

Esclerosis Múltiple

-clínica y terapéutica-

Dr. Josué Rodrigo Vidal Suárez*, Dra. Cristina Pérez Lago**

* Residente en Neurología

** Jefe de Servicio de Neurología y Profesora Agregada de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

Resumen: la esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, inmuno-mediada que afecta principalmente a mujeres jóvenes.

Su diagnóstico es clínico e imagenológico y se basa en la presencia de ataques y lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca, que se objetivan en la resonancia nuclear magnética RNM.

En los últimos tiempos se han desarrollado distintos fármacos cuyo objetivo es modificar la historia natural de la enfermedad.

Se ha demostrado que logran disminuir el número de empujes, y la aparición de nuevas lesiones, evitando por lo tanto el progreso de la discapacidad.

Abstract: multiple sclerosis is an inflammatory, immuno-mediated disease that mainly affects young women.

Its diagnosis is clinical and imaging and it is based on the presence of attacks and demyelinating lesions in the white substance, which are objectified in the MRI.

In recent times different drugs have been developed whose objective is to modify the natural history of the disease.

They have been shown to reduce the number of thrusts, and the appearance of new injuries, thus preventing the progress of the disability.

Palabras clave: esclerosis múltiple, diagnóstico de esclerosis múltiple, tratamiento de la esclerosis múltiple.

Key words: multiple sclerosis, diagnosis of multiple sclerosis, treatment of multiple sclerosis.

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, inmuno-mediada que afecta principalmente la sustancia blanca del sistema nervioso central. Su causa es aún desconocida y se cree que es debida a una respuesta inmune inadecuada a un factor ambiental, en individuos genéticamente predispuestos.⁽¹⁾

Afecta a individuos jóvenes de entre 20 y 40 años, y predomina en el sexo femenino en relación 2/1.

En Uruguay, tiene una prevalencia de 22 casos cada 100.000 habitantes, siendo la más alta de América Latina.⁽²⁾

¿Cuándo pensar en el diagnóstico Esclerosis Múltiple?

Se debe pensar en Esclerosis Múltiple (EM) en un paciente que: **cumple** con el criterio etario, **consulta** por síntomas neurológicos referidos al compromiso del sistema nervioso central, de instalación **aguda y/o**

rápidamente progresiva para las formas habituales de presentación, o **instalación crónica progresiva**, para la forma menos frecuente.

Las manifestaciones neurológicas son muy variadas dependiendo de la localización de las lesiones y la forma de la enfermedad, siendo la mayoría de los signos y síntomas de tipo **motor deficitario, sensitivos y/o visuales**.⁽³⁾

A continuación se mencionan algunos síndromes frecuentes en el debut de la enfermedad, los cuales pueden presentarse en forma aislada o combinada:

- **Síndrome sensorial visual:** la neuritis óptica es frecuente como forma de presentación. Cursa con disminución de la agudeza visual, escotoma central, dolor ocular y alteración en la visión de los colores. Todo paciente con una neuritis óptica aislada debe ser evaluado por un especialista en Neurología.
- **Síndrome oculomotor:** diplopía, oftalmoparesia.
- **Síndrome piramidal:** debilidad, por afectación de la vía piramidal a cualquier nivel. Es común que se presente como paraparesia o tetraparesia.
- **Síndrome cerebeloso:** temblor, dismetría, disartria y ataxia.

E-mail: cperezlago@gmail.com

Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple	
Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b .	Ninguno ^c .
2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (<i>periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en la médula espinal</i>) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC.
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones.	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a .
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (<i>síndrome clínico aislado</i>).	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (<i>periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en la médula espinal</i>) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC. Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a .
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (<i>EM primaria progresiva</i>).	1 año de progresión de la enfermedad (<i>retro o prospectivamente</i>) más 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (<i>periventricular, yuxtacortical o infratentorial</i>). 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal. 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (<i>bandas oligoclonales o índice de IgG elevado</i>).

- a - Un ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 h en ausencia de fiebre o infección. Debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.
- b - El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.
- c - No se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.
- d - Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o médula espinal.

EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 1

Fuente: Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.

