

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

## Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Diagnóstico de **ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **Evidencias y Recomendaciones**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **SSA-417-10**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,  
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC  
© Copyright CENETEC

Editor General  
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones, y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como **Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple**. México, Secretaría de Salud, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

**CIE-10:**  
**A90, VI Enfermedades del sistema nervioso**  
**G00-G09, Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central**  
**G35, Esclerosis múltiple**

**GPC: Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple**

**AUTORES Y COLABORADORES**

<b>Coordinadores:</b>				
Dr. Miguel Ángel Celis López	Neurocirujano / Radiocirugía	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Dirección médica	Academia Nacional de Medicina
Dr. Luis Ignacio Miranda Medrano	Neurólogo / Neurología Vascular	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Adscrito a urgencias	Academia Mexicana de Neurología
<b>Autores :</b>				
Dr. José de Jesús Flores Rivera	Medicina Interna / Neurología / Esclerosis Múltiple	Jefe del Departamento de Programas de Pregrado y Capacitación	Neurólogo especialista en esclerosis múltiple	Academia Mexicana de Neurología
Dr. Ricardo Paul Rodríguez de la Rosa	Neurología / Esclerosis Múltiple	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Neurólogo especialista en esclerosis múltiple	Academia Mexicana de Neurología
Dra. Silvia Patricia González Carmona	Neurología / Esclerosis Múltiple	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Neurólogo especialista en esclerosis múltiple	Academia Mexicana de Neurología
Dra. Gladys Elsa Mendoza Suárez	Neurología / Esclerosis Múltiple	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Neurólogo especialista en esclerosis múltiple	
Dra. Georgina Arrambide García	Medicina Interna / Neurología / Esclerosis Múltiple	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Neuróloga especialista en esclerosis múltiple	Academia Mexicana de Neurología
<b>Validación interna:</b>				
Dra. Teresa Corona Vázquez	Neurología / Esclerosis Múltiple	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía	Directora general del INNN	Academia Nacional de Medicina / Academia Mexicana de Neurología
<b>Validación externa:</b>				
		Academia Nacional de Medicina		

## ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN .....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA .....	6
3. ASPECTOS GENERALES .....	7
3.1 JUSTIFICACIÓN .....	7
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA .....	8
3.3 DEFINICIÓN(ES).....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO DE ALTO RIESGO.....	11
4.2 TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON BROTE EMISIÓN.....	12
5. ANEXOS.....	14
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA .....	14
5.2 ESCALA DE GRADACIÓN: EVIDENCE GRADING SYSTEM.....	16
5.2 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	18
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO .....	20
6. DEFINICIONES OPERATIVAS.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA .....	23
8. AGRADECIMIENTOS.....	25
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	26
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	27
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	28

## 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: SSA-417-10	
<b>Profesionales de la salud</b>	Neurólogos generales. Neurólogos especialistas en enfermedades desmielinizantes.
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	G00-G09, Enfermedades desmielinizantes. G35, Esclerosis múltiple.
<b>Categoría de GPC</b>	Tercer Nivel de Atención. Tratamiento oportuno. Tratamiento individualizado.
<b>Usuarios potenciales</b>	Neurólogos generales. Neurólogos especialistas en enfermedades desmielinizantes.
<b>Tipo de organización desarrolladora</b>	Gobierno Federal. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
<b>Población blanco</b>	Mujeres y hombres mayores de 18 años.
<b>Fuente de financiamiento/ Patrocinador</b>	Gobierno Federal. Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
<b>Intervenciones y actividades consideradas</b>	Tratamiento oportuno. Tratamiento individualizado.
<b>Impacto esperado en salud</b>	Contribuir con: Uso racional de las opciones terapéuticas existentes en nuestro país. Individualización de tratamiento y tratamiento oportuno.
<b>Metodología<sup>1</sup></b>	Definición del enfoque de la GPC. Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas de bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores. Búsqueda manual de la literatura. Número de Fuentes documentales revisadas: 73 Guías seleccionadas: 1 Revisiones sistemáticas: 37 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Reporte de casos: 0 Validación del protocolo de búsqueda por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Adopción de Guías de Práctica Clínica internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia. Construcción de la guía para su validación: Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías. Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional. Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencias y recomendaciones. Emisión de evidencias y recomendaciones.
<b>Método de validación y adecuación</b>	Método de Validación de la GPC: Por pares clínicos. Validación Interna: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Validación Externa: Academia Nacional de Medicina
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
<b>Registro y actualización</b>	Catálogo Maestro: SSA-417-10 / Fecha de actualización: 2 años a partir del registro.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER EN ESTA GUÍA

