



### Introducción

Las enfermedades que afectan la mielina constituyen un parte importante de las afecciones neurológicas del adulto joven. Pueden producirse por destrucción de la vaina de mielina normalmente formada (enfermedades mielinoclásticas o desmielinizantes), por defectos metabólicos que destruyen una vaina de mielina anormalmente formada o por una falla en la formación de la mielina.

Entre las enfermedades desmielinizantes se pueden mencionar:

- Esclerosis múltiple (EM)
- Neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic
- Esclerosis cerebral difusa o enfermedad de Schilder
- Esclerosis concéntrica o enfermedad de Baló
- Encefalomielitis aguda diseminada: posviral o posvaccinal.
- Leucoencefalitis aguda, o subaguda, hemorrágica necrosante.

Este documento se centrará en la EM por ser la más frecuente de todas las enfermedades desmielinizantes en la práctica clínica ambulatoria.

### Generalidades

La EM es la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes. Su prevalencia en Argentina se calcula en 18:100 mil; esta proporción es mayor entre los 10 y los 50 años (máxima entre los 20 y los 40 años), y entre las mujeres con respecto a los varones (2/1). Se la considera una enfermedad autoinmune, aunque se reconoce la participación de factores ambientales (por ejemplo hipótesis viral) en su patogenia.

### Características Clínicas

La evaluación clínica cuidadosa de los pacientes con sospecha de EM es fundamental, ya que no existe un elemento diagnóstico inequívoco para la enfermedad. Se debe definir la evolución en el tiempo identificando la fecha de inicio, el grado de progresión o mejoría de los síntomas y la duración de los períodos de remisión. Los síntomas y signos de la EM son altamente variables, pero generalmente reflejan la disfunción de las regiones más mielinizadas del sistema nervioso central (SNC).

Se define como brote de EM a la disfunción neurológica objetiva o síntomas neurológicos informados por el paciente, característicos de enfermedad desmielinizante del SNC, que dura al menos 24 horas, en ausencia de fiebre, infección o alteraciones metabólicas que puedan justificar el cuadro.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	13/08	28/08

Las formas más características de brotes son la neuritis óptica (primera manifestación en el 25% de los casos), la mielitis transversa aguda, la ataxia cerebelosa y la oftalmoplejía internuclear.

Además de los síntomas asociados a los brotes los pacientes con EM pueden presentar en el curso de su enfermedad:

- Deterioro cognitivo (35% a 65% de los casos): trastornos en la memoria, la atención, la conceptualización abstracta y la velocidad de procesamiento de la información.
- Discapacidad: por acumulación de síntomas seculares a los brotes o por progresión de la enfermedad. Se mide la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale* de Kurtzke).
- Fatiga: es un síntoma frecuente que aparece desde el inicio de la enfermedad y puede exacerbarse con el ejercicio físico y con el aumento de temperatura ambiental o corporal.
- Síntomas paroxísticos: espasmos tónicos, ataxia episódica, neuralgia del trigémino, diplopía. Aparecen en 1% a 4% de los pacientes.
- Dolor: en la mayoría de los casos como disestesias dolorosas en miembros o espasmos dolorosos.

Existen distintas formas de evolución de la enfermedad de acuerdo con la presencia de brotes o de una evolución progresiva:

- Brotes y remisiones: es la forma de presentación más común (80%) en pacientes menores de 40 años. Cursa con brotes alternados con períodos de remisión de la enfermedad.
- Primaria progresiva: cuadro crónico, progresivo desde el inicio. Puede tener períodos de estabilización, pero no hay recaídas. Esta forma suele ser de inicio más tardío (después de los 40 años) y con menor preferencia por el sexo femenino. Corresponde al 6% a 15% de los casos.
- Secundaria progresiva: aproximadamente la mitad de los pacientes que inician la enfermedad con recaídas y remisiones evolucionan a esta forma. Se caracteriza por la progresión sintomática sin recaídas durante 2 años: 1 punto o más en pacientes con EDSS previa < 5.5; o 0.5 puntos en pacientes con EDSS previa de 5.5 a 6.5.
- Progresiva recurrente: progresión desde el inicio con recaídas superpuestas.

