

## Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas

Patricio Abad, Jorge Nogales-Gaete, Víctor Rivera, Edgardo Cristiano, Fernando Hamuy, Carlos Oehninger, Regina M.P. Alvarenga, Silvia Tenenbaum; en representación del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS)

**Introducción.** La esclerosis múltiple (EM) dejó de ser una enfermedad rara en Latinoamérica. Casi todos los países de la región han comunicado cifras de mediana o baja prevalencia. Sin embargo, no existen guías de manejo terapéutico en la mayoría de países, por lo que el Comité Ejecutivo del Comité Latinoamericano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (LACTRIMS) elabora este documento de consenso para presentar recomendaciones y pautas específicas para su tratamiento.

**Desarrollo.** El Comité Ejecutivo de LACTRIMS convocó a un grupo de expertos en el tratamiento e investigación de la EM para redactar un documento de consenso que sirva como instrumento para Latinoamérica, especialmente para aquellos países en los que no existen guías de manejo. Se organizaron grupos de trabajo para cada una de las variables clínicas. Estos grupos estuvieron conformados por neurólogos y neuropediatras de la mayoría de los países y coordinados por expertos, quienes prepararon un documento preliminar que se revisó y redactó en la ciudad de Quito durante los días 8 y 9 de julio de 2011. Finalmente, el documento de consenso fue enviado a cada uno de los representantes de los diferentes países, quienes, en un tiempo fijo, hicieron las últimas recomendaciones incluidas en este documento final.

**Conclusiones.** Basándose en los niveles de evidencia y aplicando los criterios AGREE, se revisan las diferentes variantes clínicas de la enfermedad y se hacen recomendaciones para el uso de los diferentes agentes modificadores de la enfermedad y otros medicamentos.

**Palabras clave.** Consenso. Esclerosis múltiple. Esclerosis múltiple en niños. Esclerosis múltiple primaria. Esclerosis múltiple remitente recurrente. Esclerosis múltiple secundaria progresiva. LACTRIMS. Neuromielitis óptica. Síndrome clínico aislado. Tratamiento.

### Introducción

La esclerosis múltiple (EM) dejó de ser considerada una enfermedad rara y se diagnostica cada vez más en Latinoamérica. En el momento de la redacción de este documento, casi todos los países de la región han comunicado cifras de baja o mediana prevalencia.

A pesar de los avances, el diagnóstico y tratamiento de la EM, el dinamismo en el conocimiento de nuevos aspectos, la complejidad de la enfermedad y la relativa baja prevalencia hacen que la ponderación de la evidencia sobre el tratamiento de la EM, resumida en un documento de consenso de un grupo de expertos, sea una herramienta útil y necesaria en la asistencia de los pacientes con EM y una oportunidad para el Comité Latinoamericano para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple –LACTRIMS (*Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*)– de colaborar en esta tarea en español. El concepto de que la

EM produce daño axonal desde etapas tempranas de la enfermedad con alta posibilidad de producir daño funcional irreversible obliga al diagnóstico temprano y al tratamiento oportuno de este trastorno con terapias modificadoras de la enfermedad.

Por otro lado, las terapias modificadoras de la enfermedad han demostrado eficacia para limitar su impacto; sin embargo, no se ha logrado encontrar un tratamiento totalmente efectivo. Estos agentes inmunomoduladores representan un gran impacto en la economía del paciente, de su familia y de los sistemas de salud de cada país.

El propósito de este documento de consenso es presentar recomendaciones y pautas concretas sobre la estrategia que se debe seguir en el tratamiento de la EM y sus variantes clínicas a fin de modificar el curso de la enfermedad. No se aludirá al tratamiento sintomático o de apoyo. Se destaca la importancia de que el tratamiento individualizado debe ajustarse a la forma clínica de la enfermedad y su evolución en cada sujeto.

Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador (P. Abad). Hospital Barros Luco-Trudeau; Santiago, Chile (J. Nogales-Gaete). Baylor College of Medicine; Houston, Texas, Estados Unidos (V. Rivera). Hospital Italiano de Buenos Aires; Buenos Aires, Argentina (E. Cristiano). Universidad Nacional de Asunción; Asunción, Paraguay (F. Hamuy). Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas; Montevideo, Uruguay (C. Oehninger). Hospital Universitario Gaffree-Guinle, UNIRIO; Río de Janeiro, Brasil (R.M.P. Alvarenga). Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan; Buenos Aires, Argentina (S. Tenenbaum).

### Participantes del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS):

T. Alarcón-A. (Guayaquil, Ecuador), T. Alarcón-G. (Guayaquil, Ecuador), C. Cárcamo (Santiago, Chile), M. Córdova (Lima, Perú), V. Díaz (Santiago, Chile), R. Erazo (Santiago, Chile), E. Espinosa (Bogotá, Colombia), O. Fernández (Málaga, España), O. Garcea (Buenos Aires, Argentina), J. García-Bonitto (Bogotá, Colombia), A. Gómez (La Habana, Cuba), G. González-Rabelino (Montevideo, Uruguay), F. Gracia (Panamá, Panamá), F. Guillén (Cuenca, Ecuador), F. Hernández (Zulía, Venezuela), K. Kleinstaubler (Santiago, Chile), R. Leiva-Fariñas (La Habana, Cuba), S. León (Río de Janeiro, Brasil), M.A. Macías (México, México), B. Narváez (Quito, Ecuador), L. Núñez-Orozco (México, México), V. Paredes (Quito, Ecuador), J. Peña (Maracaibo, Venezuela), S. Peralta (Cuenca, Ecuador), M. Román (Quito, Ecuador), E. Rubio (Caracas, Venezuela), A. Schlatter-Vieira (Santiago, Chile), A. Soto (Caracas, Venezuela), M.E. Tejada (La Paz, Bolivia), E. Vélez-Moncada (Medellín, Colombia).

### Correspondencia:

Dr. Patricio Abad Herrera. Servicio de Neurología. Hospital Metropolitano. Avda. Mariana de Jesús y Nicolás Arteta. Quito, Ecuador.

