. Esta tasa aumenta en los primeros tres meses del post-parto, para luego retornar a la tasa pre-embarazo. Por otra parte, la esclerosis múltiple no tiene un efecto demostrable en el curso o resolución del embarazo. No hay efecto deletéreo de la esclerosis múltiple en la tasa de fertilidad, de abortos, prematuridad o incidencia de toxemia. Tampoco hay modificaciones en el curso del trabajo de parto ni del expulsivo. Las mediciones de la circunferencia craneal y los pesos de nacimiento de los recién nacidos de pacientes con la enfermedad son normales. Las tasas de mortalidad infantil y malformaciones congénitas no difieren de las esperadas en la población general.

Los efectos de largo plazo del embarazo, en el curso de la esclerosis múltiple, pueden ser evaluados en dos formas:

a. El efecto del embarazo en la discapacidad. No han sido demostrados efectos adversos del embarazo en la discapacidad de la esclerosis múltiple. Tampoco hay asociación entre la discapacidad y el grado de paridad; de hecho, se han sugerido algunos efectos favorables, como un menor riesgo de conversión desde el curso remitente recurrente, al curso progresivo crónico de la enfermedad. Algunos autores sugieren que las pacientes embarazadas, después del inicio de la esclerosis múltiple, tienen una tasa de brotes más bajo a lo largo del tiempo en relación a las no embarazadas, después del inicio de la enfermedad.

El segundo punto es el efecto del embarazo en el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. El riesgo de desarrollar esclerosis múltiple es mayor en las nulíparas. El riesgo de un primer episodio es menor en los primeros 8 meses antes del parto, que en el período post-parto y en el período pre-embarazo.

Los anticonceptivos orales (ACO), en la esclerosis múltiple, tienen un efecto aparentemente protector en las tasas de brotes de esclerosis múltiple. Sin embargo, estos hallazgos no alcanzan significación estadística. Pareciera que la discapacidad en las mujeres con esclerosis múltiple que usan ACO, es menor que en las que no los usan.

b. Los medicamentos para el tratamiento de la esclerosis múltiple: Muchas de las drogas usadas en esclerosis múltiple, poseen efectos teratogénicos conocidos, o bien no se conoce sus efectos sobre el feto. Las terapias inmunomoduladoras mayoritariamente usadas, éstos es los interferones beta, tienen reportes de tasas más altas de abortos y mortinatos que los controles sanos, además de menor peso fetal al nacer. Las categorías de drogas usadas en esclerosis múltiple, tanto en inmunomodulación como tratamiento sintomático, se agrupan de la siguiente forma (de acuerdo con las especificaciones de la FDA americana):

- Categoría B (drogas en las que los datos en animales no muestran daño al feto, pero no hay datos de su efecto en humanos): COPAXONE, Pemolina, Oxibutinina.
- Categoría C (Drogas que no tienen estudios controlados en humanos, pero los estudios animales han revelado efectos adversos en el feto). Estas drogas son usadas durante el embarazo sólo si no hay otras drogas seguras disponibles o si el beneficio justifica el riesgo conocido: Corticoides, Interferones beta, baclofeno, amantadina, tizanidina, carbamazepina.
- Categoría D (drogas que se sabe causan daño fetal cuando son administradas a mujeres embarazadas). Estas drogas no deben ser usadas durante el embarazo sin sopesar bien los riesgos versus los beneficios: Azatioprine, cladribine, mitoxantrone.
- Categoría X (drogas contraindicadas en el embarazo): metotrexato.

TRATAMIENTO INTEGRAL EM (INCLUYE TRATAMIENTO SINTOMÁTICO)

El tratamiento integral de la persona portadora de EM debe tener en cuenta que es una enfermedad progresiva, de curso fluctuante e impredecible, con potencial de recuperación espontáneo sobre todo en sus inicios, que las lesiones a múltiples niveles tienen un efecto acumulativo, variables en cada paciente y en cada momento de la evolución de la enfermedad, y que al tratar un déficit podemos empeorar otro. Y, lo más importante, además de afectar a la persona, impacta a su familia y a su entorno. Estos factores obligan a trabajar en un equipo multidisciplinario de rehabilitación, que dé cuenta de todos los desafíos que nos plantean las personas portadoras de EM.

La rehabilitación de las personas con EM, es un proceso en el que mediante la utilización combinada y coordinada de medidas médicas, sociales, educativas y vocacionales, busca mejorar su calidad de vida, impactar en su situación de discapacidad, consiguiendo su máximo nivel de funcionalidad e integración social. Existe evidencia nivel I que el tratamiento rehabilitador es útil para mejorar la discapacidad y la calidad de vida; que es básico hacer un seguimiento periódico y que el impacto es similar sea hospitalizado o ambulatorio (1, 2, 3, 4).

El tratamiento debe ser individualizado e integrado dentro de un equipo multidisciplinario, con metas y plazos acordados con el paciente y/o su familia y debe ir adecuándose a los cambios que se presentan en la evolución de la enfermedad en dicha persona (evidencia nivel III) (3).

Desde el primer brote deben tratarse todas las áreas afectadas, a fin de prevenir déficit secundarios, entrenar nuevas habilidades para mantener una determinada función y/o compensar con ayudas técnicas, intervenir el entorno social (educacional, laboral) y entregar el soporte psicosocial necesario al paciente, familia y/o cuidador.

Una vez hecho el diagnóstico de EM, el equipo de profesionales responsable del tratamiento, debe mantener una comunicación fluida con el paciente y/o su familia y/o cuidador. Idealmente, uno de los profesionales debe asumir el rol de interlocutor válido y ser quien entregue la información, la que debe ser: entregada en un ambiente privado, en forma honesta, certera y consistente con el momento que está viviendo la persona, su familia y/o cuidador, todo lo extensa que quien o quienes la reciban deseen y generar los espacios de conversación para que planteen las dudas que les surjan. En lo posible, debe acompañarse de material audiovisual y reforzar la información periódicamente (5).

La forma en que debuta la enfermedad y la información que reciben sobre ella, son factores estresantes para la persona y su entorno y en la mayoría de las personas genera ansiedad,

depresión u otros estados emocionales alterados. Por tanto, se debe entregar soporte emocional, ya sea como ayuda psicoterapéutica formal o informal. (6). Existe evidencia nivel II, en relación a los beneficios de la psicoterapia, y III para otras formas de apoyo (5).

Una recomendación de expertos común en las Guías publicadas y compartidas por este panel, es involucrar a la persona y su entorno en el autocuidado y prevención de las complicaciones, desde el momento mismo del diagnóstico. Los recursos profesionales son limitados y parte sustancial de la rehabilitación requiere de la participación activa de ellos (5).

Desde la rehabilitación, tan importante como identificar e interpretar los síntomas y signos que presenta la persona, es conocer la importancia que la persona le asigna a ellos y cómo le impacta en su desempeño individual, familiar y social. A partir de ello, el equipo de rehabilitación puede proponer y concordar estrategias de apoyo. No hay trabajos publicados que permitan recomendar un instrumento específico de evaluación en la esclerosis múltiple, los más difundidos son la EDDS (Expanded Disability Status Scale, ver anexo 3) y el FIM (Functional Independence Measure). En principio, el panel propone el uso de la EDDS y el Índice de Barthel (anexo 4), dado que este último no está sujeto a licencia. No obstante, dado que ninguno da buena cuenta del compromiso cognitivo, y que éste suele presentarse en fases tempranas de la enfermedad, tiene escasa correlación con el compromiso motor, tiempo de evolución y tipo evolutivo y que, finalmente, no siempre es percibido por la persona o su entorno, el compromiso cognitivo debe ser pesquisado a través de test específicos (7, 8, 9). En el año 2004, Hobart et al. (10), publicaron la Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple-29, que ha demostrado sensibilidad a los cambios que ocurren en la evolución de la persona con EM en todas las áreas, sin embargo, no se ha validado una versión en español.

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Derivar una vez hecho el diagnóstico de esclerosis múltiple a un equipo de rehabilitación, si es que se tiene acceso. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El equipo tratante debe, en lo posible, ser integrado por neurólogo, fisiatra, psicólogo, enfermera, kinesiólogo, terapeuta ocupacional, asistente social, fonoaudiólogo y nutricionista con un enfoque multidisciplinario. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Definir un plan de rehabilitación, en conjunto con la persona, su familia y/o cuidador, para la etapa evolutiva que presenta y definir un plan de seguimiento. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entregar la información adecuada a la persona familia y/o cuidador, en forma veraz y oportuna, idealmente con apoyo de material audiovisual. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incluir desde el diagnóstico, el soporte emocional para la persona y su entorno directo. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Involucrar desde el principio a la persona y entorno en el autocuidado, prevención de complicaciones y tratamiento en general. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar con instrumentos validados el compromiso que presenta la persona en los distintos momentos evolutivos. Se propone el uso de EDDS y Barthel. 	C

Fatiga /intolerancia al calor

La fatiga se define como la falta subjetiva de energía física y/o mental percibida por la persona o su entorno y que interfiere en el desarrollo de sus actividades habituales. En el 40 a 70 % de los casos se presenta diariamente y es de predominio vespertino (11,12). Se caracteriza por empeoramiento

vespertino y relacionado con el ejercicio, la exposición a altas temperaturas, el estrés o depresión, y mejora con el descanso, el sueño, las experiencias positivas. Su mecanismo patológico se desconoce, pero probablemente sea multifactorial (13). Debe diferenciarse de la depresión, con la cual puede coexistir en algunos casos y de la fatiga no causada directamente por la EM, pudiendo ser secundaria a infecciones, estados depresivos, patología del sueño, alteraciones hidroelectrolíticas, enfermedades metabólicas y deshidratación. También hay que considerar que algunos de los fármacos, usados en el tratamiento de otros síntomas de la EM, pueden producirla, entre ellos: baclofeno, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, diazepam e interferón (14).

El primer paso en su manejo, corresponde a la información y educación del paciente (5). Se ha intentado controlar este síntoma con múltiples fármacos, pero en sólo tres de ellos, fue posible encontrar estudios clínicos randomizados publicados: amantadina, pefomilo y modafinilo

La amantadina es un agente antigripal, que inhibe la replicación de los virus influenza tipo A. Posee un efecto dopaminérgico central, por lo que juega algún rol en el tratamiento de la enfermedad de parkinson. El mecanismo por el que mejora la fatiga se desconoce. Dos revisiones sistemáticas reportan su eficacia en aspectos subjetivos de la fatiga, no así sobre las mediciones objetivas de recuperación y calidad de vida (5). Los beneficios tendrían una importancia clínica incierta. Los efectos adversos, reportados hasta por el 30 % de las personas, son edema de extremidades, livedo reticular, mareos, nerviosismo, agitación, dificultad en la concentración, insomnio y disminución del umbral de crisis convulsiva (15). Las dosis efectiva en fatiga moderada es de 200 mg/día (nivel de evidencia I y II) (16).