### ¿Cuándo Sospechar EM?

- Cuando un adulto joven se presenta a la consulta con:
  - 1- Síntomas motores: debilidad en miembros con distribución de monoparesia, hemiparesia, paraparesia o cuadriparesia.
  - 2- Síntomas sensitivos: parestesias en miembros, tronco (nivel sensitivo) o peribucales, dolor de tipo neurálgico.
  - 3- Síntomas cerebelosos: incoordinación o torpeza en los movimientos, trastornos en la marcha, dificultades en el habla.
  - 4- Síntomas esfinterianos: urgencia o incontinencia miccional o rectal.
  - 5- Síntomas cognitivos: déficit de atención y concentración, olvidos frecuentes, dificultad en la planificación de tareas o resolución de problemas (los síntomas cognitivos son menos frecuentes como motivo principal de consulta y en general aparecen durante el seguimiento del paciente)
- Cuando dichos síntomas se han referido con anterioridad (diseminados en el tiempo) y afectaron distintos niveles del neuroeje (diseminados en el espacio).
- Cuando no exista una mejor explicación o causa concreta para esos síntomas.

### ¿Cuándo Sospechar que NO se Trata de EM?

Cuando la presentación incluye características que son atípicas para EM, estas son las “banderas rojas” para el diagnóstico. Ante su presencia se deben extremar los esfuerzos para descartar otra afección.

<b>Banderas Rojas en la Historia Clínica y el Examen Físico</b>	
Examen neurológico normal	Inicio en infancia o después de los 50 años
Anormalidad de única localización (ausencia de diseminación en espacio)	Evolución progresiva desde el inicio (ausencia de diseminación en tiempo)
Presencia de enfermedad psiquiátrica	Presencia de enfermedad sistémica
Antecedente familiar prominente (descartar enfermedad genética)	Síntomas de compromiso cortical (convulsiones, demencia cortical, afasia)
Síntomas de compromiso del sistema nervioso periférico (neuropatía, fasciculaciones)	Ausencia de síntomas típicos
Hemiparesia aguda	Curso benigno prolongado

<b>Banderas Rojas en los Exámenes Complementarios</b>		
Resonancia (IRM) normal o atípica	Líquido cefalorraquídeo (LCR) normal	Análisis de sangre anormales

## Diagnóstico

### ¿Cómo se Hace el Diagnóstico?

- 1- **Examen neurológico:** demostración objetiva de diseminación en espacio (signos neurológicos multifocales), tiempo (hallazgo de déficits nuevos) o ambos
- 2- **IRM de cerebro:** más del 95% de los pacientes con EM clínicamente definida tienen lesiones en el cerebro o la médula espinal. Éstas son hiperintensas en T<sub>2</sub>, FLAIR y densidad protónica y se denominan placas desmielinizantes. La localización característica es periventricular (incluyendo el cuerpo caloso), yuxtacortical e infratentorial. Las imágenes adyacentes al asta temporal del ventrículo lateral son frecuentes en EM y raras en otras enfermedades, así como sucede con las imágenes localizadas en el borde inferior del cuerpo caloso. Las lesiones desmielinizantes realzan con el contraste entre la 4ta y 8va semana, aunque en ocasiones pueden realzar durante 6 meses o más. Los patrones de realce descriptos son sólido, anular completo e incompleto (más específico). Algunas lesiones hiperintensas en T<sub>2</sub> son hipointensas en T<sub>1</sub> y no realzan con el contraste; son conocidas como *black holes* y representarían pérdida axonal. Si bien lo descrito corresponde a las lesiones clásicas de EM, se ha demostrado compromiso cortical y de la sustancia gris profunda en 5% de los casos. La atrofia es otro hallazgo en estos pacientes y suele afectar la médula espinal, cuerpo caloso, cerebelo y áreas periventriculares. Se debe tener en cuenta que en los mayores de 50 años, los criterios diagnósticos de EM por IRM son menos confiables por la mayor incidencia de patología isquémica.
- 3- **IRM de médula espinal:** en el 5% a 24% de los pacientes, la EM afecta sólo la médula espinal. En el 60% de los casos el compromiso es cervical. Se observan lesiones de poca extensión longitudinal (no más de 2 segmentos) y transversal (incompleta). La secuencia de elección para la detección de lesiones es STIR-FSE.
- 4- **LCR:** su estudio cobra importancia en casos complejos y el objetivo es demostrar la síntesis intratecal de inmunoglobulina G (IgG). El examen fisicoquímico suele ser normal aunque se puede hallar pleocitosis mononuclear en un tercio de los casos (10 a 20 células/mm<sup>3</sup>, generalmente en episodios agudos) e hiperproteinorraquia en el 25% de los enfermos (en general es leve; valores mayores de 100 mg/dl deben hacer sospechar otra patología). Las bandas oligoclonales (BOC) detectadas por isoelectroenfoque con inmunofijación son el estudio en LCR más específico para el diagnóstico de EM. Se encuentran en 95% de los pacientes con EM clínicamente definida, pero existen falsos positivos (panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Guillain-Barré, sífilis, lupus, HIV, vasculitis, neuroborreliosis). Se considera positivo el hallazgo de 2 o más bandas de IgG en LCR con ausencia en suero. Otra determinación que puede ser útil es el índice de IgG que se encuentra aumentado (> 0.7) en el 92% de los casos.