- **Síndrome vestibular central:** vértigo, nistagmo, lateropulsión.
- **Síndrome sensitivo:** deficitario o irritativo. Puede presentarse como neuralgia del trigémino, pero se diferencia de la idiopática, sobre todo, por la edad de aparición.
- **Signo de Lhermitte:** puede ser referido por los pacientes como un síntoma y consiste en una sensación de corriente eléctrica que discurre por el raquis y que puede extenderse a brazos y/o piernas al flexionar la región cervical.
- **Síndrome medular:** a forma de mielitis transversa aguda, con paraparesia crural o tetraparesia dependiendo del nivel de la lesión, hipoestesia con nivel sensitivo horizontal y afectación de las funciones vegetativas con distensión abdominal, íleo, retención aguda de orina y/o incontinencia.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EM es clínico e imagenológico. Exige **evidencia objetiva de lesiones en el SNC** diseminadas

Diagnóstico diferencial clínico

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Síndrome de Sjögren • Vasculitis • Lupus eritematoso sistémico • Panarteritis nodosa • Angiitis granulomatosa primaria • Síndrome antifosfolípido • Sarcoidosis • Enfermedad de Leber • Encefalopatías mitocondriales (MELAS) • Enfermedades lisosomales • Adrenoleucodistrofia • Enfermedad de Wilson • Enfermedad de Whipple • Mielinólisis central pontina • Malformación de Arnold Chiari • Siringomielia • Quiste aracnoideo | <ul style="list-style-type: none"> • Espondilosis cervical • Esclerosis lateral amiotrófica • Ataxias y paraplejas hereditarias • Lesiones espinales compresivas • Déficit de ácido fólico, vitamina B12 o E • Malformación vascular en tronco cerebral • Enfermedad cerebrovascular isquémica • CADASIL • Sífilis meningovascular • Enfermedad de Lyme • Paraparesia espástica tropical • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Encefalomielitis aguda diseminada • Tumor intracraneal • Linfoma primario del SNC • Síndrome paraneoplásicos del SNC • Trastorno de conversión |
|---|---|

Diagnóstico diferencial en RM

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • Síndrome de Sjögren • Vasculitis • Lupus eritematoso sistémico • Panarteritis nodosa • Angiitis granulomatosa primaria • Síndrome antifosfolípido • Sarcoidosis • Neuropatía óptica isquémica • Enfermedad cerebrovascular isquémica | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular hipertensiva • CADASIL • Migraña • Leucodistrofias • Leucoencefalopatía posquimioterapia • Leucoencefalopatía posradioterapia • Infecciones (VIH, HTLV, lúes, Borrellia) • Déficit de vitamina B12 • Encefalomielitis aguda diseminada • Cambios relacionados con la edad |
|--|---|

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfocítico T humano;

RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

Fuente: Prieto J, Lema M, Dapena M. Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)* 2004;123(19):743-8

Tabla 2

en tiempo y espacio, para las cuales no haya otra explicación.

Se debe realizar en base a los criterios de McDonald revisados en 2010, una vez que:

- Se comprueba que los episodios son consistentes con un proceso inflamatorio.⁽⁴⁾
- Se excluyen causas diagnósticas alternativas.⁽⁴⁾
- Se establece que las lesiones se han desarrollado en diferente tiempo y en localizaciones anatómicas diferentes (*en la EM en empujes y remisiones*).⁽⁴⁾
- Se establece el deterioro neurológico progresivo por un año o más (*forma progresiva primaria*)⁽⁴⁾ (Ver Tabla 1).

Actualmente, de acuerdo a la evidencia y a consensos de expertos, se plantean algunas modificaciones en los criterios imagenológicos. Dentro de estas, se incluyen:

- requerimiento de 3 o más lesiones para definir el compromiso de la región periventricular (*diseminación en espacio [DIS]*),
- añadir la lesión del nervio óptico como criterio DIS y
- la recomendación de una imagen de médula completa y otras.⁽⁵⁾

Diagnósticos diferenciales

Es importante resaltar que para el diagnóstico de esclerosis múltiple se deben descartar otras patologías cuya forma de presentación pueda ser similar. En la Tabla 2 se presentan los diagnósticos diferenciales más frecuentes.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios suelen ser de ayuda para el diagnóstico de esclerosis múltiple y para la exclusión de otras entidades con manifestaciones similares.