E-mail:  
pabad@hmetro.med.ec

**Reconocimientos:**  
Dr. Óscar Fernández, por su activa participación en el taller de Quito. LACTRIMS y Sociedad Ecuatoriana de Neurología, por los avales otorgados para la realización del taller en Quito. Ediciones PLM del Ecuador, como relator independiente. Merck-Serono, por su apoyo en la realización y logística del taller en Quito.

Aceptado tras revisión externa:  
30.07.12.

**Cómo citar este artículo:**  
Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al; en representación del Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica (LACTRIMS). Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. Rev Neurol 2012; 55: 737-48.

© 2012 Revista de Neurología

Este consenso pretende dar al médico una rápida pauta de orientación para que pueda iniciar y mantener una terapia basada en recomendaciones sencillas, prácticas, pero amparadas en evidencias del mejor nivel posible. De forma especial, incluimos en esta publicación el consenso de manejo de la neuromielitis óptica y de la EM en niños.

## Objetivos

El objetivo general fue establecer un consenso de LACTRIMS para neurólogos especialistas en EM de Latinoamérica sobre el manejo terapéutico de las diferentes formas clínicas de estos padecimientos.

Específicamente, los objetivos fueron:

- Conocer las guías actuales de manejo de la EM en Latinoamérica.
- Revisar la evidencia científica sobre la utilización de los fármacos utilizados en el manejo de las diferentes formas clínicas.
- Proponer una guía terapéutica, considerando la efectividad y disponibilidad de los diferentes agentes terapéuticos en nuestra región.

## Metodología

LACTRIMS acogió una propuesta del grupo de estudio de EM de Ecuador, REDEM, para la organización de un taller en la ciudad de Quito los días 8 y 9 de julio de 2011.

Este taller concitó al comité ejecutivo de LACTRIMS y a varios expertos en el tratamiento y la investigación clínica en EM, y tuvo como finalidad revisar las guías sobre EM existentes en la región. Al aplicar el instrumento AGREE a las guías revisadas hasta 2011, no existía ninguna que llegara al máximo de la evaluación. Por otro lado, se procedió a discutir los conceptos más actualizados sobre prevalencia, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la EM.

Previamente, se habían designado seis grupos de trabajo con un tema específico relativo a una de las variantes clínicas de la EM.

El taller estuvo coordinado y conducido localmente por el doctor Patricio Abad Herrera, como coordinador del grupo de estudio de EM en Ecuador, y por el doctor Jorge Nogales Gaete como presidente de LACTRIMS.

Cada uno de los grupos nombró un relator para presentar su trabajo en el taller. Cada trabajo fue discutido en una sesión plenaria y de esa discusión se recogieron los datos para la redacción de este

documento. Los datos fueron compilados, revisados y ordenados por un redactor independiente.

La versión final fue remitida a todos los coordinadores de los diferentes grupos de trabajo para que pudieran realizar modificaciones y sugerir cambios al manuscrito final. Cada uno de los grupos realizó una revisión exhaustiva de los estudios y evidencias más importantes que soportan sus recomendaciones (a manera de propuesta). El borrador final fue enviado a todos los representantes de los países miembros de LACTRIMS. El documento final expone los porcentajes de consenso logrados según las respuestas recibidas en el plazo acordado.

La gradación de los niveles de evidencia se expone en la tabla I.

## Síndrome clínico aislado

### Definición

Se emplea esta denominación y no la de 'síndrome desmielinizante aislado' para estar en concordancia con la denominación internacional.

El término 'síndrome clínico aislado' se refiere a un evento neurológico inicial en el proceso clínico de la EM. Se aduce que el síndrome clínico aislado sería inherente a un proceso desmielinizante [1,2].

Las características de este síndrome incluyen síntomas clínicos típicos de EM: inicio de la enfermedad que dura horas o días con remisión que ocurre en pocas semanas, como generalmente sucede con un brote. La resonancia magnética (RM) revela imágenes características y compatibles con la enfermedad [3], a pesar de que pueden existir formas de síndrome clínico aislado con RM normal y con bajo riesgo de conversión a EM [4]. Puede presentar progresión radiológica de lesiones típicas en el contexto de un diagnóstico diferencial adecuado [5-8].

Puede clasificarse en subtipos según la manifestación clínica inicial: neuritis óptica, mielitis, afectación del tronco cerebral, del cerebelo o de otras localizaciones del sistema nervioso central [9].

### Tipos

#### *Episodio monofocal*

El paciente experimenta un signo o síntoma único debido a una sola lesión (por ejemplo, pérdida de agudeza visual en un ataque de neuritis óptica) [10].

#### *Episodio multifocal*

El paciente experimenta más de un signo o síntoma producidos por lesiones en varias áreas simultánea-

**Tabla I.** Niveles y clasificación de evidencia.

Recomendación	Traducción de las pruebas a la recomendación	Notas de artículos terapéuticos
A. Establecido como eficaz, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada	Nivel A. Requiere por lo menos un estudio de clase I convincente o por lo menos dos estudios de clase II convincentes y consistentes	Clase I. Prospectivos, aleatorizados y controlados con valoración de resultados en una población representativa. Requiere: a) Resultados primarios claramente definidos b) Inclusión/exclusión de criterios claramente definidos c) Contabilización adecuada de abandonos y 'terminados' con un número lo suficientemente bajo para tener un potencial mínimo de sesgo d) Características relevantes de referencia presentadas y sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o ajustadas apropiadamente a las diferencias estadísticas
B. Probablemente efectivo, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada	Nivel B. Requiere por lo menos un estudio de clase II convincente o por lo menos tres estudios de clase III consistentes	Clase II. Estudio prospectivo de una cohorte representativa con valoración de resultados que concuerde con los criterios a-d o con estudios aleatorizados, controlados y con valoración de resultados en una población representativa con ausencia de los criterios a-d
C. Posiblemente efectivo, ineficaz o perjudicial para la condición dada en la población especificada	Nivel C. Requiere por lo menos dos estudios de clase III convincentes y consistentes	Clase III. Todos los demás ensayos controlados (incluidos los controles bien definidos de la historia natural o en pacientes que sirven como controles propios) en una población representativa, donde los resultados son independientes del tratamiento del paciente
U. Datos inadecuados o conflictivos. Datos los conocimientos actuales, tratamiento no probado		Clase IV. Evidencia de estudios no controlados, series de casos, informes de casos u opinión de expertos

mente (por ejemplo, pérdida de agudeza visual y debilidad de una extremidad) [11].