- 5- **Potenciales evocados:** la realización de este tipo de estudios tiene por objetivo, por un lado, confirmar la presencia de síntomas que no se manifiestan con signos al examen físico (parestias, visión borrosa) y, por el otro, evidenciar lesiones clínicamente silentes (diseminación en espacio).
- Potenciales evocados visuales (PEV, realizados por damero):** son patológicos en el 80% de los casos con EM definida. Se deben efectuar por patrones alternantes (damero). Durante una NO aguda la onda P100 está disminuida en amplitud o ausente y con la mejoría persiste el retardo en la conducción, con buena configuración de la onda en 90% de los pacientes.
  - Potenciales evocados somatosensitivos (PESS):** la respuesta es la misma que se observa en los PEV (reducida o ausente en fases agudas, retraso en el tiempo de conducción con la recuperación). Se debe elegir el miembro a estimular de acuerdo con la clínica; en pacientes asintomáticos se debe comenzar por los miembros superiores, ya que el compromiso cervical es más frecuente.
  - Potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT):** las alteraciones típicas en la EM son prolongación de las ondas II-V, disminución de la amplitud de la onda V, desaparición de la onda V.

#### ¿Qué Criterios Diagnósticos se Utilizan Actualmente?

Se emplean los criterios de McDonald, surgidos de un Consenso Internacional de EM en 2000 y modificados en 2005 y 2010. Se basan en demostrar la diseminación en tiempo y espacio de la enfermedad mediante la presentación clínica y exámenes complementarios (Tabla 2).

#### ¿Cómo se Establece la Diseminación en Espacio por IRM?

Clásicamente se utilizaban los criterios de Bakhof/Tintoré, aunque en la última versión de los criterios de McDonald éstos fueron cambiados por los surgidos de la red europea de investigación multicéntrica MAGNIMS. De acuerdo al panel de expertos encargados de revisar los criterios de McDonald, estos nuevos parámetros simplifican el diagnóstico manteniendo la especificidad pero con mayor sensibilidad.

### Criterios de Bakhof/Tintoré

Se deben cumplir, por lo menos, 3 de los siguientes:

9 ó más lesiones hiperintensas en T<sub>2</sub>/FLAIR ó 1 lesión que realce con gadolinio

Al menos 1 lesión yuxtacortical

Al menos 1 lesión infratentorial

Al menos, 3 lesiones periventriculares

Comentario: 1 lesión en médula espinal es equivalente a 1 lesión infratentorial. Una lesión medular que realza con gadolinio es equivalente a 1 lesión cerebral que realza con gadolinio + 1 lesión infratentorial. Las lesiones medulares y cerebrales contribuyen por igual para alcanzar el número de lesiones requerido en T<sub>2</sub>.

### Criterios McDonald 2010

Presencia de  $\geq 1$  lesión en T<sub>2</sub> en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC:

Periventricular

Yuxtacortical

Infratentorial

Médula espinal

No se requiere la presencia de lesiones que realzan con gadolinio para demostrar diseminación en espacio. Si un paciente tiene un síndrome medular o de tronco, las lesiones sintomáticas se excluyen de los criterios y no contribuyen a la cuenta de lesiones.