El Modafinilo es un estimulante del sistema nervioso central no anfetamínico, usado para el manejo de la narcolepsia. Su acción se ejerce a nivel del hipotálamo, en el centro implicado en la regulación sueño-vigilia. En esclerosis múltiples, se han realizado 2 ensayos clínicos controlados con placebo, respecto del beneficio del uso de Modafinilo en la fatiga (17). En uno de ellos mostraba su efectividad, en dosis de 200 mg/día, que se perdía al aumentar la dosis a 400 y, en el otro no se detectaron diferencias significativas con el grupo control. En ambos, los efectos adversos reportados fueron cefalea, ansiedad, nerviosismo e insomnio. Los resultados no son concluyentes. No estaría indicado su uso en el manejo de este síntoma. (Nivel de evidencia I)(18, 19, 20).

En relación a la Pemolina, la revisión sistemática del año 2000, concluye que la evidencia no es suficiente para sustentar el beneficio y seguridad del fármaco (5). Por tanto, no se recomienda por el momento su uso en el manejo de este síntoma (nivel de evidencia II).

No hay estudios randomizados que respalden el manejo fisioterapéutico. El tratamiento de la fatiga contempla ejercicio aeróbico leve a moderado, evitando el agotamiento, con intervalos de reposo de 15 a 30 minutos, hidroterapia con temperatura del agua de 24 a 27,5° y la educación en técnicas de eficiencia energética. Además, según el grado y el momento de evolución, se contempla la indicación de órtesis de apoyo para la marcha (bastones, carro andador con sillín, entre otros). Finalmente, dada la intolerancia al calor que presentan las personas portadoras de EM, se recomienda intentar manejar la temperatura en el ambiente laboral o educacional. (5, 21,22).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descartar una condición mórbida alternativa como causa de fatiga antes de asumir que la fatiga se debe a esclerosis múltiple. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considerar que hay medicamentos que contribuyen a la fatiga y retirarlos o adecuar dosis si está interfiriendo en la calidad de vida. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar amantadina 200 mg/día (nivel evidencia I y II), si es moderada. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicar ejercicios aeróbicos de baja intensidad e hidroterapia en agua fría y enseñar técnicas de eficiencia energética. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar necesidad de apoyo ortésico. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sugerir la permanencia en ambiente fresco. 	C

Espasticidad, espasmos y contractura articular

La espasticidad se define como un trastorno motor, caracterizado por un incremento del tono muscular con reflejos osteotendineos exagerados. Ello resulta de la hiperexcitabilidad del reflejo de extensión secundario, a una lesión de la neurona motora superior o el tracto corticoespinal. Afecta a los pacientes con esclerosis múltiple con una frecuencia que oscila entre el 40% y 75% (5, 23, 24). Sus consecuencias son la reducción en la movilidad, el dolor secundario a los espasmos musculares, la debilidad y la predisposición al desarrollo de contracturas (24). Hay condiciones que determinan un aumento en la intensidad y/o frecuencia de los fenómenos espásticos, tales como las infecciones, el calor, la fiebre, el uso de prendas compresivas, el dolor articular, las órtesis inadecuadas y las posturas incorrectas y prolongadas.

La espasticidad requiere tratamiento solo si interfiere con la funcionalidad o produce dolor. En su evaluación se utiliza la Escala de Ashwort (Anexo 5). Su manejo incluye la corrección de factores agravantes, farmacoterapia, ejercicios terapéuticos, apoyo ortésico, reentrenamiento funcional y, en algunos casos, procedimientos quirúrgicos.

El apoyo farmacológico que requerirá cada persona portadora de EM en el manejo de su espasticidad, está definido por el perfil que presenta. En los casos en que es generalizada, la pirámide terapéutica se inicia con antiespásticos orales (leve, moderada y en algunos casos severos), hasta plantear la infusión intra-tecal. Si lo que más interfiere es un compromiso segmentario se puede plantear desde la infiltración local de antiespásticos hasta la elongación quirúrgica. También hay que considerar si la manifestación predominante es el espasmo (5, 24).

Estudios de buena calidad, randomizados y doble ciego, contra placebo y/u otro fármaco, permiten concluir que el fármaco oral más efectivo es el Baclofeno (25), el que se indica en dosis lentamente progresivas, evaluando el impacto, de 5 mgrs c/8 horas hasta 75 – 100 mgrs de dosis diaria total. Como efectos colaterales puede presentar somnolencia, ataxia y confusión mental (nivel de evidencia I). La misma efectividad ha demostrado la Tizanidina(26), la que se indica en dosis lentamente progresivas que van de 1 a 4 mgrs c/6 a 8 hrs. La Tizanidina puede generar hipotensión arterial, somnolencia, mareos y hepatotoxicidad, factores que debe considerarse al ordenar las alternativas terapéuticas (nivel evidencia I). El Diazepam y clonazepan han demostrado ser más efectivos en el control de los espasmos, el primero se usa en dosis de 5 a 10 mgrsc/8 hrs y, el segundo en dosis de 0.5 hasta 3 mgrs/día en dos tomas, ambos pueden crear dependencia y producir somnolencia. Si la espasticidad es grave, se puede evaluar manejo con bomba de

baclofeno intratecal (5,27) (nivel de evidencia II-III). Si la espasticidad compromete en forma especial un segmento el panel recomienda infiltración local de toxina botulínica o fenol (a nivel de músculo o de nervio) (24).

Existe evidencia nivel I que señala que el apoyo regular con movilización activa, asistida o pasiva (según compromiso motor), ejercicios de elongación, manejo postural, técnicas de relajación, sumado a apoyo ortésico para mantener rangos por elongación pasiva, principalmente en articulación de tobillo, rodilla, codos y muñecas y de férulas y adaptaciones para optimizar la funcionalidad e independencia en AVD por posicionamiento y/o estimulación de musculatura antagonista, impactan positivamente en la prevención de retracciones, funcionalidad en AVD y calidad de vida de la persona con esclerosis múltiple (24-28, 29, 30). En la reversión de contracturas ya presentes el uso de yesos seriados tiene nivel de evidencia I (31). La crioterapia y la hidroterapia (con la salvedad que el agua debe estar a baja temperatura), son coadyuvantes en el manejo de la espasticidad (5,24).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratar la espasticidad sólo si interfiere en la funcionalidad y/o produce dolor. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descartar y tratar cuadros intercurrentes que puedan desencadenar un aumento de la espasticidad y/o espasmos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar antiespásticos orales si la espasticidad es generalizada. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizar Beclofeno 5 mgrs c/8 hrs. hasta 75 – 100 mgrs de dosis diaria total, ó Tizanidina 1 a 4 mgrs c/6 a 8 hrs. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si predominan los espasmos asociar o iniciar administración de Diazepam. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En casos graves de espasticidad, evaluar el uso de una bomba de Baclofeno intratecal. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En casos de espasticidad localizada, evaluar Infiltración local con fenol o toxina botulínica. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar apoyo ortésico. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar uso yesos seriados en reversión de contracturas. 	A

Ataxia y temblor

La ataxia se presenta en el 80 % de las personas con EM, en algún momento de su evolución y puede llegar a interferir severamente en su funcionalidad. (32)

En el manejo farmacológico se ha utilizado propanolol, clonacepam, isoniacida y carbamazepina. Un estudio nivel I, demostró que la isoniacida no impactaba en la condición de alta del paciente (33). Una revisión Cochrane (34) del año 2006, estableció que la eficacia absoluta y comparativa, y la tolerabilidad de la farmacoterapia para el tratamiento de la ataxia, están mal documentadas y no se pueden hacer recomendaciones de prescripción. Un aspecto importante a considerar es que varios de los fármacos que se utilizan para en el tratamiento de otros aspectos de la esclerosis múltiple, pueden producir temblor como efecto colateral (ej. alprazolam, Amantadina, Carbamazepina, Clonazepan, Gabapentina, Interferón 1b, Lorazepam, Modafilino).

La intervención en rehabilitación busca ayudar al desarrollo de estrategias de movimiento, mejorando la calidad de los patrones de movimiento y la estabilidad postural: cambios de peso en diferentes posiciones, desplazamientos del centro de gravedad técnicas, de facilitación propioceptiva, movimientos rítmicos y estabilizaciones. Es importante incluir en las estrategias, entrenamiento en actividades de la vida diaria, estimulación sensorial y propioceptiva, bandas

compresivas y apoyos ortésicos como bastones o carros de marcha para prevenir caídas (Nivel evidencia IV) (35, 36, 37).

Tratamiento quirúrgico: se ha comparado la efectividad de la talamectomía versus la colocación de electrodos a ese nivel, siendo más efectiva esta última, pero el alto número de eventos adversos posteriores, reportados para ambas, invalidan estas alternativas (38).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descartar causa de origen farmacológico de la ataxia o temblor. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Considerar el tratamiento quirúrgico sólo en casos severos y considerando efectos adversos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar antiespásticos orales si la espasticidad es generalizada. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicar ejercicios con objetivo de mejorar el control postural, estimulación sensorial y propioceptiva. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar apoyo ortésico. 	C

Disfunción del tracto urinario

Los síntomas urinarios son frecuentes en los pacientes con EM, presentándose en alrededor del 70% al 80%, en algún momento de la enfermedad (6, 39). Habitualmente son permanentes y, por lo general, se asocian a signos piramidales de miembros inferiores y a altos grados de discapacidad en la EDSS. Existen condiciones independientes de la EM causantes de alteraciones urinarias: infecciones, alteraciones del piso pélvico en las mujeres o hipertrofia prostática en el hombre.

Se recomienda realizar un estudio urodinámico antes de tomar una decisión terapéutica (nivel de evidencia IV) (40). El estudio urodinámico permite cuantificar la velocidad del flujo miccional, la presión intravesical y la intraabdominal, la relación presión/flujo durante la micción y mediante la electromiografía, el registro de la actividad eléctrica de diferentes estructuras implicadas en la función vesicourinaria. El estudio urodinámico cobra mayor relevancia cuando se observa un volumen residual mayor a 100 ml, o frente a alteraciones imagenológicas del tracto urinario.

Los trastornos urológicos pueden dividirse en tres tipos, de acuerdo a las manifestaciones clínicas y perfil urodinámico (40):

- Síndrome irritativo: caracterizado por poliaquiuria, urgencia miccional o incontinencia urinaria. Representa el 60% de las alteraciones urinarias.
- Síndrome de retención urinaria: caracterizado por dificultad para iniciar o mantener la micción, con volúmenes residuales altos. Representa un 35% de las alteraciones urinarias.
- Síndrome mixto o disinergia del detrusor: caracterizado por la coexistencia de alteraciones irritativas y de retención. Representa el 15% de las alteraciones urinarias.

a. Síndrome Irritativo

El manejo del síndrome irritativo, considera el apoyo farmacológico, ejercicios terapéuticos y alternativas quirúrgicas. Es importante considerar que tanto la incontinencia como la nicturia puede ser causada por debilidad de los músculos del piso pelviano, disfunción del esfínter o disfunción de la vejiga o una combinación de ellos.