### Riesgo de conversión

Cuanto mayor es la carga lesional inicial en la RM, mayor es el riesgo del paciente de desarrollar una EM clínicamente definida. Dicha probabilidad aumenta aún más con la presencia de una lesión captante de gadolinio en T<sub>1</sub> o una lesión presente en el cuerpo calloso en la RM basal, y si presenta además un líquido cefalorraquídeo anormal con presencia de bandas oligoclonales [12-20].

### Tratamiento

El manejo con esteroides (fase aguda) no difiere del que se recomienda en una recaída (1 g/día de metilprednisolona durante 3-5 días sucesivos, con o sin disminución posterior de la dosis por vía oral).

### Uso de inmunomoduladores

El tratamiento con inmunomoduladores está justificado cuando hay un alto riesgo de conversión a EM clínicamente definida [21,22].

El tratamiento inmunomodulador con interferones (IFN) constituye una estrategia de elección, ya que demostró una reducción significativa en la tasa de conversión a EM clínicamente definida. Tiene una recomendación A. Los interferones pueden ser intercambiables entre sí [23-27].

El acetato de glatiramero es otra sustancia con recomendación A [28].

En la tabla II se muestran los estudios de clase I y II que respaldan la evidencia y el nivel de recomendación. Igualmente, se muestran los esquemas posológicos empleados [29-32].

Se reafirma la importancia de tratamiento temprano con terapias modificadoras de la enfermedad a fin de prevenir o retardar el daño axonal temprano [10,33,34] y la discapacidad, y reducir el riesgo de desarrollar una forma establecida de EM recurrente.

Fármacos como el natalizumab y el fingolimod no tienen datos de eficacia o tolerabilidad específicamente en el síndrome clínico aislado.

## Esclerosis múltiple remitente recurrente

### Definición

La forma remitente recurrente de EM, la más frecuente, se caracteriza por la presencia de 'recaídas' con recuperación parcial o completa y períodos de remisión sin progresión de la enfermedad [35].

### Definición de recaída

Algunos también la denominan brote, ataque, empuje, recurrencia, *relapse* en inglés y *surto* en portugués.

**Tabla II.** Estudios de síndrome clínico aislado (SCA). Estudios de clase I, recomendación A.

	Muestra	Grupos de tratamiento	Resultado
ETOMS (2001)	308 SCA y RM indicativa	154 con IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g sc/ semana; 154 con placebo	Riesgo de conversión a dos años; placebo: 45%; IFN $\beta$ -1a: 34%
CHAMPS (2001)	383 SCA y dos lesiones en la RM	193 con IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g im/ semana; 190 con placebo	Riesgo de conversión a dos años; placebo: 39%; IFN $\beta$ -1a: 21%
BENEFIT (2006)	468 SCA y dos lesiones en la RM	292 con IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g sc/ dos días; 176 con placebo	Riesgo de conversión a dos años; placebo: 45%; IFN $\beta$ -1b: 28%
PRECISE (2009)	481 SCA y RM indicativa	243 con AG 20 mg sc/día; 238 con placebo	Riesgo de conversión a dos años; placebo: 43%; AG: 25%

AG: acetato de glatiramerio; IFN: interferón; im: intramuscular; RM: resonancia magnética; sc: subcutáneo.

Es la aparición de síntomas neurológicos nuevos o agravamiento de los anteriores que involucren al sistema nervioso central (lesiones de la vía visual, cerebro, tronco cerebral, médula espinal y cerebelo) que dure no menos de 24 horas, en ausencia de fiebre o infecciones, y con una separación de al menos 30 días entre una y otra recurrencia. Estos síntomas pueden ser verificados por el médico. Los criterios de 2010 aceptan también como recaída una referencia histórica o relato del paciente cuando es consistente con una recaída de EM [35].

### Tratamiento

La finalidad del tratamiento es prevenir la recurrencia de recaídas y la acumulación de discapacidad. Se recomienda el tratamiento temprano de la EM. Los medicamentos que han demostrado efectividad terapéutica y cuyos estudios de clase I (doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo) permiten una recomendación de tipo A se detallan en la tabla III [36-44].

Estos fármacos han demostrado disminuir la tasa de recaídas, la acumulación de lesiones en la resonancia magnética y la progresión de la discapacidad medida por la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) en comparación con el placebo [36-44].

## Esclerosis múltiple primaria progresiva

### Definición

Es la EM que desde el inicio presenta una evolución progresiva con discapacidad en aumento y leves intervalos de estabilización sin alcanzar mejoría, no

siendo posible identificar recaídas o brotes como los de la variedad remitente recurrente [45].

Se reconoce como una variante de esta presentación la forma progresiva recurrente, que se diferencia de la anterior por presentar episodios identificados objetivamente como 'recaídas' o brotes con o sin recuperación, siendo continua la progresión entre estos períodos [46].

Para el criterio de la diseminación en el tiempo, se requiere comprobar progresión de los síntomas neurológicos en 6-12 meses, según los criterios de discapacidad medidos por la EDSS [47].

El diagnóstico de una EM primaria progresiva sigue utilizando los criterios de McDonald de 2005. Éstos consideran la progresión neurológica insidiosa y mantenida, sugerente de EM en el lapso de un año (criterios de diseminación temporal), sumándose dos criterios de los siguientes [48]:

- RM con nueve o más lesiones en secuencia  $T_2$ , o cuatro o más lesiones en  $T_2$  con potenciales visuales alterados.
- RM en la médula espinal con dos o más lesiones focales en  $T_2$ .
- Líquido cefalorraquídeo alterado.