### ¿Cómo se Establece la Diseminación en Tiempo?

De acuerdo con los criterios de McDonald (2010) se puede establecer la diseminación en el tiempo por medio de IRM o por la clínica de la siguiente manera:

- Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio y que no realzan con gadolinio en cualquier momento;
- Nueva(s) lesión(es) en T<sub>2</sub> y/o que realcen con gadolinio en una IRM de seguimiento independientemente del momento en que se haga en relación a la basal;
- Aguardar la aparición de un segundo brote.



### Diagnósticos Diferenciales de EM

- 1) Enfermedades inflamatorias: lupus eritematoso sistémico, vasculitis del SNC, enfermedad de Behçet
- 2) Enfermedades infecciosas: VIH, sífilis, brucelosis, tuberculosis.
- 3) Enfermedades granulomatosas: Wegener, sarcoidosis.
- 4) Tumores de encéfalo/médula, malformaciones vasculares o craneoespinales (Arnold Chiari)
- 5) Enfermedades degenerativas: esclerosis lateral amiotrófica, leucodistrofias.
- 6) Otras patologías desmielinizantes: ADEM, NMO, mielitis recurrente.

### Tratamiento

#### Tratamientos Modificadores del Curso de la Enfermedad

#### **EM con Recaídas y Remisiones**

Existen fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad. En ensayos clínicos a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo, estas drogas han demostrado impacto en la frecuencia de exacerbaciones y en el tiempo de progresión de la discapacidad, lo que permite una recomendación de tipo A clase I para su indicación (Tabla 3).

En 2011 un grupo de expertos del Foro Latinoamericano de Esclerosis Múltiple analizó los estudios publicados acerca de la efectividad y seguridad. Teniendo en cuenta la cobertura de los distintos sistemas de salud de la región, se propuso un algoritmo de tratamiento que divide a los distintos fármacos en:

- Primera línea de tratamiento: incluye acetato de glatiramer (AG) e interferón beta (IFN-B) en dosis bajas o altas. Los pacientes tratados con IFN-B que presentan falla terapéutica deben ser rotados a AG. Los pacientes tratados con AG que presentan falla terapéutica deben ser rotados a IFN-B en dosis altas. No hay evidencia que apoye el cambio de IFN-B en dosis baja a dosis alta.
- Segunda línea de tratamiento: incluye natalizumab y fingolimod. No se incluyó teriflunomide dado que aún no estaba disponible, pero se la podría agregar a este grupo. Se recomienda utilizar estas drogas cuando no hay respuesta a las de primera línea, cuando éstas están contraindicadas o si el paciente presenta efectos adversos que hagan imposible su uso.
- Tercera línea de tratamiento: indicada sólo en situaciones especiales. Incluye rituximab y alemtuzumab.

### **EM Primaria Progresiva**

Hasta el momento no existe un esquema terapéutico con evidencia científica de detención de la progresión, mejoría clínica, reducción de la discapacidad ni disminución de las lesiones en IRM.

### **EM Secundaria Progresiva**

Sólo en caso de presentar recaídas en los 2 últimos años o actividad inflamatoria en la IRM es pausable de tratamiento inmunomodulador. Como tratamiento de primera elección (recomendación A) están el IFN-B 1a y 1b por vía subcutánea, con iguales esquemas terapéuticos que para la EM con recaídas y remisiones. Como tratamiento de segunda elección se pueden utilizar mitoxantrona o azatioprina.

### **Tratamiento de los Brotes**

No todas las recaídas requieren tratamiento. Las exacerbaciones focales, leves o moderadas, fundamentalmente sensitivas, pocas veces deben ser tratadas salvo que incluyan síntomas displacenteros importantes (dolor). Como regla general se puede decir que toda recaída suficientemente grave como para interferir en la funcionalidad del paciente o para modificar en forma significativa su calidad de vida (trastornos visuales, motores o de coordinación) requiere tratamiento agudo con glucocorticoides. Si bien no está demostrado que los corticoides modifiquen el curso de la enfermedad en el largo plazo, distintas evidencias clínicas y radiológicas demuestran que las exacerbaciones se resuelven de manera más rápida y completa con su uso.

El esquema más utilizado es metilprednisolona (1000 mg por vía intravenosa durante 3 a 5 días), seguida de meprednisona por vía oral en dosis decrecientes durante 2 a 3 semanas (por lo general se inicia con 60 mg/día).