Se ha usado distintos fármacos anticolinérgicos, sin embargo, la oxibutinina, aunque no es la más selectiva, ha demostrado una efectividad levemente superior a otros fármacos, aumentando además la capacidad vesical (41), las dosis utilizadas van de 2,5 mgrs/día que se pueden aumentar según respuesta individual hasta 20 mgrs /día, en dos tomas, los efectos adversos son sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y náuseas. Estos síntomas son menos intensos en los fármacos de acción selectiva urológica (42,43). Los anticolinérgicos están contraindicados en personas con asma, taquicardia o hipertrofia prostática. Existe fuerte evidencia (nivel I), para apoyar el uso de desmopresina en el manejo de la nicturia (44), las dosis usadas son 1 comprimido de 0.2 mgrs orales o aplicación de nebulizador nasal de 10 microgramos/noche, su uso diurno debe evitarse.

Hay evidencia nivel II, que un programa de reentrenamiento vesical, que incluya ejercicios de Kegel (para reforzar la musculatura del piso pélvico), es la estrategia terapéutica más efectiva en el manejo de la incontinencia urinaria cualquiera sea su causa (45).

La incontinencia severa puede ser de recurso quirúrgico, si es de stress. No hay evidencia que indique que una técnica específica sea más efectiva que otra (46).

Accesoriamente se pueden utilizar geles absorbentes y, en el hombre, además cabe la alternativa de colector urinario (47, 48).

No hay estudios que avalen la efectividad de la estimulación neural sacra.

b. Síndrome de retención

La constatación de residuos post miccionales altos, que aumentan los riesgos de infección urinaria y/o la incontinencia inmanejable por otros medios, deben ser manejados con cateterismo intermitente (48). Estudios de buena calidad, en personas portadoras de lesión medular, recomiendan no intentar manejo con sonda vesical permanente, ya que, además de alterar la tonicidad vesical, la utilización de sondas por más de 30 días está asociada con obstrucción, cálculos urinarios, infecciones periuritarias locales, pielonefritis crónica y neoplasia vesical (49) (nivel de evidencia I).

No es recomendable el uso de fármacos alfabloqueantes por sus importantes efectos colaterales (hipotensión ortostática, eyaculación retrógrada y otros).

Infecciones del tracto urinario

Estudios realizados en personas con lesión medular traumática, han demostrado que los antibióticos profilácticos no están indicados, ya que no son efectivos en prevenirlas y se aumenta la resistencia (nivel I de evidencia) (50).

Existe evidencia nivel I que señala que la ingesta de jugos ácidos, específicamente de arandano no es efectivo en la prevención (51).

Tratamiento farmacológico: la determinación del antibiótico específico debe ser en base al urocultivo y antibiograma. Hay evidencia, que señala que la eficacia del tratamiento es igual en el tratamiento con dosis única y múltiples (52).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> Identificar precozmente las alteraciones en la función vesical. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Basar el tratamiento en la información que entrega la urodinamia. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Indicar ejercicios de Kegel como base del tratamiento de la incontinencia urinaria. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Apoyar el manejo de la incontinencia con anticolinérgicos. Administrar Oxibutinina. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Considerar el tratamiento quirúrgico sólo en casos severos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Usar desmopresina 100-400 microgrs, en el manejo de la nicturia. 	A
<ul style="list-style-type: none"> No usar antibióticos como profilácticos de ITU. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Vigilar residuos post miccionales y si son persistentes o altos manejar con cateterismo intermitente. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Indicar antibióticos específicos de acuerdo a urocultivo y antibiograma. 	A

Disfunción Intestinal

Distintos estudios demuestran que la disfunción intestinal, se presenta en hasta un 68% de las personas con EM, el 43 al 54% presenta constipación y el 25 al 51% presenta incontinencia en algún momento de su evolución. Ambas, más aún la incontinencia, presentan gran impacto en la calidad de vida de las personas (6, 53, 54). El objetivo del tratamiento es lograr una eliminación regular en horario predecible y sin pérdidas involuntarias de material fecal.

Las recomendaciones para su manejo, se basan en las estrategias utilizadas en personas con Trauma Raquimedular que, con buen nivel de evidencia, basan el tratamiento en las siguientes medidas: incremento del consumo de fibras e ingesta de agua, actividad física regular, educación del hábito intestinal, masaje abdominal, estimulación digital perianal, supositorios intrarectales lubricantes. En los mismos pacientes se ha demostrado que no debe usarse en forma regular los enemas de gran volumen ni laxantes. Sin embargo, si han mostrado efectividad los mini-enemas, que tienen una corta latencia entre la estimulación y defecación. La estimulación eléctrica del esfínter anal no ha demostrado efectividad en el manejo de la incontinencia (55).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> Evaluar las condiciones de hábito intestinal premórbidas y la preexistencia de constipación. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Implementar un plan de manejo intestinal que considere: dieta rica en fibras, aporte de líquido, actividad física, educación de hábito intestinal, masaje abdominal, estimulación perianal, estimulación intrarectal. 	A

Parestesias y disestesias

No hay tratamiento específico, pero deben ser identificados como problemas para trabajar la disminución de habilidades que requieren indemnidad sensorial y/o lesiones involuntarias.

Dolor

El dolor, en las personas con esclerosis múltiple, puede ser neuropático y relacionado con la lesión, músculo esquelético o secundario a otros cuadros intercurrentes. Por ello, el diagnóstico etiológico del dolor, es el primer paso al tratamiento adecuado (6, 56, 57).

Estudios de buena calidad metodológica, sobre tratamiento del dolor crónico, han demostrado efectividad de los antidepresivos en el dolor de origen neuropático (58,59). La gabapentina y carbamazepina han evidenciado similar efectividad, pero con mayores efectos colaterales (nivel evidencia I y II) (60). No existen estudios de buena calidad sobre eficacia de los parches de lidocaína al 5% pero, en el dolor neuropático localizado severo se sugiere intentar el manejo con ellos. No se han reportado efectos colaterales importantes (61,62).

La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), ha demostrado eficacia en el manejo del dolor crónico y sirve para facilitar los ejercicios terapéuticos (63). En relación al dolor de origen musculoesquelético, la evidencia descarta la eficacia del ultrasonido (64) y del laser (65). La movilización pasiva, asistida y la elongación cuidadosa son efectivas en el dolor de origen musculoesquelético (66, 67).

La terapia conductual y la imaginería, para aumentar el nivel de tolerancia al dolor, han demostrado resultados discordantes en distintas revisiones. Sin embargo, deben ser considerados en personas con buen nivel cognitivo (68, 69).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> Antes de definir tratamiento, identificar si el origen del dolor es neuropático, músculo esquelético o secundario a cuadros intercurrentes. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Si es neuropático indicar: antidepresivos tricíclicos, Gabapentina, carbamazepina, o combinación de ellos. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Si es de origen musculoesquelético, indicar movilización (pasiva o activa asistida) y elongaciones cuidadosas. 	C
<ul style="list-style-type: none"> No indicar ultrasonido ni laser. 	A
<ul style="list-style-type: none"> Considerar el uso de TENS en ambos (dolor de origen musculoesquelético o neuropático) 	A
<ul style="list-style-type: none"> Considerar terapia conductual e imaginería. 	C

Pérdida de la capacidad cognitiva

Se presenta en casi la mitad de las personas portadoras de esclerosis múltiple, pudiendo afectar la memoria, la capacidad de planificación u otras funciones frontales (6, 70, 71).

Labilidad emocional

No se conoce su incidencia. Sin embargo, se presenta en el 10% al 32% (6,72) de las personas portadoras de EM. Esta alteración en el control emocional, puede impactar negativamente en el entorno social. Existe evidencia nivel I, que la amitriptilina es efectiva en disminuir la intensidad y número de los episodios (73).

Depresión y Ansiedad

La prevalencia de depresión en las personas portadoras de EM, va de un 14 a un 57% en distintas series (74, 75, 76, 77) y de ansiedad de un 19 a un 34% (78, 79, 80). La depresión, puede originarse en una o en la interrelación de varios factores: una lesión en el SNC, en la alteración de la funcionalidad del portador, en su calidad de vida, en su inserción social, en el dolor (81). La coexistencia de depresión y ansiedad se relaciona con una mayor ideación suicida en relación a aquellos portadores de EM que presentan sólo depresión (82)

La revisión Cochrane, sobre intervenciones psicológicas en el paciente portador de EM, encontró evidencia que respalda efectividad de la terapias de rehabilitación cognitiva, de la psicoterapia en el manejo de la depresión y de la terapia cognitivo conductual, aunque con reservas (83).

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluar indicación de antidepresivos. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entregar apoyo psicológico integral y permanente. 	C

Disfunción Sexual

Es reportada más por los hombres que las mujeres con EM. En distintos estudios tiene una prevalencia de un 73 a un 78% en los primeros, y de un 37 a un 56% en las segundas (84, 85, 86). En el hombre puede presentarse como disfunción eréctil y/o de eyaculación, en la mujer como resequedad vaginal y en ambos con hipo o anorgasmia y disminución de la libido. De causa multifactorial, se correlaciona más claramente con la disfunción vesical, el índice de EDDS y la presencia de depresión.(85, 87, 88, 89). El sildenafil, ha sido ampliamente utilizado en la disfunción eréctil y se ha estudiado su eficacia específicamente en la EM (90, 91) y, aunque hay comunicaciones de su uso en el tratamiento de la disfunción femenina para aumentar el aporte sanguíneo local y con ello mejorar la lubricación y la percepción de placer, no se encontraron publicaciones que lo respalden. De no haber respuesta con el sildenafil en el hombre, se puede plantear el uso de prostaglandina E o papaverina. Para la mujer con resequedad vaginal hay lubricantes de uso local. En ambos, si tienen una pareja estable, es deseable el trabajo conjunto con el equipo de rehabilitación, en particular con la enfermera, psicólogo y urólogo.

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Generar el espacio terapéutico para que la persona manifieste si presenta síntomas relacionados a una disfunción sexual. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratar los problemas de disfunción sexual con equipo multidisciplinario y, en lo posible, con la pareja. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Indicar sildenafil 25-100 mgrs vez, para la disfunción eréctil. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de lubricantes vaginales para la resequedad. 	C

Seguimiento

El curso no predecible, fluctuante, pero generalmente progresivo de esta patología, obliga a mantener un plan de controles regulares en que se reevalúe las condiciones de la persona con esclerosis múltiple y se definan, en conjunto, las intervenciones que, en ese momento, se deben hacer en la misma persona, en su familia y/o cuidador y en su entorno social, a fin de disminuir la situación de discapacidad y mantener un adecuado nivel de inclusión social.