1. ¿Cómo manejar a los sujetos con diagnóstico de síndrome clínico aislado de alto riesgo?
2. ¿Cómo manejar a los sujetos con diagnóstico de esclerosis múltiple brote remisión?
3. ¿Cómo manejar a los sujetos con diagnóstico de esclerosis múltiple brote remisión y falla a tratamiento?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años ha habido un creciente y rápido avance en la investigación de la Esclerosis Múltiple (EM), tanto en los aspectos fisiopatogénicos como en el advenimiento de nuevas opciones terapéuticas que modifican el curso natural de la enfermedad. Esta nueva información ha proporcionado una mejor y diferente conceptualización del proceso salud-enfermedad. Ahora sabemos que la EM no inicia con la presencia del primer evento desmielinizante; existe evidencia científica de que varios años antes de la presencia de este evento los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad ya se han disparado; existe nueva información acerca de los aspectos genéticos de la enfermedad y de los posibles disparadores que precipitan la aparición de la misma en ciertos grupos poblacionales con influencia ambiental diferente. Es bien conocido que la EM tiene diferentes prevalencias alrededor del mundo y los estudios de la historia natural de la enfermedad han proporcionado a los investigadores información valiosa que permite medir los efectos de las nuevas modalidades terapéuticas. Las estrategias actuales de tratamiento son mucho más dirigidas a ciertos mecanismos inmunológicos involucrados en la fisiopatogenia de la enfermedad y que pueden variar entre poblaciones y, aún más, entre individuos, lo que hace imprescindible contar con una guía que permita no perderse entre un gran número de terapias disponibles y que resalte dos aspectos muy importantes desde nuestro punto de vista: 1. las particularidades de la disponibilidad de fármacos en el sistema de salud de nuestro país y 2. la posible diferencia en susceptibilidad y respuesta de los mexicanos a estas opciones terapéuticas.

La meta del tratamiento para EM es prevenir recaídas y enlentecer la progresión de la enfermedad. A pesar de los avances en el conocimiento fisiopatogénico de la enfermedad y de los resultados de los ensayos clínicos, no existe evidencia real acerca del potencial efecto curativo de cualquiera de los agentes disponibles y, por el contrario, existe evidencia sobre el impacto en la progresión de la enfermedad. Las decisiones acerca de iniciar tratamiento deben basarse en el curso clínico de la enfermedad, en el grado de afectación neurológica, en la velocidad de progresión y, por supuesto, en la disponibilidad de fármacos. Antes de iniciar cualquier opción terapéutica es muy importante discutir con el paciente los objetivos realistas que se plantean alcanzar con el tratamiento, dando énfasis a los potenciales efectos adversos y a la duración de los mismos.

Así pues, el interés particular del estudio es identificar al paciente candidato a recibir terapias modificadoras de enfermedad para EM e individualizar el tratamiento, basándonos en evidencia científica clara.

### 3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica **Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple** forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- Establecimiento de líneas rectoras de tratamiento a largo plazo para pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple.
- Identificación del paciente de acuerdo a sus características clínicas y ofrecerle el mejor tratamiento particular disponible.
- Establecimiento de líneas rectoras para el uso racional de recursos en los casos de falla a tratamiento.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.



### 3.3 DEFINICIÓN(ES)

La EM es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) y constituye una de las causas más comunes de incapacidad neurológica en el adulto joven. Es caracterizada por la recurrencia de eventos neurológicos en distintas áreas del SNC con grado variable de recuperación. Eventualmente, hasta un 50% de los sujetos con curso remitente-recurrente desarrollará un curso clínico progresivo de la enfermedad. *Ewing C., 1998.*

En estos pacientes es importante individualizar el tratamiento de acuerdo a características clínicas y de imagen por resonancia magnética.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de la Evidencia y las Recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Los niveles de las evidencias y la graduación de las recomendaciones se mantienen respetando la fuente original consultada, citando entre paréntesis su significado. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras; ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Para fines de esta guía se aplicó el Sistema de la US Agency for Health Care Policy Research.

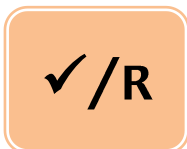
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:



EVIDENCIA








RECOMENDACIÓN







PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

#### 4.1 TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME CLÍNICO AISLADO DE ALTO RIESGO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El diagnóstico de esclerosis múltiple se realiza en base a los criterios revisados de McDonald (Anexo 5.3.2).</p>	<p><b>IV</b>                      US Agency for Health Care Policy Research.  <i>Polman C., 2005</i></p>
	<p>Sin embargo, es la forma de evolución en cada caso la que definirá el tipo clínico de la enfermedad y dictará la elección del tratamiento, de acuerdo a la forma evolutiva, en ese momento específica.</p>	<p><b>IV</b>                      US Agency for Health Care Policy Research.  <i>Polman C., 2005</i></p>
	<p>El síndrome clínico aislado de alto riesgo (Anexo 5.3.1) puede tratarse con acetato de glatirámero o interferón <math>\beta</math> (1a o 1b) o azatioprina.</p>	<p><b>I</b>                      US Agency for Health Care Policy Research.  <i>PreCISe study, 2009</i>  <i>Casetta I., 2007</i></p>
	<p>En varones y en mujeres con alta carga lesional se recomienda el uso de interferón beta 1b SC (días alternos) o 1a (3 veces por semana) o acetato de glatirámero.</p>	<p><b>C</b>                      US Agency for Health Care Policy Research.  <i>BENEFIT trial, 2009</i></p>
	<p>En el caso del interferón <math>\beta</math>1a SC 3 / semana se recomienda iniciar con 22<math>\mu</math>g para disminuir la aparición de efectos adversos, tales como el síndrome gripal.</p>	<p><b>C</b>                      US Agency for Health Care Policy Research.  <i>Hartung HP, 2009</i></p>