### **Conclusión**

**Las enfermedades desmielinizantes son una causa frecuente de enfermedad neurológica en el adulto joven. Dado que poseen distintos pronósticos y enfoques terapéuticos es fundamental un correcto diagnóstico. Dentro del ámbito de OSECAC, los pacientes con este tipo de patología, una vez hecha la valoración inicial que haga sospechar el diagnóstico de EM, deben ser derivados al Instituto William Osler para su evaluación diagnóstica y eventual tratamiento de corresponder.**

Tabla 1. Criterios de McDonald para el diagnóstico de EM de 2010	
Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
<b>≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de 1 brote previo</b>	<b>Ninguna</b>
<b>≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión</b>	<b>Diseminación en el espacio demostrada por:</b> ≥ 1 lesión en T <sub>2</sub> en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal), o esperar la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio distinto del SNC
<b>1 brote; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones</b>	<b>Diseminación en el tiempo demostrada por:</b> Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio y que no realzan con gadolinio en cualquier momento; o nueva(s) lesión(es) en T <sub>2</sub> y/o que realcen con gadolinio en una IRM de seguimiento independientemente del momento en que se haga en relación a la basal; o esperar un segundo brote
<b>1 brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome desmielinizante aislado)</b>	<b>Diseminación en espacio y tiempo demostrada por:</b> <b>Espacio:</b> ≥ 1 lesión en T <sub>2</sub> en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal), o esperar la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio distinto del SNC. <b>Tiempo:</b> Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan con gadolinio y que no realzan con gadolinio en cualquier momento; o nueva(s) lesión(es) en T <sub>2</sub> y/o que realcen con gadolinio en una IRM de seguimiento independientemente del momento en que se haga en relación a la basal; o esperar un segundo brote
<b>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</b>	<b>1 año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) más 2 de los 3 criterios siguientes:</b> 1. Evidencia de diseminación en el espacio en el cerebro basada en ≥ 1 lesiones en T <sub>2</sub> en las regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial). 2. Evidencia de diseminación en el espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones en T <sub>2</sub> en la médula. 3. LCR positivo (presencia de bandas oligoclonales por isoelectroenfoco y/o índice de IgG elevado)

### **Bibliografía**

1. Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina. Recomendaciones para el tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor de la esclerosis múltiple en Argentina. *Revista Neurológica Argentina* 2006; 31: 105-110.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald” Criteria. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
4. Rolak LA. Differential diagnosis of MS. *Syllabi of the AAN* 2004.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
6. Correale J, Garcea O, Villa A, Melamud L, Rugilo C. Esclerosis múltiple, neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes en *Correale, Villa, Garcea. Neurinmunología clínica*. 1º Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2011.
7. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, et al. Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Rev Neurol* 2012; 55(12): 737-748.
8. Finkelsztejn A, Gabbai AA, Dadalti Fragoso Y, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70(10): 799-806.
9. Tanasescu R, Evangelou N, Constantinescu CS. Role of oral teriflunomide in the management of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 539-553.
10. Kappos L, Radue E, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
11. Pelletier D, Hafler D. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-347.
12. Fernández O, García Merino JA, Arroyo R, et al. Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri®) – 2011. *Neurología* 2012; 27(7): 432-441.
13. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.