Esta escala tiene un grado de recomendación A para el diagnóstico. Existen otros criterios para el diagnóstico aún no validados.

### Tratamiento

Hasta el momento no existe un esquema terapéutico con evidencia científica de detención de la progresión, mejoría clínica, con reducción de los valores de discapacidad, ni reducción de imágenes de lesiones en la RM [49].

Existen estudios aislados con esquemas propuestos, pero sin evidencia demostrable. Muchos de estos esquemas pueden tener un cociente beneficio/riesgo negativo. Por lo tanto, no se recomienda ninguno de estos esquemas (inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, inmunosupresores, etc.).

Se recomienda mejorar la calidad de vida del paciente a través de la rehabilitación efectiva, a fin de limitar en lo posible la pérdida o deterioro de las funciones motoras y tratar las complicaciones acompañantes, sean generales o neurológicas.

## Esclerosis múltiple secundaria progresiva

### Definición

Hablamos de una EM secundaria progresiva cuando

**Tabla III.** Medicamentos que demostraron efectividad terapéutica en la esclerosis múltiple y cuyos estudios de clase I permiten una recomendación de tipo A.

	Dosis y vías de administración	Tiempo	Estudios, nivel de evidencia y recomendación
Interferón $\beta$ -1a	22-44 $\mu$ g, vía subcutánea	Tres veces por semana	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
	30 $\mu$ g, vía intramuscular	Una vez por semana	MSCRG (1996): 158 pacientes/143 con placebo Recaídas-año/progresión: 0,61/21,9%; placebo: 0,9/34,9% Evidencia I, recomendación A
Interferón $\beta$ -1b	250 $\mu$ g, vía subcutánea	En días alternos	MSSG (1993): 115 pacientes/112 con placebo Recaídas-año/tiempo a la primera recaída: 0,84/296 días; placebo: 1,27/153 días Evidencia I, recomendación A
Acetato de glatiramero	20 mg, vía subcutánea	Todos los días	Cop1 MSSG (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
Natalizumab	300 mg, infusión endovenosa	Cada cuatro semanas	AFFIRM (2006): 627 pacientes/312 con placebo Progresión: <i>hazard ratio</i> frente a placebo = 0,58 Hay que considerar riesgo a largo plazo de leucoencefalopatía multifocal progresiva Evidencia I, recomendación A
Fingolimod	0,5 mg, vía oral	Una vez al día	FREEDOMS (2010): 1.033 pacientes Recaídas-año: 0,16-0,18; placebo: 0,4 Hay que considerar riesgo de bradicardia, bloqueo aurículoventricular, edema macular, leucopenia Evidencia I, recomendación A

la EM remitente recurrente ha empeorado en los dos años previos de forma progresiva: un punto o más en pacientes con EDSS previa < 5,5; o 0,5 puntos en pacientes con EDSS previa de 5,5-6,5 [48].

En el momento de definir la EM secundaria progresiva, el paciente debe haber presentado al menos una recaída o brote en los dos años previos [49]. En los pacientes sin evidencia clínica de recaídas, pero en cuya RM se objetive una actividad inflamatoria [48], se podría valorar la indicación terapéutica en forma individualizada [47].

Algunos pacientes tienen recaídas superpuestas en un curso progresivo, lo que conocemos como EM secundaria progresiva con recaídas [46]. En esos casos también puede considerarse el tratamiento [43].

### Tratamiento

La EM secundaria progresiva es susceptible de tratamiento si presenta recaídas o actividad inflamatoria en la RM, es decir, si hay forma activa de la enfermedad [49] (Tabla IV).

Como tratamiento de primera elección y que tiene un nivel de recomendación A están los IFN [44]: IFN  $\beta$ -1a subcutáneo e IFN  $\beta$ -1b subcutáneo. Los esquemas posológicos son los mismos que los de la EM remitente recurrente [46].

Como tratamiento de segunda elección en la EM secundaria progresiva con recaídas, está aprobado el empleo de mitoxantrona [45] (12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada tres meses por perfusión endovenosa en 5-15 minutos) o azatioprina (2,5 mg/kg/día por vía oral).

## Neuromielitis óptica

### Definición

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante inflamatoria de naturaleza autoinmune del sistema nervioso central, en la que se afectan de forma selectiva los nervios ópticos y la médula espinal. En alrededor del 20% de los casos hay signos y síntomas del tronco cerebral, y en un 10% de pacientes la enfermedad se presenta con síntomas relacionados a una encefalopatía [50,51].

Un estudio realizado en 2004 [52] demostró la presencia de un autoanticuerpo sérico IgG-NMO, denominado antiacuaporina-4 (AQP4-Ac), en los pacientes con neuromielitis óptica, lo que constituye un hallazgo de suma importancia en la diferenciación de esta entidad de otras enfermedades desmielinizantes, fundamentalmente la EM. La frecuen-

**Tabla IV.** Estudios de clase I en esclerosis múltiple secundaria progresiva.

	Muestra	Grupos de tratamiento	Resultado
Eur Group (1998)	718 pacientes EDSS 3-6,5	360 con IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g sc/dos días 358 con placebo	Probabilidad de no progresar en un año/dos años: IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g, 0,81/0,71; placebo, 0,53/0,65 Brotos/año: IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g, 0,44; placebo: 0,64
SPECTRIMS (2001)	618 pacientes EDSS 3-6,5	204 con IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g sc/3 veces por semana 209 con IFN $\beta$ -1a 22 $\mu$ g sc/3 veces por semana 205 con placebo	Progresión, <i>hazard ratio</i> en sujetos con brotes: IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g frente a placebo, 0,74 Brotos/año: IFN $\beta$ -1a 44 $\mu$ g y 22 $\mu$ g, 0,5; placebo, 0,71

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; IFN: interferón; sc: subcutáneo.

cia de AQP4-Ac se ha descrito en el 30,3-73,3% de pacientes con neuromielitis óptica [53].