## 4.2 TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON BROTE EMISIÓN

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Todo paciente con diagnóstico de EM patrón clínico brote-remisión debe recibir tratamiento modificador de enfermedad con interferón beta 1a/1b o acetato de glatirámero (Flujograma 2).</p>	<p>I/A US Agency for Health Care Policy Research. <i>Wingerchuk D., 2008</i></p>
	<p>En pacientes con baja carga lesional y pocas posibilidades de apego al tratamiento se recomienda el uso de IFN-<math>\beta</math> IM (Flujograma 2).</p>	<p>C US Agency for Health Care Policy Research. <i>CHAMPS, 2002</i></p>
	<p>En aquellos pacientes con mayor compromiso inflamatorio (lesiones que captan gadolinio -alta carga lesional-) se recomienda el uso de IFN-<math>\beta</math> 1a SC 44<math>\mu</math>g o IFN-<math>\beta</math> 1b SC 250 <math>\mu</math>g. En ciertos casos de curso rápidamente deteriorante se puede iniciar con natalizumab.</p>	<p>C US Agency for Health Care Policy Research. <i>Miller DH, 2003</i></p>
	<p>En los pacientes con mayor pérdida de tejido cortical y menor inflamación se recomienda inicio con acetato de glatirámero 20 <math>\mu</math>g / día SC.</p>	<p>C US Agency for Health Care Policy Research. <i>Martinelli Boneschi, 2003</i></p>

**R**

En pacientes tratados con IFN (1a/1b) y falla a tratamiento y anticuerpos negativos se valorará el cambio a otro interferón con mayor dosis/frecuencia.

**B**

US Agency for Health Care Policy Research.

En los casos con anticuerpos positivos o imposibilidad para realizarse se valorará el cambio a acetato de glatirámero.

*Wingerchuk D., 2008*

**R**

En los casos de falla a tratamiento y/o enfermedad rápidamente progresiva con un componente inflamatorio importante se debe utilizar natalizumab como terapia inicial.

**B**

US Agency for Health Care Policy Research.

*SENTINEL Investigator, 2006*

**R**

En casos particulares y no disposición de terapias de segunda línea se podrá utilizar ciclofosfamida o azatioprina.

**C**

US Agency for Health Care Policy Research.

*Cassetta I., 2007*

## 5. ANEXOS

### 5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

#### Tratamiento Modificador de Enfermedad en Pacientes con Diagnóstico de Esclerosis Múltiple

##### Métodos utilizados para la búsqueda sistemática

La búsqueda bibliográfica de información se enfocó a la identificación de documentos sobre la temática **Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple**

##### Bases de datos consultadas

Se realizó en la base de datos Medline, vía PubMed, ubicando las palabras claves en los términos MeSh.

##### Palabras clave utilizadas

Multiple Sclerosis Disease-therapy

##### Criterios de inclusión

Se limitó la búsqueda a los documentos publicados los últimos 5 años, en humanos, idiomas: inglés y español, tipos de artículos: Meta-Analysis, practice guidelines, guidelines, systematic reviews.

##### Resultado de la búsqueda

70 referencias.

##### Estrategia de búsqueda

("Multiple Sclerosis"[Mesh] OR ("Multiple Sclerosis/diagnosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis/therapy"[Mesh])) AND "humans"[MeSh Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND systematic[sb] OR (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND ("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT])

**Algoritmo de búsqueda:**

- Multiple Sclerosis [MeSh]
- diagnosis [Subheading]
- therapy [Subheading]
- #2 OR #3
- #1 and #4
- humans[MeSh Terms]
- #5 and #6
- English[lang]
- OR Spanish[lang])
- #8 OR #9
- #7 AND # 10
- systematic[sb]
- Practice Guideline[ptyp]
- Guideline[ptyp]
- #12 OR #13 OR # 14
- #11 AND #15
- 2003 [PDAT] : 2009 [PDAT]
- #16 AND #17
- #1 AND (#2 OR #3) AND #6 AND # AND (#8 OR #9) AND (#12 OR #13 OR# 14)  
AND #11 AND #15 AND #16 AND #17

## 5.2 ESCALA DE GRADACIÓN: EVIDENCE GRADING SYSTEM

**Table 1. Classes of Research Reports**

Primary Reports of New Data Collection

A randomized, controlled trial

B cohort study

C nonrandomized trial with concurrent or historical controls case-control study

study of sensitivity and specificity of a diagnostic test population-based descriptive study

D cross-sectional study case series case report Reports that Synthesize or Reflect Upon Collections of Primary Reports

M meta-analysis systematic review

decision analysis cost-effectiveness analysis R consensus statement consensus report narrative review medical opinion

**Table 2. Primary Research Report Quality Categories**

### PLUS (+)

**Y N 1.** Were the inclusion and exclusion criteria exceptionally well-defined and adhered to?

**Y N 2.** Were no serious questions of bias introduced in the study (e.g., through the processes of subject selection, end point selection, and observation or data collection)?

**Y N 3.** Does the report show a statistically significant and clinically important treatment effect or, for a negative conclusion, have high power?