Además del tratamiento sintomático, hay factores importantes a considerar en la fase de seguimiento:

a. Trabajo y estudio. Dada la edad de presentación del primer episodio, en la mayoría de los casos, la persona ha terminado sus estudios regulares. Aunque existe evidencia niveles I y II que señalan que, un programa específico de retención de empleo no tiene un impacto decisivo en la situación laboral de la persona con esclerosis múltiple (92, 93), el equipo rehabilitador, en particular el terapeuta ocupacional, debe identificar los factores que pueden incidir en la situación laboral y/o educacional, desde las fases iniciales de la enfermedad. Las adaptaciones del entorno, físicas y sociales, que se implementen, así como la capacitación de la persona en el uso del potencial remanente, permiten prolongar el tiempo de vida laboral útil y son trascendentes en la autopercepción y calidad de vida de la persona y su familia.

b. Movilidad. La interacción con el medio y la independencia en actividades de la vida diaria, son determinadas por la movilidad que tenga la persona. Su limitación es común en la EM. El apoyo a entregar, en este aspecto por el equipo de rehabilitación, va desde técnicas para mejorar la eficiencia y el equilibrio de la marcha, hasta técnicas para facilitar la movilización en cama por el cuidador, pasando por todas las ayudas técnicas que la persona pueda requerir (bastones, muletas, sillas de rueda, tablas de transferencia, entre otras). Existe evidencia nivel I sobre eficacia de diferentes intervenciones en este aspecto, pero éstos no permiten recomendar una estrategia en específico (94).

c. Independencia en Actividades de la Vida Diaria (AVD). La independencia en AVD en la persona con EM, puede estar comprometida por muchas de las deficiencias asociadas a esta patología, siendo una de ellas la pérdida cognitiva, generando dependencia de terceros, en mayor o menor grado, para su sobrevivencia.

Las actividades de la vida diaria pueden ser referidas al funcionamiento de las personas en tres áreas:

- Actividades de autocuidado: comer, vestirse, uso del baño y aseo.
- Actividades domésticas: cocinar, lavar loza y ropa, y cuidado y mantención de la casa en general, entre otras.
- Actividades comunitarias: comprar, uso del transporte público, acceso a servicios públicos, entre otras.

El equipo rehabilitador, en particular el terapeuta ocupacional, debe estar atento a los factores que inciden en la pérdida de autonomía y definir las estrategias para superarlos: adaptaciones de uso personal, del hogar o del entorno, indicación de ortesis, etc. El enfrentamiento de estas limitaciones es, por definición, personalizado y no hay estudios que permitan recomendar estrategias específicas.

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mantener a la persona portadora de EM en un programa de controles regulares. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hacer ejercicios diagnósticos periódicos del entorno, red social, a fin de detectar las condiciones que favorecen o entorpecen la inserción y autovalencia de la persona portadora de EM. 	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ir adecuando las estrategias y apoyos ortésicos a los cambios que se presenten. 	C

SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO

Los síndromes clínicamente aislados (CIS por su siglas en inglés), en su definición operacional, corresponden a un primer episodio de desmielinización, con evidencia de desmielinización subclínica al estudio con RM. El CIS puede presentarse como afectación del nervio óptico, tronco cerebral o médula espinal. Por su relevancia clínica, se han considerado para el análisis de esta guía a la neuritis óptica y mielitis transversa.

Mielitis Transversa

La Mielitis Transversa (MT), corresponde a un cuadro de compromiso funcional medular de tipo agudo, de causa inflamatoria y de localización única o múltiple, focal o difusa, distribuida a lo largo de los distintos segmentos medulares, comprometiendo las modalidades sensitivas profundas y superficiales en forma simétrica o disociada, las funciones motoras de acuerdo con el nivel lesional y las funciones esfinterianas.

La presencia de compromiso esfinteriano es un elemento marcador de lesión medular pero no es constante, de tal manera que su ausencia no lo descarta. Queda fuera del análisis el cuadro de neuromielitis óptica o Enfermedad de Devic, que corresponde a una entidad clínica diferente de la EM.

Los síndromes medulares, se dividen en dos grandes grupos: completos y parciales. Esto tiene relevancia para efectos prácticos, puesto que las tasas de conversión a EM varían de acuerdo con el grado de compromiso clínico y también imagenológico. La MT predomina en el sexo femenino,

comprometen a la médula cervical en primer lugar y a la médula dorsal en segundo, con manifestaciones predominantemente sensitivas y con frecuente asociación a neuritis óptica. El diagnóstico diferencial con la neuromielitis óptica de Devic, debe plantearse ante la presencia de un síndrome medular transverso completo con neuritis óptica. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la pesquisa de los anticuerpos anti NMO (anticuerpos dirigidos contra la acuaporina 4), presentes en la Enfermedad de Devic.

La RM, juega un rol crucial en la evaluación del riesgo de conversión a EM y las lesiones medulares incompletas tienen tasas significativamente mayores de conversión que las completas (10 a 20% de conversión en las primeras en 5 a 10 años v/s menos del 2% en las segundas). Por otra parte, se encuentran en la RM alteraciones de la médula espinal en forma precoz en la enfermedad, en la forma de lesiones focales en más del 83% de los pacientes y primariamente localizadas en la médula cervical (56%), mientras que lesiones difusas se encontraban en no más del 13%. La resonancia cerebral tiene un valor predictivo en cuanto al riesgo de largo plazo de desarrollar EM, el tipo de enfermedad y la extensión de la discapacidad. En los pacientes que debutan clínicamente con cualquiera de las tres formas del síndrome clínicamente aislado, más del 67% tiene RM de cerebro anormal al inicio. El seguimiento posterior revela progresión a EM clínicamente definida en el 83% de ellos. Los síndromes medulares parciales con resonancia cerebral normal tienen riesgo de convertir a EM de alrededor del 10%. Los patrones de distribución lesional en la RM, son habitualmente multifocales en más del 50% de los pacientes, de foco único en un 25% y de patrón difuso en otro 25%. El 40% afectan sólo a la sustancia blanca espinal, pero hay otro 40% que adopta un patrón central, afectando a la sustancia blanca y gris.

Aparte de la RM, otros exámenes de apoyo diagnóstico son el uso de potenciales evocados (somatosensoriales, visuales y de tronco cerebral), y el estudio de líquido cefalorraquídeo, en el cual cobran relevancia la presencia de alteraciones inflamatorias y de bandas oligoclonales.

Las tasas de conversión a esclerosis múltiple clínicamente definida de acuerdo con la RM basal son:

Tabla 7. Porcentaje de conversión de MT a EM, según resultado de RM

	RM Normal	RM Anormal
Neuritis óptica	7%	89%
Síndromes de tronco	0%	91%
Síndromes medulares	25%	67%
Total	11%	83%

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con sospecha clínica de Mielitis Transversa, deben ser estudiados con RM de cerebro y médula total. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el tratamiento del episodio único agudo de Mielitis Transversa con Metilprednisolona 1gr/día por 5 días. 	B

Neuritis óptica y Esclerosis Múltiple

La Neuritis Óptica (NO), monofásica y única, corresponde a una entidad caracterizada por una inflamación y desmielinización aguda de carácter primario del nervio óptico. La incidencia de la NO, a nivel internacional, se ha estimado en cifras cercanas a 2,6/100.000 en hombres y 7,51/100.000 en mujeres (4,5).

El diagnóstico clínico se sustenta sobre la historia y examen físico, caracterizado por un compromiso subagudo en la capacidad de percepción visual, usualmente monocular, pudiendo incluir en algunos casos ambos ojos. Esta dificultad puede tener diferentes magnitudes y modalidades de expresión (trastorno inicial en la visión de colores hasta ceguera completa). La NO se puede asociar a dolor ocular al movimiento y su instalación sucede en lapso de horas a días (1). Reportes en pacientes chilenos señalan una presentación predominantemente asociada a compromiso del campo visual (75,3%, CLAN), lo cual sería de menor relevancia en poblaciones anglosajones (8,3%, ONTT) (2,3).

La NO puede corresponder a la presentación inicial de EM en un 15-20% de los casos; como a su vez puede estar presente en cerca del 50% de los pacientes con diagnóstico de EM (1). Existe evidencia que permite suponer diferencias regionales en el riesgo de conversión de NO a EM, presentando menores riesgos las poblaciones latinas y de Japón (México: 12%, Japón: 8,3%), comparado con USA y Europa (13% a 87%). Un estudio reciente realizado en Taiwán, observó una probabilidad de desarrollar EM de un 5,92% a 2 años plazo y de 14,28% en el seguimiento a 5 años (7,19).

Los pacientes con EM cuya presentación inicial correspondió a NO, evidencian un curso más benigno de la enfermedad, comparado con otros compromisos monofocales, y un segundo brote más tardío (6,7).

Dentro de los síndromes clínicos aislados (CIS) monofocales, la NO se representa con la segunda mayor frecuencia (21%), luego del compromiso de vías largas (46%, considerado en su conjunto) (6).

Estudios de seguimiento del ONTT (15), han planteado que las NO recurrentes y la persistencia de alteraciones de agudeza visual son más frecuentes en EM. Las recurrencias próximas al primer episodio de NO también serían sugerentes de mayor riesgo de conversión en EM (16). Por otro lado la NO bilateral simultánea, tendría menor riesgo de conversión (17).

Dentro de los factores de riesgo asociados a la conversión de NO a EM, se destacan (6, 18, 19):

- Pleocitosis mononuclear y BOC en LCR
- Edades jóvenes
- Mujeres
- Estación: invierno
- Presencia de HLA- DR2 positivo
- Focalidad que incluye otro compromiso asociado

El estudio con RM de nervio óptico con gadolinio y supresión de la grasa de las órbitas, revela hiperintensidad y aumento de volumen del nervio óptico (1). Estudios han planteado la utilización de una escala con diferentes grados, capaz de predecir el riesgo de conversión de NO a EM:

- Grado 0: sin lesiones
- Grado 1: 1 lesión, no periventricular, no ovoide, < 3mm de tamaño.
- Grado 2: 1 lesión, periventricular u ovoide, ≥ 3 mm de tamaño.
- Grado 3: 2 lesiones, periventriculares u ovoides, ≥ 3 mm.
- Grado 4: 3 lesiones, periventriculares u ovoides, ≥ 3 mm.

A 5 años un paciente con una RM grado 0, presenta un 16% de conversión en comparación con un 51% en pacientes grado 4 (4). En otra serie, el grupo de pacientes con RM normal (49.2% del total), presentaron un índice de conversión a EM de 34,7% (9).

El objetivo de corto plazo del tratamiento de la NO, es reducir el tiempo de recuperación funcional del nervio óptico. Algunos estudios han señalado el beneficio del tratamiento con Metilprednisolona 1 gr/día, por tres días seguidos (nivel de evidencia).

Existe controversia entre los diferentes estudios, respecto a la eficacia del tratamiento en modificar la tasa de conversión a EM (17).

La tabla siguiente resume algunos estudios de tratamiento temprano del CIS y otros de observación de evolución natural de la NO. Si bien, el tratamiento con Interferón se asocia a una Reducción del Riesgo Absoluto entre 15 y 17%, cerca del 50% de los pacientes con NO, no desarrollarán una EM.

Tabla 7. Historia natural de la NO y el desarrollo de EM.