Los criterios diagnósticos revisados de la neuromielitis óptica requieren la presencia de neuritis óptica, mielitis aguda y dos de los siguientes tres criterios de apoyo: imagen de RM craneal al inicio de la enfermedad que no cumple los criterios de EM, RM de médula espinal con lesión que se extiende tres o más segmentos vertebrales contiguos y seropositividad a IgG-NMO [54].

La mayoría de los pacientes con neuromielitis óptica, es decir, el 90% o más, presenta la forma de recaídas, por lo que sufre ataques recurrentes de la enfermedad. La neuromielitis óptica recurrente sólo se ha reconocido y diferenciado de la EM en la última década [55]. Algunos estudios indican diferencias en la distribución geográfica y étnica de la EM y la neuromielitis óptica. La EM es altamente prevalente en las poblaciones caucásicas del hemisferio norte, mientras que la neuromielitis óptica es frecuente en las poblaciones no caucásicas que viven en zonas de baja prevalencia de la EM, como Asia, el Caribe y América del Sur [56].

El tratamiento de la neuromielitis óptica se basa en un diagnóstico temprano de la enfermedad, un tratamiento lo más precoz posible de los ataques o recaídas, así como la prevención de las futuras recaídas. Se ha encontrado que, debido a los sucesivos ataques, los pacientes van acumulando de forma escalonada una gran discapacidad, e incluso a veces pueden llegar a morir.

## Tratamiento

### *Recomendaciones para el tratamiento del ataque agudo (inicial o de las recaídas)*

El tratamiento de primera línea que se recomienda para el ataque inicial o para las recaídas ha sido el uso de corticoides intravenosos.

En algunos pacientes, la terapéutica de primera línea no es suficiente para detener o reducir el proceso inflamatorio y se necesitan otras estrategias de tratamiento, como la plasmaféresis.

- *Metilprednisolona intravenosa.* Se recomienda iniciar el tratamiento lo más precoz posible durante un curso corto, con una dosis de 1.000 mg/día durante 3-5 días consecutivos. No existen evidencias de que su retirada paulatina por vía oral agregue un beneficio adicional. No obstante, el uso posterior de prednisona por vía oral se ha recomendado para preparar al paciente para el tratamiento inmunosupresor a largo plazo encaminado a la prevención de las recaídas (p. ej., cuando se va a usar azatioprina). No existen evidencias derivadas de estudios controlados acerca de su uso específicamente en pacientes con neuromielitis óptica, sino que se basan en los resultados obtenidos en investigaciones realizadas con pacientes portadores de EM y neuritis óptica idiopática.
- *Plasmaféresis.* Está indicada cuando existe una rápida progresión o empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad durante el ataque agudo, en casos en que los síntomas y signos sugieran gravedad de la enfermedad, como la presencia de dificultad respiratoria o si se sospecha refractariedad al uso de corticoides. Se sugiere un recambio de 55 mL/kg en días alternos hasta un total de siete tratamientos. Las evidencias acerca de la efectividad de esta terapéutica deriva de una serie de estudios en los cuales se ha empleado la plasmaféresis como terapia de rescate, con mejoría clínica de los síntomas y signos de la enfermedad [57,58].

### *Recomendaciones para el tratamiento preventivo de las recaídas*

La mayoría de los estudios disponibles acerca de la prevención de las recaídas en la neuromielitis óptica

ca deriva de estudios retrospectivos abiertos y presentaciones de casos.

Los tratamientos inmunomoduladores actuales aprobados para el tratamiento de la EM, como el IFN  $\beta$ , son inefectivos en la neuromielitis óptica según los resultados de diversos estudios [59-62]. En el caso del acetato de glatiramer, hay casos descritos de neuromielitis óptica tratados con buenos resultados [63,64].

En relación con los inmunosupresores, el uso de agentes como azatioprina sola o en combinación con esteroides [65,66], de rituximab [67-69] y de mitoxantrona de mofetilo [70] ha demostrado relativa eficacia, basada hasta el momento en estudios de clase IV. Esta eficacia se traduce en algunos casos en una reducción de la tasa anual de recaídas, así como mejoría o no empeoramiento en la discapacidad.

Finalmente, hasta el presente, no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el tratamiento de la neuromielitis óptica.

## Esclerosis múltiple en niños

### Definición

Las recomendaciones que se enuncian en el presente documento están dirigidas a las formas clínicas de EM pediátrica con recaídas en su curso evolutivo.

Definimos la EM pediátrica siguiendo el consenso del grupo pediátrico internacional [71]: condición desmielinizante que ocurre antes de los 18 años, sin límite inferior de edad, y que cumple los criterios de diseminación en espacio y en tiempo:

- Dos o más eventos desmielinizantes, con evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión y evidencia histórica razonable de un evento previo. O:
- Dos o más eventos, con evidencia clínica objetiva de una lesión y diseminación en el espacio demostrado en RM que requiere de una lesión en T<sub>2</sub> al menos en dos de las cuatro localizaciones típicas del sistema nervioso central para EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal). Sin embargo, si el paciente tiene un síndrome del tronco encefálico o medular, la lesión que es sintomática no debe considerarse para el recuento de lesiones.
- La revisión de 2010 de los criterios diagnósticos de McDonald simplifica los criterios de diseminación en tiempo y espacio, pero deben ser aún validada en pacientes pediátricos, particularmente en los niños menores de 12 años en el momento de presentar su primer evento clínico [43].

Existen unas consideraciones particulares para los pacientes prepuberales (menores de 10-12 años):

- Si el evento desmielinizante inicial presentó un fenotipo clinicorradiológico tipo encefalomiелitis diseminada [72], debe ser seguido después de tres meses del evento inicial o de 30 días de haber completado la última dosis de corticoides al menos por dos eventos monofocales o multifocales sin encefalopatía, o mostrar evidencia en RM de diseminación en el tiempo.
- Dos eventos con fenotipo clinicorradiológico de encefalomiелitis diseminada separados por tres meses o por 30 días desde la retirada de los corticoides, y seguidos de un evento subsecuente monofocal o multifocal sin encefalopatía, o subsecuente progresión radiológica (diseminación en tiempo por RM).
- Títulos negativos para IgG-NMO en suero y líquido cefalorraquídeo, así como lesiones encefálicas no compatibles con neuromielitis óptica (no ubicadas en áreas enriquecidas con AQP4).