**Y N 4.** Are the results widely generalizable to other populations?

**Y N 5.** Were other characteristics of a well-designed study clearly addressed in the report (e.g., treatment and control groups comparable at baseline, compliance with the intervention, use of intention to treat analysis, all important outcomes measured, statistics appropriate for study design)?

If the answer to 2 or more of the above questions is "yes", the report may be designated with a plus on the Conclusion Grading Worksheet depending on the work group's overall evaluation of the report.

### MINUS (-)

**Y N 1.** Were the inclusion and exclusion criteria unclear or was there evidence of failure to adhere to defined criteria?

**Y N 2.** Were serious questions of bias introduced in the study (e.g., through the processes of subject selection, end point selection, and observation or data collection)?

**Y N 3.** Does the report show a statistically significant but clinically insignificant effect or, for a negative conclusion, lack power and sample size?

**Y N 4.** Are the results doubtfully generalizable to other populations?

**Y N 5.** Were other characteristics of a poorly-designed study clearly evident in the report (e.g., treatment and control groups different at baseline, low compliance with the intervention, important outcomes were not measured, inappropriate statistics for study design)?

If the answer to 2 or more of the above questions is "yes", the report may be designated with a minus symbol on the Conclusion Grading Worksheet depending on the work group's overall evaluation of the report.

### NEUTRAL (Ø)

If the answers to the questions pertaining to the PLUS or MINUS criteria do not indicate that the report is exceptionally strong or exceptionally weak, the report should be designated with a neutral symbol on the Conclusion Grading Worksheet.



**Table 3. Conclusion Grades****Grade I: The conclusion is supported by good evidence.**

The evidence consists of results from studies of strong design for answering the question addressed. The results are both clinically important and consistent with minor exceptions at most. The results are free of any significant doubts about generalizability, bias, and flaws in research design. Studies with negative results have sufficiently large samples to have adequate statistical power.

*Examples:* Supporting studies might consist of two or more randomized, controlled trials with consistent results or even a single well designed, well executed trial. The evidence might also come from a systematic review containing a meta-analysis of several trials with comparable methodologies and consistent results. For a question of the soundness of a diagnostic test, the evidence might be the results of a single well done comparison of the test against an established test for the same purpose, provided that there is no evidence to the contrary. For a question of the natural history of a disease, in the absence of evidence to the contrary, the evidence might be results from a single well done prospective cohort study.

**Grade II: The conclusion is supported by fair evidence.**

The evidence consists of results from studies of strong design for answering the question addressed, but there is some uncertainty attached to the conclusion because of inconsistencies among the results from the studies or because of minor doubts about generalizability, bias, research design flaws, or adequacy of sample size. Alternatively, the evidence consists solely of results from weaker designs for the question addressed, but the results have been confirmed in separate studies and are consistent with minor exceptions at most.

*Examples:* Supporting studies might consist of three or four randomized, controlled trials with differing results although overall the results support the conclusion. The evidence might also be the results of a single randomized, controlled trial with a clinically significant conclusion but doubtful generalizability. Alternatively, the evidence might come from a systematic review containing a meta-analysis of randomized trials with similar methodologies but differing results. For a question of causation, the evidence might consist of two independent case-control studies with similar conclusions. The evidence might also consist of several careful case series reports with similar conclusions from investigators working separately.

**Table 3. Conclusion Grades (continued)****Grade III: The conclusion is supported by limited evidence.**

The evidence consists of results from studies of strong design for answering the question addressed, but there is substantial uncertainty attached to the conclusion because of inconsistencies among the results from different studies or because of serious doubts about generalizability, bias, research design flaws, or adequacy of sample size.

Alternatively, the evidence consists solely of results from a limited number of studies of weak design for answering the question addressed. *Examples:* For a question of efficacy of medical treatment, the evidence might consist of three or four randomized trials with contradictory results or serious methodological flaws; or the evidence might be a systematic review of several trials with contradictory results or serious methodological flaws. The evidence might also consist of a single trial that used historical controls. Alternatively, for a question of efficacy, the evidence might consist of one case series report. For a question of causation, the evidence might consist of results from a single case-control study, unconfirmed by other studies.

**Grade Not Assignable: There is no evidence available that directly supports or refutes the conclusion.**

There is no evidence that directly pertains to the conclusion because either the studies have not been done or the only relevant information is in the form of medical opinion papers. *Examples:* The literature cited might consist of a review article citing only single case reports. The literature cited might also be an editorial, a consensus report, or a position statement from a national body without citations of the results of research studies. (In both cases, if research studies are cited, they should govern the assignment of the grade to the conclusion.) Alternatively, the literature cited may be of strong design but the outcome measures do not have direct bearing on the question being addressed in the conclusion.

## 5.2 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

### 5.3.1 Síndrome clínico aislado de alto riesgo y condiciones para iniciar tratamiento modificador de enfermedad:

- Mayor de 18 años.
- Otros diagnósticos descartados.
- Cuadro clínico inicial polisintomático y multifocal por exploración neurológica.
- IRM anormal:
  - a. Lesiones no relacionadas con la clínica presentada.
  - b. Lesiones mayores o iguales a 3 mm.
  - c. Dos o más lesiones captantes de gadolinio.
  - d. Dos o más lesiones en T2, y al menos una periventricular u ovoidea.