Estudio	Años de seguimiento.	Fármaco	% conversión con tto.	% conversión con placebo o evol. natural
ONTT (8)	10	-	-	38%
Tintore (9)	-	-	-	38,4%
CHAMPS (10,11)	3	Inferferón beta 1a	35%	50%
ETOMS (Comi)(12)	2	Inferferón beta 1a	34%	50%
BENEFIT (13,14)	2	Inferferón beta 1b	28%	45%

Recomendaciones	Grado Recomendación
<ul style="list-style-type: none"> En pacientes con diagnóstico de NO, se recomienda tratar con Metilprednisolona 1gr iv/día por 3 veces. 	B
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda iniciar tratamiento con Interferón beta 1b ó 1a, según criterio médico, considerando factores de riesgo clínicos, imagenológicos y de LCR, para la conversión a EM. 	A
<ul style="list-style-type: none"> La frecuencia de seguimiento, cada 6 meses de los pacientes con diagnóstico de NO, debe ser planificada considerando factores de riesgo para la conversión de EM. 	C
<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el estudio de pacientes con diagnóstico de NO, con RM de cerebro (secuencias T1-T2, T1GD y FLAIR). 	C

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

Situación de atención del problema de salud en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

El manejo de la EM requiere de hospitalización en diferentes momentos de su desarrollo, en especial en los períodos de reagudización. La demanda contemplada considera camas de alta y baja complejidad. El Sistema de Salud cuenta con dotación de camas integradas en la red asistencial, que ha permitido hacer frente a la demanda por EM.

El manejo específico de EM considera la utilización de fármacos de alto costo. Tradicionalmente el uso de Interferón se ha encontrado disponible previa autorización del nivel central. A contar del presente año (2008), se dispone de un programa piloto donde se centralizará la supervisión de la indicación de Interferón.

El estudio y seguimiento imagenológico considera la realización de RM al menos una anual. El sistema público cuenta actualmente con dos resonadores que cubren una demanda diversa. En determinados casos justificados el sector público financia estudios en el extra-sistema.

El manejo neurológico y seguimiento imagenológico de pacientes con EM requiere de habilidades que deben ser adquiridas por los especialistas involucrados. Actualmente el piloto posee médicos con experiencia en el manejo de EM.

El manejo de rehabilitación ambulatorio se encuentra parcialmente limitado por disponibilidad de recurso humano destinado a estas actividades, tanto en nivel primario como secundario (médicos fisiatras, terapeutas ocupacionales y kinesiólogos entre otros). Sin embargo, existen políticas ministeriales destinadas a cubrir las brechas existentes.

La presente guía no consideró estudios de evaluaciones económicas.

Diseminación

Esta Guía será difundida por medio de su formato impreso y la página web del Ministerio de Salud. La presentación y difusión por otros medios como presentaciones y videoconferencias se realizará adquiriendo a los lineamientos dispuestos por la Subsecretaría de Salud Pública. No se contempla versión para pacientes.

Evaluación del Cumplimiento de la Guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente Guía y los desenlaces de los pacientes mediante algunos de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso:

- Número de pacientes con EM-RR tratados con Interferón o segunda línea/ Total de pacientes con indicación.
- Número de RM/ Total de pacientes-año con diagnóstico de EM.
- Numero de citaciones para actividades de rehabilitación/ Total de pacientes-año con diagnóstico de EM.

Indicadores de resultado:

- Número de pacientes que mueren/ Total de pacientes-año con diagnóstico EM
- Número de pacientes que requieren hospitalización/ Total de pacientes-año con diagnóstico de EM.

- Número de pacientes con progresión de discapacidad por EDSS al año/ Total de pacientes-año con diagnóstico de EM.
- Número de pacientes con recaídas/ Total de pacientes-año con diagnóstico de EM-RR.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ningún participante del panel de expertos declara conflictos de intereses respecto a la participación en la construcción de la actual Guía Clínica.

El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente por fondos estatales.

5.3 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Se utilizó el motor de búsqueda de PubMed, usando términos de referencia adecuados a cada pregunta formulada. Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas recurriendo en los casos pertinentes a los artículos primarios.

También se buscó dirigidamente guías clínicas relacionadas al manejo de EM. A su vez fueron incorporados textos de referencia y artículos aportados directamente por los integrantes del panel.

5.4 FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron realizadas mediante consenso simple en sucesivas etapas de revisión.

5.5 VALIDACIÓN DE LA GUÍA

La construcción de la presente guía consideró la participación de los especialistas involucrados en el piloto de EM. Sucesivas modificaciones de actualización deberán incorporar elementos de la experiencia adquirida.

Previo a su publicación, la guía fue sometida a revisión por personas ajenas al grupo que participó en su desarrollo.

5.6 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La vigencia estimada corresponde a 3 años desde la publicación. Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ABREVIACIONES UTILIZADAS EN LA GUIA

EM	Esclerosis Múltiple
CIS	Síndrome Clínico Aislado (en inglés)
RM	Resonancia Magnética
MT	Mielitis Transversa
NO	Neuritis Óptica
LCR	Líquido Céfaloraquídeo
ECR	Ensayo Clínico Randomizado
ACO	Anticonceptivos Orales
EDSS	Expanded Disability Status Scale de Kurtzke

PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNETICA EN ESCLEROSIS MULTIPLE

(Adaptado de protocolo, Unidad de Resonancia Magnética, Unidad de Neuroradiología, Centro de Imagenología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Dra. Patricia Orellana P., TM. Cristian Garrido I.)

Los objetivos planteados para el presente protocolo de RM en el estudio de EM son:

- Unificar criterios de adquisición de imágenes.
- Unificar criterios del informe radiológico.
- Generar un Diagnóstico y seguimiento confiable, independiente del lugar de ejecución del examen.
- Unificar mecanismos de registro del examen.

El protocolo propuesto por el panel, se basa en el consenso del Consorcio de Centros de Esclerosis Múltiple del año 2001, Vancouver, publicado en 2006 (J.H. Simo et al. *Am J Neuroradiol* 2006;27:455– 461), adecuándose a la realidad nacional.

El protocolo distingue dos escenarios: un primer protocolo denominado de “Entrada”, que debe ser utilizado al momento de sospechar el diagnóstico de EM, esperando discriminar los posibles diagnósticos diferenciales y servir de base comparativa con los protocolos de seguimiento. El segundo protocolo corresponde al de “Seguimiento”, el cual permite comparar estrictamente la evolución de las imágenes.

También se proponen protocolos de RM para estudio medular, dependientes de la concomitancia o independencia de una RM cerebral con contraste.

Protocolo RM Cerebral de Entrada

Secuencia	Nº cortes / Espesor	TR / TE / TI	FOV	Matriz	Comentarios
1 Localizer T1 GRE	Mínimo 1 corte por plano / 8 - 10 mm				
2 Sagital Fast FLAIR	24 cortes / 4 mm sin gap	9000/ 129/ 2400	240x225	256x240	
3 Axial TSE DP-T2	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	8770/ **13/ **105 *TE1 / **TE2	230x175	320x180	Seguir plano subcalloso
4 Axial Fast FLAIR	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	9000/ 109/ 2400	230x175	256x184	Orientación y posición de cortes igual a serie 3
5 Axial T1 Pre Contraste	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	414/ 17 (Compensación de Flujo)	230x175	256x192	Orientación y posición de cortes igual a serie 4
Inyección de medio de contraste (0.2ml/Kg peso => Pausa 5 minutos)					
6 Axial T1 Post Contraste	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	414/ 17 (Compensación de Flujo)	230x175	256x192	Realizar secuencia con los mismos parámetros que la serie 5
7 Coronal T2 TSE	20 cortes / 5-6 mm gap máximo 30%	3000/ 80	230x175	320x240	Orientación paralela al <u>troncoencéfalo</u>
6 Axial EPI-DWI + Mapa de ADC	20 cortes / 5-6 mm gap máximo 30%	TR min/ TE min	240x240	128x128	Seguir plano <u>subcalloso</u>

Protocolo RM Cerebral de Seguimiento

Secuencia	Nº cortes / Espesor	TR / TE / TI	FOV	Matriz	Comentarios	
1	Localizer T1 GRE	Mínimo 1 corte por plano / 8 - 10 mm				
2	Sagital Fast FLAIR	24 cortes / 4 mm sin gap	9000/ 129/ 2400	240x225	256x240	
3	Axial TSE DP-T2	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	8770/*13/**105 *TE1/**TE2	230x175	320x180	Seguir plano subcalloso
4	Axial Fast FLAIR	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	9000/ 109/ 2400	230x175	256x184	Orientación y posición de cortes igual a serie 3
5	Axial T1 Pre Contraste	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	414/ 17 (Compensación de Flujo)	230x175	256x192	Orientación y posición de cortes igual a serie 4
Inyección de medio de contraste (0.2ml/Kg peso ⇒ Pausa 5 minutos)						
6	Axial T1 Post Contraste	40 – 45 cortes / 3 mm sin gap	414/ 17 (Compensación de Flujo)	230x175	256x192	Realizar secuencia con los mismos parámetros que la serie 5

Protocolo RM Medular post RM Cerebral con Protocolo estandarizado de EM

Secuencia	Nº cortes / Espesor	TR / TE / TI	FOV	Matriz	Comentarios	
1	Localizer T1 GRE	Mínimo 1 corte por plano / 5 - 7 mm				
2	Sagital T1 Post contraste	12 cortes / 3 mm sin gap (o máx. 10%)	527/10	310x310	384x250	Cobertura de médula
3	Sagital TSE T2	12 cortes / 3 mm sin gap (o máx. 10%)	3160/106	310x310	384x250	Cobertura de médula
4	Sagital T2 STIR	12 cortes / 3 mm gap min. (o máx. 10%)	4140/ 100/150	310x310	384x250	Cobertura de médula
5	Axial TSE T2	Nº variable de cortes/ 3 mm sin gap	6540/110	230x172	320x180	Cobertura de todas las lesiones en médula
6	Axial T1 Post Contraste	Nº variable de cortes/ 3 mm sin gap	450/14	230x172	320x180	Cobertura solo de lesiones medulares en secuencias T2

Protocolo de RM Medular no asociada a RM Cerebral

	Secuencia	Nº cortes / Espesor	TR / TE / TI	FOV	Matriz	Comentarios
1	Localizer T1 GRE	Mínimo 1 corte por plano / 5 - 7 mm				
2	Sagital T1 Pre contraste	12 cortes / 3 mm sin gap (o máx. 10%)	527/10	310x310	384x250	Cobertura de médula
3	Sagital TSE T2	12 cortes / 3 mm sin gap (o máx. 10%)	3160/106	310x310	384x250	Cobertura de médula
4	Sagital T2 STIR	12 cortes / 3 mm gap min. (o máx. 10%)	4140/ 100/150	310x310	384x250	Cobertura de médula
5	Axial TSE T2	Nº variable de cortes/ 3 mm sin gap	6540/110	230x172	320x180	Cobertura de todas las lesiones en médula
6	Sagital T1 Post contraste	12 cortes / 3 mm sin gap (o máx. 10%)	527/10	310x310	384x250	Cobertura de médula
7	Axial T1 Post Contraste	Nº variable de cortes/ 3 mm sin gap	450/14	230x172	320x180	Cobertura solo de lesiones medulares en secuencias T2

Requerimientos Mínimos para Realizar Exámenes de RM en EM

La RM cerebral y/o medular se debiera realizar en equipos con potencia de campo magnético superiores a 1 Tesla.

No hay suficiente evidencia para afirmar que los equipos, con potencias de menos de 1T, sean de inferior calidad para obtener imágenes clínicamente válidas, pero es sabido que el uso de mayores potencias de campo magnético, implica un aumento en la resolución de la imagen, cantidad de señal y finalmente una mejor relación señal-ruido (SNR), sobre todo al ejecutar secuencias con espesores de corte igual o menor a 3 mm. Existen estudios que avalan que a menor grosor de corte, sin utilización de GAP, mejora la sensibilidad diagnóstica para la pesquisa del número de placas, y la conspicuidad de ellas, especialmente las lesiones corticales (**Dolezal**, Int Rev Neurobiology 2007).