No se incluyen recomendaciones para EM primaria progresiva, dado que no contamos con investigación pediátrica en este tema, siendo una condición extremadamente rara.

### Recomendación para el tratamiento del evento desmielinizante agudo (inicial o recaídas)

Consideramos evento desmielinizante agudo la aparición de síntomas o signos neurológicos nuevos o la agravación de síntomas neurológicos previos (en el caso de recaídas) en ausencia de fiebre o infección, que duren más de 24 horas, ya sea con una afectación restringida del sistema nervioso central (síndrome clínico aislado) o diseminada asociada a encefalopatía (fenotipo clinicorradiológico compatible con encefalomiелitis diseminada) [72].

Las recomendaciones que se enuncian están fundamentadas en la opinión de expertos, y tienen, por lo tanto, un nivel IV de evidencia [73-77].

#### *Metilprednisolona endovenosa*

Se recomienda su inicio temprano, en un curso corto (pulso), en dosis de 10-30 mg/kg/día (máx. 1 g/día) durante 3-5 días. Un segundo pulso puede ser utilizado si el paciente no responde al primer pulso, con igual régimen. No hay evidencia de si el retiro paulatino por vía oral agrega un beneficio adicional.

#### *Inmunoglobulina endovenosa*

Se recomienda su uso en niños con recaídas agudas que no responden al uso de corticosteroides, que

no toleran sus efectos secundarios o cuando su uso está contraindicado. Dosis: 2 g/kg durante 2-5 días, dependiendo de la tolerabilidad y tasa de infusión. Hay que considerar también su uso cuando no puede descartarse una etiología infecciosa para el evento clínico agudo.

#### **Recambio plasmático terapéutico (plasmaféresis)**

Es una opción terapéutica para aquellos eventos desmielinizantes graves, frecuentemente asociados a extensas lesiones en neuroimágenes, que no responden al tratamiento corticoesteroide [78].

#### **Recomendación para el uso de terapias inmunomoduladoras de primera línea**

Estudios prospectivos, aleatorizados y adecuadamente controlados demostraron que cuatro fármacos redujeron significativamente (evidencia de clase I) el número de recaídas clínicas y el de lesiones visibles en la RM en pacientes adultos con EM remitente recurrente: IFN  $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>), IFN  $\beta$ -1b (Betaferón<sup>®</sup>) y acetato de glatiramer (Copaxone<sup>®</sup>).

Ninguno de estos agentes se ha aprobado formalmente para su uso en pacientes pediátricos debido a la ausencia de este tipo de estudios en esta población. Sin embargo, existe consenso para iniciar tratamiento con terapias inmunomoduladoras de primera línea en niños y adolescentes con EM remitente recurrente sobre la base de un cuerpo de publicaciones que ofrecen evidencia de clase IV en pediatría [79-88].

En los pacientes pediátricos, se recomienda el inicio temprano del tratamiento inmunomodulador tras la confirmación diagnóstica de EM remitente recurrente. Las razones para esta recomendación son las siguientes:

- Se ha demostrado que la inflamación y el subsiguiente daño axonal irreversible ocurren tempranamente en el proceso de la enfermedad, y la eficacia de estos tratamientos parece ser mayor durante la fase inicial inflamatoria que durante las fases tardías.
- Los pacientes pediátricos con EM muestran tasas anuales de recaídas superiores a las que presentan los pacientes adultos con EM, particularmente en los años iniciales de la enfermedad. La EM remitente recurrente constituye la evolución clínica observada en más del 90% de los pacientes pediátricos [89-93].
- Estudios recientes han demostrado el temprano impacto neurocognitivo aproximadamente en un tercio de los niños y adolescentes con EM, así

como el carácter progresivo de la disfunción cognitiva [94,95].

- Los datos disponibles a través de varios estudios (de clase IV) indican que los IFN  $\beta$  y el acetato de glatiramer son bien tolerados por los pacientes pediátricos, y muestran indicios preliminares de eficacia en términos de reducción de la tasa anual de recaídas.

#### **Recomendación para el uso de terapias de segunda línea (inmunosupresores)**

En la situación de un paciente que presenta una inadecuada respuesta terapéutica a un agente de primera línea, se deberá evaluar la posibilidad de cambiar el tratamiento por otro agente de primera línea (por ejemplo, acetato de glatiramer por IFN  $\beta$  o viceversa), o bien comenzar el camino hacia terapias más potentes con diferente mecanismo de acción: terapias de segunda línea. Para considerar que un paciente pediátrico tiene una respuesta terapéutica inadecuada, debe haber recibido dicho tratamiento en la dosis completa y con la frecuencia de administración recomendada, durante por lo menos seis meses, y presentar por lo menos uno de los siguientes escenarios:

- Incremento o no modificación de la tasa de recaídas, o nuevas lesiones en RM cerebral en secuencias T<sub>2</sub>/T<sub>1</sub> con gadolinio con respecto al período pretratamiento.
- Dos o más recaídas confirmadas (clínicas o por RM) en un período de 12 meses o menor.
- Pobre recuperación de las recaídas, definida como incremento sostenido  $\geq 1$  en la puntuación de la EDSS durante tres meses [77,96,97].

En estudios de clase IV el natalizumab ha demostrado reducir la tasa anual de recaída y la carga lesional en estudios de RM cerebral realizados en pacientes pediátricos, con un aceptable perfil de tolerabilidad [98,99]. Debe considerarse la utilidad de realizar una estratificación del riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva para aquellos pacientes considerados candidatos para iniciar tratamiento con natalizumab, riesgo que dependerá de varios factores, como la presencia en el suero de anticuerpos antiviral JC y la exposición previa a fármacos inmunosupresores [44]. El riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva en cada caso debe discutirse con el paciente y su familia.