Cater N. and Keating G. *Drugs*, 2010; 70(12):1545-77.

### 5.3.2 Criterios de McDonald

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios
2 o más brotes 2 o más lesiones clínicas objetivas	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente (la evidencia adicional es deseable pero puede ser consistente con EM).
2 o más brotes 1 lesión clínica objetiva	Diseminación en <b>espacio</b> , demostrada por: RM, LCR positivo y 2 o más lesiones en la RM consistente con EM. Un futuro ataque clínico que comprometa un sitio diferente.
1 brote 2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en <b>tiempo</b> , demostrada por: RM o un segundo ataque clínico.
1 brote 1 lesión clínica objetiva (presentación monosintomática o síndrome clínico aislado)	Diseminación en <b>espacio</b> , demostrada por: RM, LCR positivo y 2 o más lesiones en la RM compatibles con EM, y Diseminación en <b>tiempo</b> demostrada por: RM o un segundo ataque clínico.
Insidiosa progresión neurológica sugestiva de EM (EM progresiva primaria).	LCR positivo, y Diseminación en <b>espacio</b> demostrada por: Evidencia en la RM de 9 o más lesiones cerebrales en T2 2 o más lesiones en médula espinal 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión de médula espinal PE positivos con 4-8 lesiones en la RM PE positivos con <4 lesiones cerebrales más 1 lesión de la médula espinal, y Diseminación en <b>tiempo</b> demostrada por: RM o progresión continuada por 1 año

Fuente bibliográfica: Chris H. Polman et al. *Annals of Neurology*, 2005. 58: 840-846.

**Abreviaturas:**

- RM: Resonancia magnética.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- EM: Esclerosis múltiple.
- PE: Potenciales evocados.

**Anexo 3. Anormalidades en resonancia magnética**

Criterios que definen una RM anormal (diseminación en el espacio).

Al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof:

- 9 lesiones en T2 o una lesión que capte Gadolinio.
- Al menos 1 lesión infratentorial.
- Al menos una lesión yuxtacortical.
- Al menos 3 lesiones periventriculares.

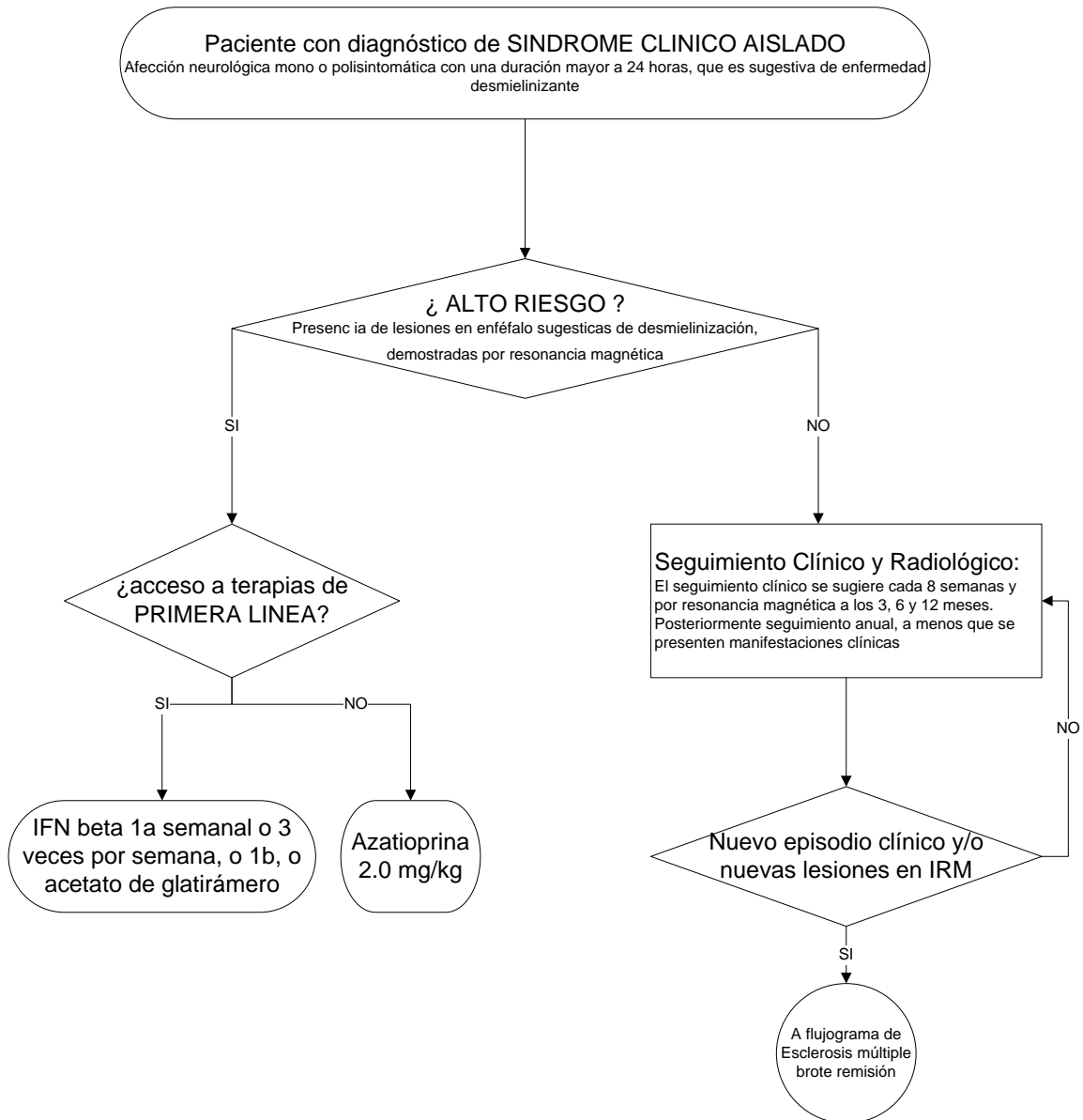
(Una lesión medular puede sustituir a una lesión cerebral)