**Tabla 2. Medicamentos con eficacia en EM, cuyos estudios clase I permiten una recomendación A**

<b>Interferón Beta 1A (22 a 44 µg por vía subcutánea, 3 veces por semana)</b>
<u>Estudios contra placebo:</u> PRISMS (1998): 184 pacientes / 189 con placebo. Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0.87/9.6 meses; placebo 1.28/4.5 meses. Evidencia I, recomendación A
<u>Efectos adversos:</u> síndrome pseudogripal (aparece al inicio del tratamiento hasta en el 75% de los pacientes y suele desaparecer luego de los 3 meses. Suele presentarse 3 a 6 h luego de la administración del fármaco y cede dentro de las 12 a 24 h), reacciones locales en el sitio de inyección, alteraciones en el laboratorio (anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas), exacerbación de síntomas preexistentes (espasticidad), <b>depresión</b> .
<u>Controles:</u> <b>laboratorio</b>
<b>Interferón Beta 1A (30 µg por vía intramuscular, 1 vez por semana)</b>
<u>Estudios contra placebo:</u> MSCRG (1996): 158 pacientes / 143 con placebo. Recaídas-año/progresión: 0.61/21.9%; placebo 0.9/34.9%. Evidencia I, recomendación A.
<u>Efectos adversos:</u> síndrome pseudogripal (aparece al inicio del tratamiento hasta en el 75% de los pacientes y suele desaparecer luego de los 3 meses. Suele presentarse 3 a 6 h luego de la administración del fármaco y cede dentro de las 12 a 24 h), reacciones locales en el sitio de inyección, alteraciones en el laboratorio (anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas), exacerbación de síntomas preexistentes (espasticidad), <b>depresión</b> .
<u>Controles:</u> <b>laboratorio</b>
<b>Interferón Beta 1B (250 µg por vía subcutánea, días alternos)</b>
<u>Estudios contra placebo:</u> MSSG (1993): 112 pacientes / 115 con placebo. Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0.84/296 días; placebo 1.27/153 días. Evidencia I, recomendación A.
<u>Efectos adversos:</u> síndrome pseudogripal (aparece al inicio del tratamiento hasta en el 75% de los pacientes y suele desaparecer luego de los 3 meses. Suele presentarse 3 a 6 h luego de la administración del fármaco y cede dentro de las 12 a 24 h), reacciones locales en el sitio de inyección, alteraciones en el laboratorio (anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas), exacerbación de síntomas preexistentes (espasticidad), <b>depresión</b> .
<u>Controles:</u> <b>laboratorio</b>
<b>Acetato de Glatiramer (20 mg por vía subcutánea, todos los días)</b>
<u>Estudios contra placebo:</u> Cop1MSSG (1995): 125 pacientes / 126 con placebo. Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0.59/287 días; placebo 0.84/198 días. Evidencia I, recomendación A.
<u>Efectos adversos:</u> reacciones locales en el sitio de inyección (90% de los pacientes). Reacciones sistémicas: palpitaciones, sensación de opresión torácica y dificultad respiratoria, rubicundez, sudoración y ansiedad. Aparecen segundos a minutos después de la inyección; pueden durar hasta media hora.
<u>Controles:</u> <b>laboratorio</b>

**Natalizumab (300 mg en infusión intravenosa, cada 4 semanas)**

Estudios contra placebo: AFFIRM (2006): 627 pacientes / 312 con placebo. Progresión: *hazard ratio* 0.58 frente a placebo. Evidencia I, recomendación A.

Efectos adversos: **leucoencefalopatía multifocal progresiva** (riesgo depende de contacto previo con virus JC, exposición previa a inmunosupresores, tiempo de tratamiento), reacciones a la infusión (cefalea, cansancio, astenia, náuseas), reacciones alérgicas o hipersensibilidad (urticaria con o sin compromiso sistémico), alteraciones de laboratorio (movilización de enzimas hepáticas)

Controles: IRM previa al tratamiento y cada 6 a 12 meses. Serología para virus JC (basal y controles anuales en caso de ser negativa. Hemograma y hepatograma basal y cada 3 meses.

**Fingolimod (0.5 mg por vía oral, en forma diaria)**

Estudios contra placebo: FREEDOMS (2010): 854 pacientes / 418 con placebo. Recaídas-año: 0.16-1.18; placebo: 0.4. Evidencia I, recomendación A.

Efectos adversos: Bradicardia, bloqueo auriculoventricular, edema macular, leucopenia, aumento del riesgo de infecciones (herpes, varicela zóster), alteraciones del hepatograma, depresión, gastroenteritis, cefalea, lumbalgia.

Controles: Previos: hepatograma, serología para herpes y varicela zóster, control oftalmológico, cardiológico. Monitoreo de 1ra dosis en internación.

Luego: hepatograma, hemograma, pautas de alarma para reporte de infecciones, controles oftalmológico, dermatológico, etc.

**Teriflunomide (14 mg por vía oral, en forma diaria)**

Estudios contra placebo: TE MSO (2011): 723 pacientes / 363 con placebo. Recaídas-año: 0.37; placebo: 0.54. Evidencia I, recomendación A.

Efectos adversos: Alteraciones del hepatograma, neutropenia, nasofaringitis, alopecia, náuseas, parestesias, diarrea, artralgias, lumbalgia.

Controles: Hepatograma basal y mensual durante los primeros 6 meses.