No existen estudios sobre el uso de mitoxantrola en pediatría. Un solo estudio retrospectivo multicéntrico de clase IV sobre el uso de ciclofosfamida demostró reducir la frecuencia de recaídas y detuvo

la progresión de la enfermedad en un grupo de niños con EM grave [100]; sin embargo, los beneficios clínicos resultaron transitorios y algunos efectos secundarios fueron graves, motivo por el cual no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

Habiendo sólo un estudio publicado sobre el uso de rituximab en un paciente adolescente con EM [101], es necesario evaluar más experiencia pediátrica antes de realizar una recomendación. En relación con fingolimod, no se dispone de estudios realizados en pacientes pediátricos.

Finalmente, el tratamiento de un niño con EM debería ser integral y contar con objetivos claros: prevenir la discapacidad física y neurocognitiva, reducir/suprimir las recaídas clínicas, rehabilitar las disfunciones que la enfermedad desarrolla y mejorar la calidad de vida. Estas metas ponen en evidencia la importancia de contar con evaluaciones clínicas, neurológicas y neuropsicológicas periódicas, así como controles de neuroimágenes (RM de cerebro y médula) y de laboratorio.

## Conclusiones generales

El presente trabajo se entiende como una recomendación. La selección del fármaco que se debe prescribir es una decisión del médico en conjunto con su paciente y familia, que considerará las opciones para cada variante clínica, pero incluyendo, además, las características individuales: edad, sexo, comorbilidades, otros tratamientos en curso, planes y recursos de salud, y situación geográfica, entre otros, para asegurar la adhesión necesaria al tratamiento. El objetivo es obtener el máximo beneficio en términos de control del trastorno, con un mínimo de efectos adversos y la mejor calidad de vida.

Este documento de consenso pretende ser un instrumento práctico de orientación para ayudar a las decisiones de tratamiento en situaciones clínicas concretas. Su objetivo final es ofrecer una mejor calidad de atención a los pacientes a través de decisiones fundadas que contribuyan a disminuir la variabilidad de las decisiones terapéuticas.

La elaboración de este documento ha requerido consensuar la evidencia actualmente disponible en la literatura, las opciones de los participantes y del comité de trabajo. Como tal, constituye un instrumento dinámico que deberá ser objeto de revisiones sistemáticas periódicas.

## Bibliografía

1. National Multiple Sclerosis Society. What we know about MS. Clinically isolated syndrome (CIS). URL: [www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/diagnosing-ms/cis/index.aspx](http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/diagnosing-ms/cis/index.aspx).

2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
3. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinical isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 677-86.
4. Montalbán X, Tintoré M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinical isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427-34.
5. Miller DH, Ormerod IE, Rudge P, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI, et al. The early risk of multiple sclerosis following isolate acute syndromes of the brain stem and spinal cord. *Ann Neurol* 1989; 26: 635-9.
6. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinical isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow up study. *Brain* 1993; 116: 135-46.
7. O'Riordan JI, Loseff NA, Phatouros C, Thompson AJ, Moseley IF, MacManus DG, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinical isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 353-7.
8. Rivera-Olmos VM, Avila MC. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. ¿Son los criterios de McDonald realmente aplicables? *Rev Neuroci* 2007; 8: 49-56.
9. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-72.
10. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Mul Scler* 2008; 14: 1157-74.
11. Thrower BW. Clinically isolated syndrome: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 4): S12-5.
12. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with clinical finding suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 217-21.
13. Okuda DT, Mowry EM, Behesthian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI abnormalities suggestive of multiple sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72: 800-5.
14. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definitive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
15. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, Nos C, Río J, Thompson AJ, et al. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brain stem syndromes. *Arch Neurol* 2004; 61: 222-4.
16. Jafari N, Kreft KL, Flach HZ. Callosal lesion predicts future attack after clinically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 73: 1837-41.
17. Chard DT, Dalton CM, Swanton J, Fisniku LK, Miszkiel KA, Thompson AJ, et al. MRI only conversion to multiple sclerosis following clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 176-9.
18. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JL, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-64.
19. Brex PA, Leary SM, O'Riordan JL, Miszkiel KA, Plant GT, Thompson AJ, et al. Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 544-7.
20. Simon JH, Miller DE. Measures of gadolinium enhancement, T<sub>1</sub> black holes and T<sub>2</sub>-hyperintense lesions on magnetic resonance imaging. In Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. 3 ed. London: Informa Healthcare; 2007. p. 113-42.