Criterios que definen las lesiones en una RM (diseminación en el tiempo)

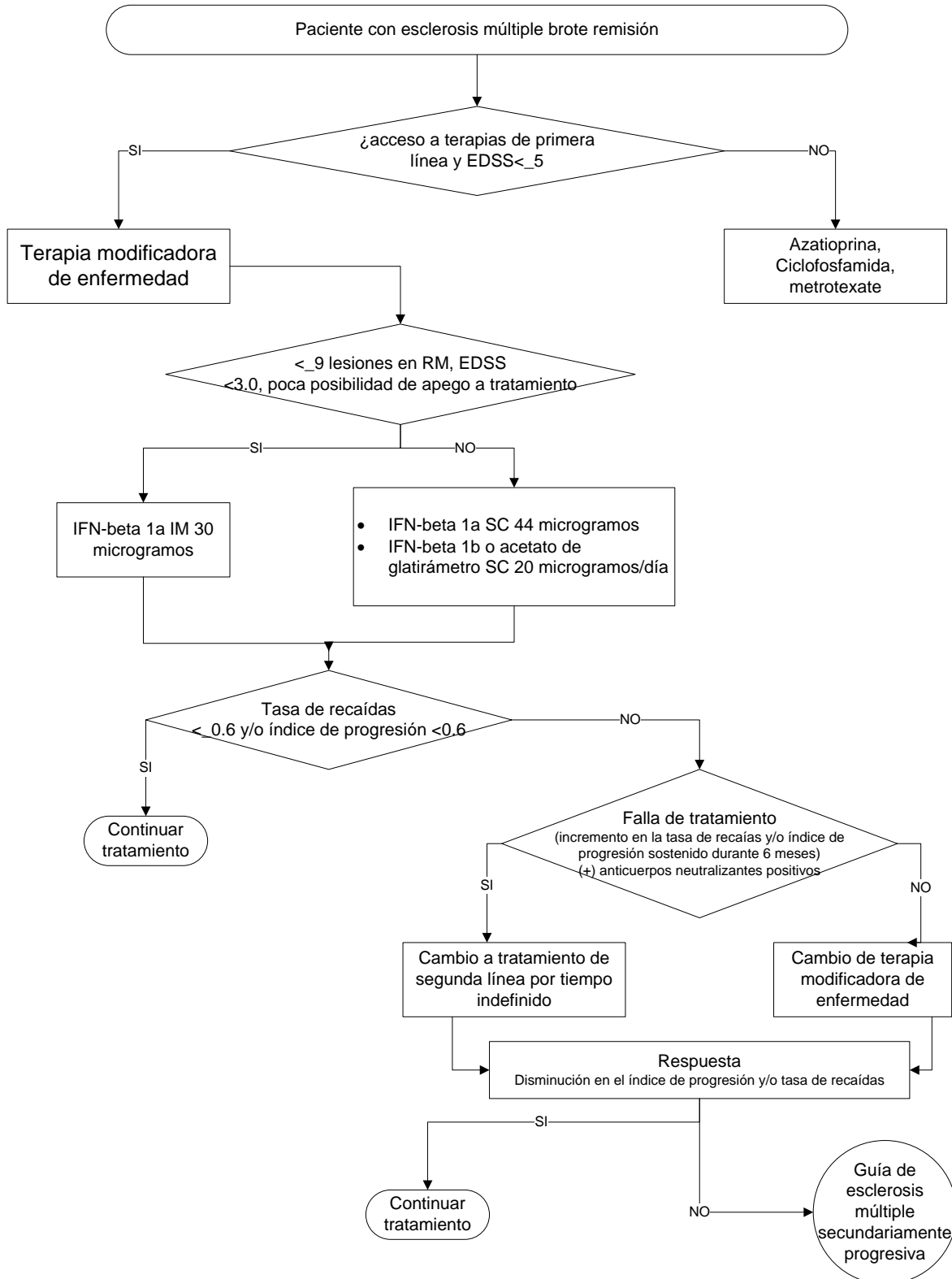
Presencia de una lesión que capte gadolinio en una localización diferente a la del brote, realizando este primer estudio de RM al menos 3 meses después del inicio del brote. Si no hay lesión captante en esta RM se requiere una RM de seguimiento (recomendada 3 meses después del estudio negativo). Una nueva lesión en T2 o una lesión captante cumplen la definición de diseminación en el tiempo o si la RM se realizó antes de los 3 primeros meses del inicio del brote es necesario realizar una segunda RM 3 meses más tarde del brote, que demuestre una lesión que capte Gadolinio. Si no se observa dicha lesión es necesario realizar un nuevo estudio no antes de 3 meses, que muestre una nueva lesión captante en T1 o una nueva lesión en T2.