Resonancia magnética de cráneo y médula espinal

Es el primer examen a solicitar ante el planteo diagnóstico de esta entidad. Detecta **lesiones características en sustancia blanca de tipo desmielinizantes**, hiperintensas en la secuencia T2, hipointensas en T1, múltiples y de forma ovoide, con el eje longitudinal perpendicular a los ventrículos laterales o al cuerpo caloso. Se suelen localizar en la región endimaria, cuerpo caloso, interfase caloso septal y fosa posterior.

Estudio del LCR

No es imprescindible. Puede haber ligera pleocitosis e hiperproteinorraquia.

La presencia de bandas oligoclonales de IgG, no presentes simultáneamente en el suero, es muy específica de EM.

Potenciales evocados visuales

Clásicamente muestra una disminución de la amplitud y/o aumento de las latencias con una morfología conservada. Pueden tener utilidad en los pacientes sin síntomas visuales. Permiten detectar lesiones clínicamente silentes o que no se detectan en la RNM.

Formas clínico evolutivas

En empujes y remisiones

Afecta a un 85% de los pacientes, se caracteriza por la aparición de brotes donde instalan nuevos síntomas o empeoran los síntomas preexistentes, presentan una duración variable de días o meses y remiten total o parcialmente.

Se considera **brote**, a la aparición de nuevos síntomas neurológicos o al agravamiento de los previos de duración mayor a 24 horas y menor a 3 meses. Se define **remisión** como el periodo de estabilidad de 1 mes o más.⁽⁶⁾

Progresiva primaria

Existe un empeoramiento progresivo desde el inicio, hacia la fase neurodegenerativa, sin brotes definidos.

Progresiva secundaria

En muchos pacientes que presentan una EM en empujes y remisiones, comienza una discapacidad progresiva y permanente sobre la que no hay empujes.

Progresiva recurrente

Sobre un curso progresivo, se producen empujes de la enfermedad.

Es importante poder valorar de forma objetiva la evolución de la enfermedad en cada paciente para definir y considerar el tratamiento.

Se dispone de varias escalas para medir **deterioro neurológico**, la más utilizada es la **Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS)**. Esta cuantifica la afectación de los 8 sistemas: piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, vejiga e intestino, visual, mental. Se puntúa del 0 al 10 de acuerdo al nivel de discapacidad.⁽⁷⁾ (Ver Figura 1)

Tratamiento de Esclerosis Múltiple

Una vez realizado el diagnóstico de EM, el paciente debe ser informado sobre la patología, las posibilidades terapéuticas y el manejo sintomático.

Factores de riesgo modificables

Ejercicio físico: puede tener efectos beneficiosos sobre la patología y no presenta complicaciones. Se deben considerar los ejercicios programados aeróbicos y de resistencia, en pacientes que tienen problemas de movilidad y fatiga.⁽⁴⁾

Tabaquismo: se debe desaconsejar el hábito tabáquico dado que puede incrementar la progresión de la discapacidad.⁽⁴⁾

Tratamiento de los empujes

Los síntomas presentes en los empujes están relacionados a los procesos inflamatorios que involucran el **nervio óptico, la médula espinal, el cerebelo o el cerebro**. Consecuentemente, los síntomas pueden ser muy variados: visuales, motores, sensitivos, de coordinación y vestibulares.

El tratamiento del empuje acorta su duración reduciendo el tiempo de discapacidad. No obstante, no se ha demostrado que se modifique la evolución a largo plazo.

Los **corticoides sistémicos** son los fármacos de primera línea. El mecanismo por el cual producen mejoría del empuje es la inducción de la apoptosis de las células T, llevando a una reducción de la infiltración linfocítica en el sistema nervioso central.

Una de las pautas más utilizadas es metilprednisolona, 1 g intravenoso durante 3 a 5 días.⁽⁸⁾

Tratamientos modificadores de la enfermedad

En los últimos tiempos se han desarrollado distintos fármacos cuyo objetivo es modificar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la aparición de nuevas lesiones y evitando por lo tanto el progreso de la discapacidad.

Se ha demostrado que logran disminuir el número de empujes y de lesiones en la RM. Se precisa un período de observación prolongado para valorar su eficacia, registrando el número de empujes y la progresión de la discapacidad.

Existe cierta controversia en cuanto al momento ideal para el inicio de la terapia, no obstante, actualmente se considera que el tratamiento debe iniciarse lo antes posible dado que los mecanismos inmunológicos e inflamatorios sobre los que actúan los fármacos se desarrollan en las primeras fases de la enfermedad.