21. Association of British Neurologists. URL: <http://www.theabn.org>.
22. Scolding N, Wilkins A, Cottrell D. New guidelines for MS treatment –no cause for celebration. *Adv Clin Neurosci Rehabil* 2007; 7: 17-8.
23. O'Connor P, Kinkel RP, Kremenchutzky M. Efficacy of intramuscular interferon beta 1-a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Mult Scler* 2009; 15: 728-34.
24. Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther* 2009; 39: 1142-57.
25. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
26. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
27. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta 1-b delays conversion to clinically definitive and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-9.
28. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carrá A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definitive multiple sclerosis in patients with clinical isolated syndrome (PreCISe Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503-11.
29. Carrá A, Rivera-Olmos V, Arcega R, Gabbai A, Haussen SR, Luetic G, et al. Tratamiento de la esclerosis múltiple en Latinoamérica: práctica actual y estándares óptimos. Resultados de una encuesta a neurólogos durante un taller interactivo. *Rev Neurol* 2006; 42: 399-407.
30. U.S. Department of Health & Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality. National Guideline Clearinghouse. URL: <http://www.guidelines.gov/content.aspx>.
31. Garcea O, Villa A, Cáceres F, Adoni T, Alegría M, Barbosa Thomaz R, et al. Early treatment of multiple sclerosis: a Latin American experts meeting. *Mult Scler* 2009; 15 (Suppl 3): S1-12.
32. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146-50.
33. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58: 65-70.
34. Rovaris M, Gambini A, Gallo A, Falini A, Ghezzi A, Benedetti B, et al. Axonal injury in early multiple sclerosis is irreversible and independent of the short-term disease evolution. *Neurology* 2005; 65: 1626-30.
35. Nicholas R, Chataway J. Multiple sclerosis. *Clin Evid* 2008; 1: 1202-28.
36. Casetta I, Luliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003982.
37. Matielli-Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD002127.
38. Gray OM, McDonnell GV, Fobres RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2033; 3: CD002936.
39. Rice GP, Incurvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD002002.
40. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalbán X, Rieckmann P, 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.
41. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids of ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001331.
42. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, Beer K, Beer S, Buettner U, et al; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis –new aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329-39.
43. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2012; 54: 677-91.
44. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo-González R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (II). *Rev Neurol* 2012; 54: 734-49.
45. Levin N, Mor M, Ben-Hur T. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 489-90.
46. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1935-44.
47. Trajano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neural Sci* 2001; 22 (Suppl 2): S98-102.
48. Carosino 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: 585-90.
49. Gasperini C. Differential diagnosis in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22 (Suppl 2): S93-7.
50. Wingerchuk DW, Weinschenker BG. Unusual presentations and variants of idiopathic central nervous system demyelinating diseases. In Raine C, McFarland HF, Hohlfeld R, eds. *Multiple sclerosis: a comprehensive text*. London: Saunders Elsevier; 2008. p. 24-42.
51. Alvarenga MP, Alves SV, Alvarenga RMP. Neuromielitis óptica. In Arriagada RC, Nogales-Gaete J, eds. *Esclerosis múltiple, una mirada iberoamericana*. 2 ed. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 461-72.
52. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-112.
53. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Antiacquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009; 15: 1153-63.
54. Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
55. Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brian P, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
56. Cabré P, González-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean Basin. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 165: 676-83.
57. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-86.
58. Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 505-8.
59. Papeix C, Vidal JS, Seze J, Peirrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256-9.
60. Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon- $\beta$ 1b treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009; 62: 167-70.
61. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 672-6.
62. Palace J, Leite M, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2010; 67: 1016-7.

63. Bergamaschi R. Glatiramer acetate in Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2003; 126: e1.
64. Gartzon K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 2007; 14: 12-3.
65. Mandler R, Ahmed W, Dencoff J. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219-20.
66. Bichuetti D, Oliveira E, Oliveira D, Souza N, Gabbai A. Neuromyelitis optica treatment. *Arch Neurol* 2010; 67: 1131-6.
67. Jacob A, Weishenker B, Violitch I, Mclinsky N, Krupp L, Fox R, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443-8.
68. Capobianco M, Malucchi S, Sapio A, Gilli F, Bottero R, Marnetto F, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 2007; 28: 209-11.
69. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011; 76: 1310-5.
70. Jacob A, Matiello M, Weishenker B, Wingerchuk D, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. *Arch Neurol* 2009; 66: 1128-33.
71. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S7-12.
72. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis. A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224-31.
73. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al; for the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S54-65.
74. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler* 2010; 16: 1258-67.
75. Kuntz NL, Chabas D, Weinstock-Guttman B, Chitnis T, Yeh EA, Krupp L, et al; Network of US Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 505-20.
76. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, Austin TE, Hertz DP, Kuntz NL; for the Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of the National MS Society. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011; 26: 675-82.
77. Chitnis T, Tenembaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al; for the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 116-27.
78. Takahashi I, Sawashi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 83-7.
79. Adams A, Tyor W, Holden K. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 481-3.
80. Russo R, Tenembaum S, Moreno MJ, Battagliotti C. Interferon  $\beta$  1a-induced juvenile chronic arthritis in a genetically predisposed young patient with multiple sclerosis: comment on the case report by Levesque et al. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1190.
81. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001; 32: 211-3.
82. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003; 34: 120-6.
83. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 65: 888-90.
84. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenembaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 472-6.
85. Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67: 511-3.
86. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group of the French Neuropediatric Society. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 205-9.
87. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30: 193-9.
88. Tenembaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 633-40.
89. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002; 8: 115-8.
90. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922-8.
91. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Boiko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 203-7.
92. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 54-9.
93. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356: 2603-13.
94. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70: 1891-7.
95. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010; 75: 1134-40.
96. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 109-22.
97. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al; National Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 437-44.
98. Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gartner J. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1655-8.
99. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME, Brescia Morra V, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 912-7.
100. Makhani N, Gorman M, Branson H, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 2076-82.
101. Karenfort M, Kieser BC, Tibussek D, Assmann B, Schaper J, Mayatepek E. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 159-63.

### **LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants**

**Introduction.** Multiple sclerosis (MS) it is not considered any more a rare disease in Latin America. Most of the Latin American countries have reported moderate or lower prevalence data. However only very few countries have developed therapeutic guidelines. LACTRIMS prepared this consensus document with specific recommendations for the treatment of the disease.

**Development.** Experts on treatment and clinical research on MS were invited by LACTRIMS in order to generate a initial document to be discussed in Quito, Ecuador. Several groups were organized in relation of the different clinical variants. These groups were coordinated by experts leaders and prepared a preliminary document that was discussed in Quito during July 8th and 9th, 2011. Finally the final version was submitted to the members and delegates of LACTRIMS in most of the Latin American countries who were able to make modifications and suggest changes to the final manuscript.

**Conclusions.** Based on the different evidence levels and the AGREE criteria, the clinical variants were reviewed and recommendations were made for the use of drugs and different modifying disease therapeutic agents.

**Key words.** Children multiple sclerosis. Consensus. Isolated clinical syndrome. LACTRIMS. Multiple sclerosis. Optic neuro-myelitis. Primary multiple sclerosis. Remitting recurrent multiple sclerosis. Secondary progressive multiple sclerosis. Treatment.