## 5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

### 5.4.1 Algoritmo Tratamiento para el síndrome clínico aislado de alto riesgo



5.4.2 Algoritmo Tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple brote-remisión (remitante-recurrente)



## 6. DEFINICIONES OPERATIVAS

### Falla a tratamiento:

- Alta carga lesional: mayor o igual a 9 lesiones en resonancia magnética.
- Aumento en el índice de progresión (EDSS / años de enfermedad) con terapia modificadora de enfermedad.
- Incremento en la tasa de recaídas anual (número de recaídas por año).
- Persistencia de actividad inflamatoria (2 o más lesiones captantes de gadolinio después de al menos seis meses de tratamiento continuo).

### Brote remisión:

- Al menos 2 brotes en los últimos 3 años.
- No se incluyen brotes sensitivos subjetivos EDSS 0-5.5.
- El tratamiento se mantendrá indefinidamente.

### Enfermedad rápidamente progresiva:

- Al menos 6 meses de tratamiento y al menos una recaída en este periodo, al menos 9 lesiones en T2 y al menos una captante de gadolinio.
- Pacientes con evolución severa o rápida: 2 o más recaídas discapacitantes en un año y una o más lesiones captantes de gadolinio o incremento significativo de la carga lesional respecto a una IRM previa.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Poppe P, de Vos M, Lasri F, Bauer L, Dahms S, Wagner K, Pohl C, Sandbrink R. *Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: Integrated 2-year results*. Arch Neurol, 2007 Sep; 64(9):1292-8. PubMed PMID: 17846268.
2. Casetta I, Juliano G, Felippini G. *Azathioprine for multiple sclerosis*. Cochrane Data base of Systematic Reviews, 2007.
3. CHAMPS study group. *MRI predictor for early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group*. Neurology, 2002; 59:998-1005.
4. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R; European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study Investigators. *Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study*. Mult Scler, 2004 Apr; 10(2):139-44. PubMed PMID: 15124757.
5. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalbán X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M; PreCISe study group. *Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009 Oct 31; 374(9700):1503-11. ePub, 2009 Oct 6. Pub Med PMID: 19815268.
6. Dalton CM, Miszkil KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, Yang M, Hulme A, O'Connor P, Miller DH. *Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis*. J Neurol, 2004 Apr; 251(4):407-13. PubMed PMID: 15083284.
7. Ewing C, Bernard CC. *Insights into the aetiology and pathogenesis of multiple sclerosis*. Immunol Cell Biol. 1998 Feb;76(1):47-54.
8. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, Lublin F, Khan O, Bormann NM, Yang M, Panzara MA, Sandrock AW; GLANCE Investigators. *GLANCE: Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Neurology. 2009, Mar 3; 72(9):806-12. PubMed PMID: 19255407.
9. Hartung HP. *High dose, high frequency recombinant interferon beta 1a in the treatment of multiple sclerosis*. Expert opin Pharmacother, 2009 Feb; 10(2):291-309.
10. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, Havrdova E, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Rudick RA, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. *The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL*. J Neurol, 2009 Mar; 256(3):405-15. Epub 2009, Mar 18. Erratum in: J Neurol, 2009 Jun; 256(6):1035-7. Pub Med PMID: 19308305.
11. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, Radue EW, Hartung HP, Hohlfeld R, Xu J, Bennett D, Sandrock A, Goelz S; European Interferon Beta-1a IM Dose-Comparison Study Investigators. *Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: A 4-year controlled study*. Neurology, 2005 Jul 12; 65(1):40-7. Pub Med PMID: 16009883.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group. *Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial*. Lancet Neurol, 2009 Nov; 8(11):987-97. Epub, 2009 Sep 10. PubMed PMID: 19748319.