En la actualidad, no hay suficiente evidencia que compare la eficacia de los distintos tratamientos y se necesitan más ensayos clínicos comparativos que respalden las decisiones clínicas.

La elección del tratamiento se debe adaptar al paciente de acuerdo a la eficacia, seguridad, conveniencia y el modo de administración.

El objetivo del tratamiento es que no haya nuevos empujes ni nuevas lesiones en la RNM, y por lo tanto no exista evidencia de actividad.

En el Uruguay, están disponibles **interferón** y **acetato de glatiramer** como fármacos iniciales luego de una valoración integral que incluye: edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico. Ambos fármacos son financiados por el Fondo Nacional de Recursos según protocolización.⁽⁹⁾

• Interferón B

Existen varios tipos de interferón b aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple que se administran por vía intramuscular o subcutánea.

El mecanismo de acción radica en la modulación sobre la función de las células B y T induciendo un cambio de perfil de citoquinas desde una respuesta proinflamatoria TH1 a una respuesta tipo TH2 THR.

Los interferones han demostrado reducir el número de empujes, la actividad a nivel de la resonancia magnética y retrasar la progresión de la discapacidad.

Los efectos adversos más comunes son síntomas gripales luego de la administración y reacciones locales. Los efectos más graves son poco frecuentes e incluyen elevación de las transaminasas, citopenias, anomalías tiroideas y depresión.^(10,11,12,13)

• Acetato de glatiramer

Su acción es a través de la liberación de factores neurotróficos, neuroprotectores y antiinflamatorios. Inhibe la producción de anticuerpos por parte de las células B y promueve la activación de linfocitos TH2 con un perfil antiinflamatorio.

Los estudios demostraron eficacia en la reducción de empujes y de aparición de nuevas lesiones en la RNM. En general tiene buena tolerancia, sus efectos adversos más frecuentes son reacciones locales como induración, eritema y reacciones alérgicas postinyección.^(14,15)

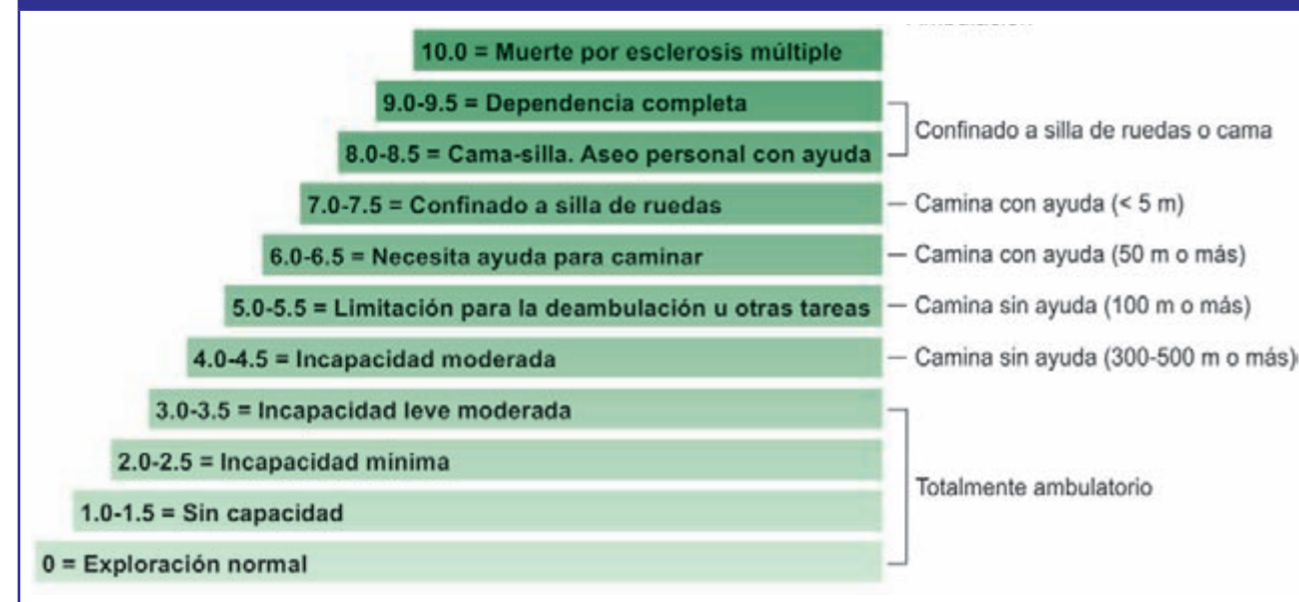
Otros fármacos

• Fingolimod

Fue aprobada en 2010 como la primera terapia vía oral. Se cree que su mecanismo de acción es previniendo el egreso de los linfocitos desde los nodos linfáticos. Tres ensayos clínicos demostraron efectos positivos en la reducción de empujes, actividad en la resonancia magnética y atrofia cerebral.