ESTANDARIZACIÓN DEL INFORME RADIOLÓGICO

El informe radiológico debiera incluir:

- Descripción de los hallazgos.
- Comparación con hallazgos previos.
- Interpretación y diagnóstico diferencial.

El informe radiológico, más que consistir en una larga descripción de hallazgos, debiera constituirse en un reporte claro, directo y sinóptico, incluyendo:

- Número de lesiones activas (que realzan con el contraste).
- Número de lesiones hiperintensas en T2.
- Número de lesiones hipointensas en T1:
 - Tenuemente hipointensas.
 - Agujeros negros.
- Cuantificación visual del grado de atrofia en términos de leve, moderada y severa.
- Conclusión de la carga lesional visual T2 mediante una escala discreta
 - **Leve:** Pocas lesiones
 - **Moderada:** Múltiples lesiones con confluencia inicial
 - **Severa:** Muchas lesiones con alta confluencia

La terminología estándar propuesta corresponde a:

- Lesiones periventriculares: son aquellas lesiones que contactan las superficies ventriculares.
- Total de lesiones T2: Incluir todas las localizaciones.
- Lesiones Corticales y Yuxtacorticales: Son aquellas lesiones que contactan la sustancia gris cortical.
- Lesiones infratentoriales: Es necesario establecer subdivisiones claras en la topografía de la fosa craneal posterior. Se debe indicar lesiones en el cerebelo, bulbo, protuberancia y mesencéfalo.

Estándar de almacenamiento y distribución de las imágenes

Actualmente, existe la tendencia a disminuir el número de placas impresas en estudio de RM, privilegiando métodos de almacenamiento digital (MOD, CD, DVD, Disco Duro de storage de sistema PACS). En el caso de series de RM, las matrices de uso rutinario no utilizan un espacio excesivo (megabytes), comparados con otras modalidades de imagen (Ej.: TC, radiología digital, etc.).

La tendencia señalada se debe a la disponibilidad de nuevos medios de almacenamiento, y a los problemas suscitados de la impresión física de placas: económicos, de despliegue y resguardo para futuras comparaciones. La disponibilidad de todas las series de imágenes producidas en distintas fechas, facilitan la elaboración de un correcto informe.

Por estas razones, es altamente recomendable que las imágenes sean almacenadas en un CD autoejecutable, de responsabilidad del centro de imágenes (PACS), con copia al paciente, de tal forma de garantizar la disponibilidad de las imágenes en el seguimiento.

Aquellos centros que cuenten con sistema PACS disponible, debiera contar con un formulario de informe estandarizado en forma de tabla de reporte, que resuma los datos individuales, no sólo para comparar hallazgos en el seguimiento de paciente, sino también para establecer comparaciones entre diferentes pacientes.

TABLAS COMPARATIVAS DE EFICACIA DE LAS DISTINTAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICA DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO SEGÚN RESULTADO (OUTCOME) (ADAPTADOS DE 1-8,12)

A. Recaídas (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
1 año	Pacientes con al menos una recaída	RR 0,73 [0,55-0,97]	*	5 (667)	Interferón v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída	RR 0,77 [0,61-0,99]	*	2 (289)	Glatiramer v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,35 [-0,53-(-0,16)]	*	2 (287)	Glatiramer v/s Placebo
	Pacientes sin recaída	OR 7,13 [2,06-24,61]	*	1 (51)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída	OR 0,63 [0,44-0,90]	*	4 (499)	Azathioprina v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída (PEsc)	OR 0,66 [0,47-0,94]	*	4 (513)	Azathioprina v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,15 [-0,35-(+0,05)]		4 (488)	Azathioprina v/s Placebo
	Número de recaídas	SMD -0,82 [-1,54-(-0,11)]	*	4 (488)	Inmunoglob iv v/s Placebo
2 años	Pacientes con al menos una recaída	RR 0,80 [0,73-0,88]	*	3 (919)	Interferón v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída (PEsc)	RR 1,11 [0,73-1,68]		3 (919)	Interferón v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída	RR 0,87 [0,74-1,02]		2 (301)	Glatiramer v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,51 [-0,81-(-0,22)]	*	2 (298)	Glatiramer v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,85 [-1,47-(-0,23)]	*	2 (206)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes sin recaída	OR 2,82 [1,54-5,19]	*	2 (179)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes sin recaída (P Esc)	OR 2,68 [1,46-4,92]	*	2 (179)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída	OR 0,47 [0,32-0,69]	*	4 (488)	Azathioprina v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída (PEsc)	OR 0,51 [0,35-0,74]	*	4 (513)	Azathioprina v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,26 [-0,43-(-0,10)]	*	4 (482)	Azathioprina v/s Placebo
Pacientes con al menos una recaída	OR 0,24 [0,10-0,60]	*	3 (137)	Inmunoglob iv v/s Placebo	
3 años	Pacientes con al menos una recaída	OR 0,49 [0,31-0,75]	*	4 (415)	Azathioprina v/s Placebo
	Pacientes con al menos una recaída (PEsc)	OR 0,50 [0,33-0,77]	*	4 (459)	Azathioprina v/s Placebo
	Número de recaídas	WMD -0,13 [-0,29-(+0,03)]		3 (417)	Azathioprina v/s Placebo

B. Progresión (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
1 año	Pacientes con progresión	OR 1,72 [0,34-8,75]		1 (37)	Azathioprina v/s Placebo
2 años	Pacientes con progresión	RR 0,69 [0,55-0,87]	*	3 (919)	Interferón v/s Placebo
	Pacientes con progresión (P Esc)	RR 1,31 [0,60-2,89]		3 (919)	Interferón v/s Placebo
	Pacientes con progresión	RR 0,75 [0,53-1,07]		3 (407)	Glatiramer v/s Placebo
	Pacientes con progresión	OR 0,30 [0,09-0,99]	*	1 (128)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes con progresión (P Esc)	RR 0,55 [0,20-1,51]		1 (128)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes con progresión	OR 0,44 [0,18-1,10]		2 (87)	Azathioprina v/s Placebo
3 años	Pacientes con progresión	OR 0,34 [0,14-0,81]	*	2 (87)	Azathioprina v/s Placebo
	Pacientes con progresión (P Esc)	OR 0,40 [0,18-0,89]	*	2 (105)	Azathioprina v/s Placebo

C. Hospitalización (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
2 años	Pacientes con al menos una Hosp.	RR 0,44 [0,08-2,36]		2 (391)	Interferón v/s Placebo

D. Discapacidad (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
1 año	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD -0,35 [-0,86-(+0,16)]		1 (25)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD 0,00 [-0,17-(+0,17)]		4 (486)	Azathioprina v/s Placebo
	Modificación de discapacidad (EDSS)	SMD -0,90 [-1,41-(-0,39)]	*	1 (47)	Inmunoglob iv v/s Placebo
2 años	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD -0,25 [-0,46-(-0,05)]	*	2 (618)	Interferon v/s Placebo
	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD -0,36 [-0,70-(-0,02)]	*	2 (175)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Modificación de discapacidad (EDSS)	SMD -0,46 [-0,96-(+0,01)]		3 (167)	Inmunoglob iv v/s Placebo
	Pacientes con mejoría de discapacidad (EDSS)	OR 2,69 [1,26-5,71]	*	2 (190)	Inmunoglob iv v/s Placebo
	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD -0,22 [-0,44-(0,00)]		4 (479)	Azathioprina v/s Placebo
3 años	Modificación de discapacidad (EDSS)	WMD -0,25 [-0,52-(0,02)]		4 (419)	Azathioprina v/s Placebo

E. Retiro por Efectos Adversos (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
	Retiro por Efectos Adversos	OR 2,93 [0,76-11,29]	*	4 (270)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Retiro por Efectos Adversos	RR 2,97 [0,90-9,87]		3 (538)	Glatiramir v/s Placebo

F. RM (RR-ME)					
Tiempo del resultado	Outcome	Meta-análisis		Nº ECR (nº ptes)	Comparación
6 meses - 1 año	Número de lesiones activas	WMD -0,79 [-1,68-(+0,09)]		3 (105)	Mitoxantrona v/s Placebo
	Pacientes con lesiones activas	OR 0,22 [0,06-0,91]	*	2 (101)	Mitoxantrona v/s Placebo
2 años	Pacientes con lesiones activas	OR 0,09 [0,00-1,71]		1 (68)	Mitoxantrona v/s Placebo

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) DE KURTZKE

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology (Cleveland) 1983; 33: 1444-1452.

Criterios de puntuación Escala Funcional (FS)

Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.
- +. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3, que dificulte la prueba.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Solamente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 ó 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- **Vejiga**
 - 1. función normal.
 - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal.
 - 6. incontinencia diaria.
 - 7. catéter vesical.
- **Intestino**
 - 1. función normal.
 - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
 - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. incontinencia < semanal.
 - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
 - 6. ningún control intestinal.
 - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3), o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 ó bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día, pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1), o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1, o bien combinaciones de grados inferiores, por lo general superiores a grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual, es de solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

ÍNDICE DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE BARTHEL

Índice de Barthel			
Comer			
• Independiente	10		
• Ayuda parcial	5		
• Dependiente	0		
Lavarse			
• Independiente	5		
• Dependiente	0		
Vestirse			
• Independiente	10		
• Ayuda parcial	5		
• Dependiente	0		
Arreglarse			
Independiente	5		
Dependiente	0		
Deambulaci3n			
• Independiente, camina 50 m.	15		
• Ayuda para caminar 50 m.	10		
• Independiente en silla de ruedas	5		
• Dependiente	0		
Micci3n			
• Continente		10	
• Incontinencia ocasional		5	
• Incontinente		0	
Uso del retrete			
• Independiente		10	
• Ayuda para limpiarse		5	
• Dependiente		0	
Trasladarse (sill3n cama)			
• Independiente		15	
• M3nima ayuda		10	
• Gran ayuda pero se mantiene s3lo en sedente		5	
• Dependiente, no puede mantener la posici3n sedente		0	
Subir escaleras			
• Independiente		15	
• Ayuda parcial		5	
• Dependiente		0	
Defecaci3n			
• Continente		10	
• 1 incontinencia en 24 hrs.		5	
• Incontinente		0	

ESCALA DE ESPASTICIDAD DE ASHWORTH MODIFICADA

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

Fuente: Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis, Practitioner 1964;192:540-542.