13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radü EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT Study Group. *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 Aug 4; 370(9585):389-97. PubMed PMID: 17679016.
14. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. *Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes.* Neurology, 2006 Oct 10; 67(7):1242-9. Epub, 2006 Aug 16. PubMed PMID: 16914693.
15. Martinelli Boneschi, Rovaris M, Johnson KP, et al. *Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: Meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials.* Mult Scler, 2003; 9:349-355.
16. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.* N England J Med, 2003; 348:15-23.
17. Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators. *MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS.* Neurology, 2007 Apr 24; 68(17):1390-401. PubMed PMID: 17452584.
18. Nielsen JM, Pohl C, Polman CH, Barkhof F, Freedman MS, Edan G, Miller DH, Bauer L, Sandbrink R, Kappos L, Uitdehaag BM. *MRI characteristics are predictive for CDMS in monofocal, but not in multifocal patients with a clinically isolated syndrome.* BMC Neurol, 2009 May 20; 9:19. PubMed PMID: 19457248; PubMed Central PMCID: PMC2702360.
19. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group, O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Kappos L, Jeffery D, Comi G. *250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: A prospective, randomized, multicentre study.* Lancet Neurol, 2009 Oct; 8(10):889-97. Epub, 2009 Sep 2. PubMed PMID: 19729344.
20. O'Connor P, Miller D, Riestter K, Yang M, Panzara M, Dalton C, Miszkiewski K, Khan O, Rice G, Sheremata W; International Natalizumab Trial Group. *Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2005 Oct; 11(5):568-72. PubMed PMID: 16193895.
21. Polman C, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Selmaj K, Uitdehaag BM, Dahms S, Bauer L, Pohl C, Sandbrink R; BENEFIT investigators. *Subgroups of the BENEFIT study: Risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b.* J Neurol, 2008 Apr; 255(4):480-7. Epub, 2007 Nov 15. PubMed PMID: 18004635.
22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.* N Engl J Med, 2006 Mar 2; 354(9):899-910. PubMed PMID: 16510744.
23. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; SENTINEL Investigators. *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.* N Engl J Med, 2006 Mar 2; 354(9):911-23. PubMed PMID: 16510745.
24. Soon D, Altmann DR, Fernando KT, Giovannoni G, Barkhof F, Polman CH, O'Connor P, Gray B, Panzara M, Miller DH. *A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis.* J Neurol, 2007 Mar; 254(3):306-14. Epub 2007 Feb 3. PubMed PMID: 17277910.
25. Wingerchuk D. *Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis.* Semin Neurol, 2008; 28:56-68.



## 8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” las gestiones realizadas para que el grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Asimismo, se agradece a las autoridades del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” que participaron en los procesos de validación interna, su valiosa colaboración en la elaboración de esta guía.

## 9. COMITÉ ACADÉMICO

### Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

M. en A. María Luisa González Rétiz	Directora General
Dr. Esteban Hernández San Román	Director de Evaluación de Tecnologías en Salud
M. en A. Héctor Javier González Jácome	Subdirector de guías de práctica clínica
Dr. Luis Agüero y Reyes	Coordinador académico
Dra. Mirna García García	Coordinadora de guías de medicina interna
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Coordinador de guías de pediatría
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	Coordinadora de guías de gineco-obstetricia
Dr. Eric Romero Arredondo	Coordinador de guías de cirugía
Lic. José Alejandro Martínez Ochoa	Investigación documental
Dra. Mercedes del Pilar Álvarez Goris	Comunicación y logística
Lic. Antonio Eduardo Arroyo Villasana	Revisión Editorial [2011]

## 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### Directorio sectorial

**Secretaría de Salud / SSA**

Dr. José Ángel Córdova Villalobos  
**Secretario de Salud**

**Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS**

Mtro. Daniel Karam Toumeh  
**Director General**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE**

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares  
**Director General del ISSSTE**

**Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín  
**Titular del DIF**

**Petróleos Mexicanos / PEMEX**

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza  
**Director General de PEMEX**

**Secretaría de Marina / SEMAR**

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza  
**Secretario de SEMAR**

**Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA**

General Guillermo Galván Galván  
**Secretario de la SEDENA**

**Consejo de Salubridad General / CSG**

Dr. Enrique Ruelas Barajas  
**Secretario del CSG**

### Directorio del centro desarrollador

**Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía**

Dra. Teresa Corona  
**Directora General**

Dr. Miguel A. Celis

**Director Médico**

Dra. Lucinda Aguirre C.

**Directora de Investigación**

## 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez <b>Subsecretaría de Innovación y Calidad y Presidenta del Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica</b>	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila <b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b>	
Dr. Julio Sotelo Morales <b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b>	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg <b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b>	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González <b>Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud</b>	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin <b>Representante del Consejo de Salubridad General</b>	Titular
General de Brigada Médico Cirujano Víctor Manuel Rico Jaime <b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b>	Titular
Contralmirante SSN MC Miguel Ángel López Campos <b>Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México</b>	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno <b>Director Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo <b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b>	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate <b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b>	Titular
Lic. Ma. de las Mercedes Gómez-Mont Urueta <b>Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci <b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b>	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García <b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b>	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre <b>Director General de Evaluación del Desempeño</b>	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy <b>Directora General de Información en Salud</b>	Titular
M en A María Luisa González Rétiz <b>Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b>	Titular; suplente del presidente del CNGPC
Dr. Octavio Rodrigo Martínez Pérez <b>Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Chihuahua</b>	Titular 2009-2010
Dra. Elvia E. Patricia Herrera Gutiérrez <b>Secretaría de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Durango</b>	Titular 2009-2010
Dr. Ramón Armando Luna Escalante <b>Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Michoacán</b>	Titular 2009-2010
Acad. Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero <b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</b>	Titular
Acad. Dr. Jorge Elías Dib <b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b>	Titular
Dra. Mercedes Juan <b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina</b>	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales</b>	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simón Sauma <b>Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados</b>	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda <b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román <b>Director de Evaluación de Tecnologías en Salud de CENETEC y Secretario Técnico del Comité Nacional de GPC</b>	Secretario Técnico