REFERENCIAS

REFERENCIA EPIDEMIOLOGÍA

1. T. Corona, C.G.Román. **Multiple Esclerosis in Latin America.** *Neuroepidemiology* 2005;2006;26:1-3
2. R. Fernández C. **Esclerosis Múltiple en la Región de Magallanes-Chile, Extremo Austral del Continente.** Tomado de Esclerosis Múltiple, Dr. Jorge Nogales. Ed. XXX, 2008.
3. Álvarez G., Castillo JL, Ruiz F, et al. **Multiple Sclerosis in Chile.** *Acta Neurol Scand* 1992;85(1):1-4.
4. Bedregal P. y col. **Estudio de Carga de Enfermedad para Chile, 2007.** P.U. Católica y Departamento de Epidemiología, DIPLAS, MINSAL.
5. R. Williams, A.S. Rugby, M.Airey, et al. **Multiple Esclerosis: its epidemiological, genetic and health care impact.** *J Epidemiology and Community Health* 1995;49:563-69.
6. G.C.Ebers. **Environmental factors and multiple sclerosis.** *Lancet Neurol* 2008;7:268-77.
7. John R. Rinker II, Anne H. **Cross: Continuum Lifelong Learning.** *Neurol* 2007; 13 (5): 13-34.
8. D.A.Cotrell, M.Kremenutzky, G.P.A.Rice, et al. **The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: the clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis.** *Brain* 1999;122:625-39.
9. G.C.Ebers, W.J.Koopman, W.Hader, et al. **The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: Familial multiple sclerosis.** *Brain* 2000; 123:641-9.

REFERENCIAS DIAGNÓSTICO

1. John R. Rinker II, Anne H. **Cross: Continuum Lifelong Learning.** *Neurol* 2007; 13 (5): 13-34.

REFERENCIAS DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, Corboy JR. **Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral.** *Arch Neurol* 2005 62(4):585-90.
2. Gasperini, C. **Differential diagnosis in multiple sclerosis.** *Neurol Sci.* 2001; 22(suppl 2):93-97.
3. Trojano M, Paolicelli D. **The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes.** *Neurol Sci* 2001; 22(suppl 2):98-102.
4. Calabresi PA. **Diagnosis and management of multiple sclerosis.** *Am Fam Physician* 2004; 70(10):1935-44.
5. Levin N, Mor M, Ben-Hur T. **Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis.** *Isr Med Assoc J* 2003; 5:489-490.

REFERENCIAS TRATAMIENTO

1. R. Nicholas, J. Chataway. **Multiple Sclerosis.** *Clinical Evidence* 2008;01:1202-1228.
2. Casetta I, Luliano G, Filippini G. **Azathioprine for multiple sclerosis.** *Cochrane Database of systematic Review* 2007;4(CD003982).
3. Matielli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. **Mitoxantrone for multiple sclerosis.** *Cochrane Database of systematic Review* 2005;4(CD002127).
4. Gray OM, McDonnell GV, Fobres RB. **Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis.** *Cochrane Database of systematic Review* 2003;3(CD002936).
5. Rice G. PA., Incorvaia B., Munari L., et al. **Interferon for relapsing remitting multiple sclerosis.** *Cochrane Database of systematic Review* 2001;4(CD002002).

6. Munari L, Lovati R, Boiko A. **Glatiramer acetato for multiple sclerosis**. *Cochrane Database of systematic Review* 2003;4(CD004678).
7. Vv. **Matroxate for multiple sclerosis**. *Cochrane Database of systematic Review* 200;4(CD0).
8. Fergusson D., Hutton B., Sharma M. et al. **Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review**. *Transfusion* 2005(45): 1640-57.
9. Filippi M, Wolinsky J, Comi G, et al. **Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study**. *Lancet Neurology* 2006; 5:213-20.
10. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. **Every-other-day interferon beta1-b versus once-weekly interferon beta 1-a for multiple sclerosis : results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)**. *Lancet* 2002;359:1453-60.
11. Achiron A, Kishner I, Savora-Pinhas I, et al. **Intravenous Immunoglobulin Treatment Following the First Demyelinating Event Suggestive of Multiple Sclerosis**. *Arch Neurol* 2004;61:15515-20.
12. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, et al. **Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis (protocol)**. *Cochrane Database of systematic Review* 2007;3(CD006643).

REFERENCIAS TRATAMIENTO DEL BROTE

1. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G et al. EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. **EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses**. *Eur J Neurol* 2005; 12:939-46.
2. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. **Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review)**. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.
3. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. **Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application**. *J Neurol* 2004; 251:1329-39.
4. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. **A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease**. *Ann Neurol* 1999;46:878-886.
5. Visser LH, Beekman R, Tijssen CC, et al. **A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of IV immune globulins in combination with IV methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS**. *Mult Scler* 2004; 10: 89-91.

REFERENCIAS CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

1. **Hospital Episode Statistics Department of Health**. *England 2000-2003*.

REFERENCIAS SEGUIMIENTO RM

1. Douglas L. Arnold. **The place of MRI in monitoring the individual MS patient**. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;259:123-127.
2. Rudick RA. **Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients**. *Ann Neurol* 2004;56:548-55.

REFERENCIAS REHABILITACIÓN Y SEGUIMIENTO

1. Kidd D, Thomson AJ. **Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis.** *Journal Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:423-24.
2. Freeman JA, Langdon DW, Thompson AJ. **Inpatient Rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into de community?.** *Neurology* 1999; 50-6.
3. Aisen ML, Sevilla D, Fox N. **Inpatient rehabilitaci3n for multiple sclerosis.** *J. Neurol Rehabil* 1996; 122:871-82.
4. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, et al. **The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis.** *J. Neurol* 2002; 249:1027-33.
5. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guideline. **Fatigue and multiple sclerosis. Evidenced based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.** *Washington DC: Paralyzed Veterans of America;1998.*
6. Krakt GH, Freal JC, Coryell JK. **Disability, disease duration and rehabilitation service needs in multiple sclerosis: patients perspective.** *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1986; 67(3):164-168.
7. Fischer JS and Crawford P. **Emotional aspect of multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis* 1994;2:6-9.
8. Terr3-Boliart R., Orient-L3pez F. **Tratamiento Rehabilitador en la Esclerosis M3ltiple.** *Rev Neurol* 2007 ;44 :426-31.
9. **Cognitive Impairment, clinics forms and Progressi3n in Multiple Sclerosis.** First International Congress of Neuropsychology in Internet.
10. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL et al. **Improving the evaluation of therapeutic interventions in multiple sclerosis: development of a patient-based measure of outcome.** *Health Technology Assessment* 2004;8:Nº9.
11. Freal JE, Kraft GH and Coryell JK. **Symptomatic fatigue in Multiple Sclerosis.** *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1984;65:135-8.
12. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald C., Murray T. **The impact of fatigue on patients. with multiple sclerosis.** *Can J Neurol Sci* 1994;. 21:9-14
13. Zifko UA. **Management of fatigue in patients with multiple sclerosis.** *Drugs.* 2004;64(12):1295-304.
14. Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, et al. **Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review.** *Health Technol Assess.* 2000;4(27):1-61.
15. Pucci E, Branás P, D'Amico R, et al. **Amantadine for fatigue in multiple sclerosis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD002818.
16. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guideline. **Fatigue and multiple sclerosis. Evidenced based management strategies for fatigue in multiple sclerosis.** *Washington DC: Paralyzed Veterans of America;1998.*
17. Téllez N, Montalbán X. **Modafinil and fatigue in multiple sclerosis.** *Neurologia* 2004 Oct;19(8):434-7.
18. Schwid SR, Murray TJ. **Treating fatigue in patients with MS: one step forward, one step back.** *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1111-2.
19. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. **Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study.** *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1139-43. *French Modafinil Study Group.*
20. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ et al. **Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two phase 2 study.** *Neurol Neurosurg Psychiatry.*2002;72(2):179-83.
21. Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, et al. **Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis: a randomised controlled trial.** *J Neurol* 2003;250:861-866.

22. Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, et al. **Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue and functional status.**
23. Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. **Treatment of spasticity in multiple sclerosis: comparison of dantrolene sodium and diazepam.** *Transaction of American Neurology Association 1975; 100:235-7.*
24. Beard S, Hunn A and Wight J. **Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review.** *Health Technology Assessment 2003; Vol. 7: No. 40: 1-121.*
25. **Multiple Sclerosis Consensus Conference organized by the French Federation for Neurology.** *Rev Neurol(Paris) 2001; 713-21.*
26. Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG, et al. **Relation of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis.** *Arch Neurol 1997; 54: 731-6.*
27. Azquivi P, Mane M, Thiebaut JB, et al. **Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up.** *Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:35-9.*
28. Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. **Rehabilitaci3n multidisciplinaria para adultos con esclerosis mltiple (Cochrane Review).** In: *La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software.*
29. Paisley S, Beard S, Hunn A and J Wight. **Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review.** *Multiple Sclerosis 2002; 8: 319-329.*
30. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. **Agentes antiesp3sticos para la esclerosis mltiple.** *Biblioteca Cochrane Plus, 2007 N3mero 4. Oxford: Update Software Ltd.*
31. Moseley AM. **The effect of casting combined with stretching on passive ankle dorsiflexion in adults with traumatic head injuries.** *Physical Therapy 1997;77:240-7.*
32. Swingler RJ, Compston D. **The morbidity of multiple sclerosis.** *Quarterly Journal of Medicine 1992;83(300):325-337.*
33. Bozek CB, Kastrukoff LF, Wright JM et al. **A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis.** *Journal of Neurology 1987;234:36-9.*
34. Mills Rj, Yap L, Young CA. **Tratamiento de la ataxia en la esclerosis mltiple (Revisi3n Cochrane traducida).** *Biblioteca Cochrane Plus, n3mero 4, 2007.*
35. Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. **Physiotherapy approaches to the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study.** *Neurorehabilitation and Neural Repair 2001;15(3): 203-11.*
36. Lord SE, Wade DT, Halligan PW. **A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study.** *Clinical Rehabilitation 1998;12:447-86.*
37. Wiles CM, Newcomb RG, Fuller KJ et al. **Controlled randomized crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis.** *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2001;70(2):174-179.*
38. Schuurman BR, Bosch DA, Bossuyt PM. **A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor.** *New England Journal 2000;342:461-8.*
39. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. **Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:245-50.*
40. Appell, R.A. **Evaluation and management of urologic disorders in multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis Clinical 1995 Issues 2: 6-9.*
41. Harvey MA, Baker K, Well BA. **Tolterodine versus oxybutinyn in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis.** *American Journal Obstetrics and Gynecology. 2001;185:57-61.*

42. Giannantoni, A., G. Scivoletto, S. Distasl, et al. **Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients.** *Neurology and Urodynamics* 1998;17: 89-98.
43. Swierzewski, S., A. Gromley, W. Belville, et al. **The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient.** *J Urol* 1994; 151: 951-54.
44. Valiquette G, Herbert J, Maede D'AP. **Desmopresin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis: a double-blind, crossover trial.** *Archives of Neurology.* 1996; 53: 1270-5.
45. Roe B, Williams K, Palmer M. **Bladder training for urinary incontinence in adults.** *Cochrane Library* 2002.
46. Down S, Black N. **Systematic review of the literature of the effectiveness of surgery for stress incontinence in woman.** *London: London School of Hygiene and Tropical Medicine.*1996.
47. Shirran E, Brazzelli M. **Absorbent products for containing urinary and/or faecal incontinence in adults.** *Cochrane Library* 2002.
48. **Bladder Management for Adults with Spinal Cord Injury.** *Consortium for Spinal Cord Medicine.* August 2006.
49. García Leoni ME y Esclarín de Ruz. **Management of Urinary Tract Infection in Patients with Spinal Cord Injuries.** *Clinical Microbiology and Infection* 9:780-785, 2003.
50. Vickrey BC, Shekele PG, Morton S et al. **Prevention and management of urinary tract infection in paralysed persons.** *Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research,* 1999.
51. CcGuinness SD, Krone R, Metz LM. **A double-blind, randomized, placebo-controlled trials of canberry supplements in multiple sclerosis.** *Journal of Neuroscience Nursing* 2002; 34:4-7.
52. Philbrick J, Bracikowski J. **Single dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections. Less for less?** *Archives of Internal Medicine* 1985;145: 1672–8.
53. Hennessy A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. **Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis.** *Journal of Neurology* 1999;246:1027–32.
54. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. **Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey.** *Gastroenterology* 1990;98:1538–42.
55. **Neurogenic Bowel Management in Adults with Spinal Cord Injury.** *Consortium for Spinal Cord Injury.*1998.
56. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. **Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity.** *Multiple Sclerosis* 1999;5:179-83.
57. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. **Pain syndrome in multiple sclerosis.** *Neurology* 1988;38:1830-4.
58. McQuay H, Tramer NR, Nye B et al. **A systematic review to antidepressant in neuropathic pain.** *Pain* 1996; 68:117-27.
59. Fiszbain D. **Evidence-based data on pain relief with antidepressants.** *Annals Medicine* 2000;32:305-16.
60. McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, et al. **Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review.** *British Medical Journal* 1995;311: 1047-52
61. McCleane G. **Pharmacological Management of Neuropathic Pain.** *CNS Drugs* 17(14):1031-1043, 2003.
62. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z et al. **Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** *Neurology* 2004; 63: 959-965.
63. Carroll D, Moore R, McQuay H, et al. **Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain.** *The Cochrane Library* 2002;

64. Van der Wyndt D, van der Heijden G, van der Berg SG, et al. **Ultrasound therapy for musculo-skeletal disorders: a systematic review.** *Pain* 1999;81;257-71
65. Gam A, Thorsen H, Lonnberg F. **The effect of low level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis.** *Pain* 1993;52:63-6.
66. García Chinchetru MC, Velasco Ayuso S, Amat Román C. **Síndromes dolorosos en relación con el accidente cerebrovascular: dolor de hombro y dolor central.** *Rehabilitation* 2000; 34: 45-49.
67. Hachinski V. **Advances in Stroke 2003.** *Stroke* 2004; 35: 341
68. Fernández E, Turk DC. **The utility of cognitive coping strategies for altering pain perception: a metaanalysis.** *Pain* 1989;38:123-35.
69. Morley S, Eccleston C, Williams A. **Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache.** *Pain* 1999;80:1-13.
70. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. **Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency pattern and prediction.** *Neurology* 1991;41:685-91.
71. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM et al. **The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis.** *British Journal of Clinical Psychology* 1991;30:333-48.
72. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. **The Effects of anxiety on Psychiatric Morbidity in Patients with Multiple Sclerosis.** *Multiple Sclerosis* 1997; 5:323-6.
73. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. **Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline.** *New England Journal of Medicine* 1985;312:1480-2.
74. Schiffer RB, Caine ED, Bamfor KA, Levy S. **Depressive episodes in patients with multiple sclerosis.** *American Journal of Psychiatry* 1983; 150:1498-1500.
75. Schubert DSP, Foliart RH. **Increase depression in multiple sclerosis: a meta analysis.** *Psychosomatics* 1993;34:124-130.
76. Surridge D. **An investigation into some psychiatric aspect of multiple sclerosis.** *British Journal of Psychiatry* 1969;115:749-754).
77. Witlock FA, Siskind MM. **Depression as a major symptom of multiple sclerosis.** *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1980;43:861-865.
78. Minden SL, Schiffer Rb. **Depression and mood disorders in multiple sclerosis.** *Neuropsychiatry* 1991; 4: 62-77.
79. Pepper CM, Krupp IB, Friedberg F et al. **A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and major depression.** *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1993; 5:200-205.
80. Stenager K, Knudsen I, Jensen K. **Multiple sclerosis: correlation of anxiety, physical impairment and cognitive dysfunction.** *Italian Journal of Neurological Science* 1994; 15:99-103.
81. Zorzon M, De Masi R, Nausuelli D et al. **Depression and anxiety in multiple sclerosis: a clinical and MRI study in 95 subject.** *Journal of Neurology* 2001;248:416-21.
82. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. **The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 323-326.
83. Thomas PW, Thomas S, Hillier C Galvin K, Baker R. **Psychological Interventions for multiple sclerosis (review).** *The Cochrane Collaboration, 2008.*
84. Valleroy ML, Kraft GH. **Sexual dysfunction in multiple sclerosis.** *Arch Phys Med Rehabil.* 1984 Mar;65(3):125-8.
85. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, et al. **Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups.** *Mult Scler.* 1999 Dec;5(6):418-27.
86. Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. **Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications.** *Arch Neurol.* 1995 Sep;52(9):862-8.

87. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, et al. **Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study.** *J Neurol Sci.* 2001 Jun 15;187(1-2):1-5.
88. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM et al. **Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction.** *Mult Scler.* 2001 Aug;7(4):231-5.
89. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, et al. **Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis.** *Mult Scler.* 2007 Jan;13(1):106-12.
90. Burls A, Gold L and Clark W. **Systematic review of randomised controlled trials of sildenafil (Viagra) in the treatment of male erectile dysfunction.** *Br J Gen Pract.* 2001 December; 51(473): 1004–1012.
91. Fowler JC, Miller JR, Sharief MK et al. **A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis.** *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005;76:700-705.
92. Rocca NG, Kalb NC, Greeg KA. **A program to facilitate retention of employment among person with multiple sclerosis.** *Work* 1996;7: 37-46.
93. Rimrill PD, Roessler RT, Cook VG. **Improving career re-entry outcome for people with multiple sclerosis: a comparison of two approaches .** *Journal of Vocational Rehabilitation* 1998;10:241-52.
94. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ et al. **Controlled randomised crossover trial of the effects of phisyotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001;70:174–9.

REFERENCIAS EM Y EMBARAZO

1. Confavreux C et al. **Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis.** *NEJM* 1998; 339 (5): 285-291.
2. Damek D et al. **Pregnancy and multiple sclerosis.** *Mayo Clinic Proceedings* 1997; 72(10): 977-989.
3. Sadovnik A et al. **Multiple Sclerosis: updated risk for relatives.** *Am J Med Genet* 1988 ;29: 533-541.
4. Roullet E et al. **Pregnancy and multiple sclerosis: a longitudinal study of 125 remittent patients.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1062-5.
5. Poser S, Poser W. **Multiple sclerosis and gestation.** *Neurology* 1983; 33: 1422-1427.
6. Boskovic, R. et al. **The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy.** *Neurology* 2005; 65(6): 807-811.

REFERENCIAS SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO (MIELITIS TRANSVERSA)

1. Simnad Virginia I. et al. **Multiple Sclerosis presenting as transverse myelopathy: Clinical and MRI features.** *Neurology* 2007; 48: 65-73.
2. J.C.J. Bot et al. **Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination.** *Neurology* 2004; 62: 226-233.
3. Scott Thomas F. et al. **Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis.** *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 373-377.
4. J.I.'Oriordan et al. **The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS.** *Brain* 1998; 121: 495-503.
5. Tintoré M. et al. **Baselina MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes.** *Neurology* 2006; 67: 968-972.
6. Thrower Ben. **Clinically isolated syndromes: predicting and delaying multiplesclerosis.** *Neurology* 2007; 68: 12-15.

REFERENCIAS SÍNDROME CLÍNICAMENTE AISLADO (NEURITIS ÓPTICA)

1. Balcer L. J, . **Optic Neuritis**. *New Engl. J Med* 2006;354:1273-80.
2. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. **A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic Neuritis**. *The Optic Neuritis Study Group. New Eng J Med* 1992; 326:581-9.
3. Álvarez G. Neuritis Óptica en Arriagada C y Nogales-Gaete J. (Eds) **Esclerosis Múltiple: Una Mirada Ibero-Panamericana, 2ª edición, Demos, New York 2008 pp 447-460**.
4. **Part I: update on optic neuritis**. 508-32. *DM August 2000*.
5. Bhatti MT., Schmitt NJ, M.D., and Beatty RL. **Acute inflammatory demyelinating optic neuritis: current concepts in diagnosis and management**. *Optometry* 2005;76:526-35.
6. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. **Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis**. *Lancet* 2005; 4: 281-88.
7. Optic Neuritis Study Group. **Neurologic Impairment 10 Years After Optic Neuritis**. *Arch Neurol*. 2004; 61:1386-9.
8. Optic neuritis Study Group. **High-and low- risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis**. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:944-9.
9. Tintore M, Rovira A, Rio J. **Is Optic Neuritis More Benign Than Other First Attacks in Multiple Sclerosis?** *Ann Neurol*. 2005;57:210-5.
10. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. **Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis**. *N Engl. J Med* 2000; 343:898-904.
11. CHAMPS Study Group. **Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis**. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132: 463-71.
12. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al: **Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis**. *Lancet* 2001 357: 1576-82.
13. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. **Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes**. *Neurology* 2006;67: 1242-49.
14. Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. **Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study**. *Lancet* 2007; 370: 389-97.
15. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. **Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial**. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):77-83.
16. Pirko I, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinschenker BG, MD. **The Natural History of Recurrent Optic Neuritis**. *Arch Neurol*. 2004;61:1401-1405.
17. S J Hickman, C M Dalton, D H Miller, G T Plant. **Management of acute optic neuritis**. *Lancet* 2002; 360: 1953-62.
18. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P et al. **Predicting the Outcome of Optic Neuritis Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up**. *J Neurol*. 2005; 252: 396-402.
19. Lin Y, Yen M, Hsu W, Lee H, Wang A. **Low Conversion Rate to Multiple Sclerosis in Idiopathic Optic Neuritis Patients in Taiwan Yen-Ching Lin**. *J Ophthalmol*. 2006; 50: 170-175.

GRUPO DE TRABAJO

Dr. Rodrigo Aracena

Médico Neurólogo
Servicio de Neurología
Complejo Asistencial Barros Luco

T.O. Soledad Bunger

División de Gestión de Redes Asistenciales
Ministerio de Salud

Dra. Gladys Cuevas

Médico Fisiatra
División de Gestión de Redes Asistenciales
Ministerio de Salud

Sra. Verónica Medina

FONASA

Dr. Jorge Nogales-Gaete

Médico Neurólogo
Servicio de Neurología
Complejo Asistencial Barros Luco

Dra. Patricia Orellana

Médico Radióloga
Servicio de Radiología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Dr. Rodrigo Salinas

Médico Neurólogo
Ministerio de Salud

Dr. Mario Rivera

Médico Neurólogo
Sonepsyn
Servicio de Neurología
Clínica Dávila

Dr. Pedro Zitko

Médico Epidemiólogo
División de Prevención y Control de Enfermedades
Ministerio de Salud

Dra. Dolores Tohá Torm

Pediatra Neonatólogo
Secretaría Técnica AUGE
Ministerio de Salud

Lilian Madariaga

*Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*