Los efectos adversos incluyen bradiarritmias, edema de mácula, incremento de las enzimas hepáticas aumento de la presión arterial media.

Escala ampliada del estado de discapacidad



(Expanded Disability Status Scale, Escala ampliada del estado de discapacidad) para la evaluación clínica de la esclerosis múltiple

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EM: esclerosis múltiple.

Fuente: Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

Si bien el riesgo de infección de este fármaco no fue mayor que el del placebo, sí se observó un mayor riesgo de infección herpética, por lo tanto sería prudente que el paciente se encuentre inmunizado frente al virus varicela previo al inicio de la terapia.^(16,17,18)

• Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina VLA4, que se expresa en el linfocito, disminuyendo el tránsito de células inmunes hacia el sistema nervioso central.

Se ha demostrado que reduce el número de brotes, el grado de progresión de la enfermedad y la actividad inflamatoria en la RNM.

Una complicación grave del tratamiento con este agente es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (4 en 1000). Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen reacciones alérgicas, daño hepático y meningoencefalitis herpética.^(19,20)

La eficacia de otras terapias como **azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate** presentan un nivel de evidencia inferior a los descriptos anteriormente, o la evidencia

es muy limitada. Pueden estar indicados cuando otras terapias han fracasado.

¿Cuándo plantear un cambio en el tratamiento?

Los objetivos del tratamiento pueden diferir entre los distintos pacientes, el prestador de salud, la eficacia del tratamiento, la seguridad, la conveniencia y el modo de administración.

Como pautas generales, se debe de realizar un cambio en la terapia cuando:

- aumenta el score de EDSS en más de 2 puntos durante un año de tratamiento,⁽²¹⁾
- luego de un año existe más de un empuje o empujes severos con recuperación incompleta y requerimiento de hospitalización,⁽²¹⁾
- existan más de 2 lesiones captantes de gadolinio en la RNM o más de 2 lesiones nuevas por año en la RNM secuencia T2.⁽²¹⁾

Recibido: 04/09/2017
Aprobado: 10/10/2017

Bibliografía:

1. Multiple Sclerosis. Quality Standard. Clinical guideline. p 5. 14 January 2016. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/qs108>
2. Oehninger Gatti CL, Ketzoian C, y col. Multiple Sclerosis in South America. Revue Neurologique (Supplément 3, 2000, Tome 156, Abstract Book 16th ECTRIMS. September 6-9 2000; 35163, p269.
3. Martínez Vázquez F, Alonso M, Costa E. Esclerosis Múltiple. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Servicio Galego de Saúde. Santiago de Compostela, España. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Servicio Galego de Saúde. A Coruña, España. Elsevier 2014.
4. Multiple Sclerosis in Adult: management. Clinical guideline. p 9-13 October 2014. Disponible en <http://nice.org.uk/guidance/cg186>.
5. M. Filippi, MD1, M.A. Rocca, MD1, et al. on behalf of the MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: magnims consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016 March; 15(3): 292-303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
6. Berkovich R. Acute Multiple Sclerosis Relapse. Continuum (Minneapolis Minn) 2016;22(3):799-814.
7. Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.
8. Jones D. Early Relapsing Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis Minn) 2016;22(3):744-760.
9. Fondo Nacional de Recursos (FNR): "Tratamiento de la esclerosis múltiple con Interferón Beta y el Acetato de Glatiramer". Montevideo, Uruguay - Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Diciembre 2008.
10. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993;43(4):655Y661. doi:10.1212/WNL.43.4.655.
11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996;39(3): 285Y294. doi:10.1002/ana.410390304.
12. Randomised, double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapse and Disability by Interferon beta-1a in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998;352(9139):1498Y1504. doi:10.1016/S0140-6736(98)03334-0.
13. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014;13(7):657Y665. doi:10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rates and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995;45(7):1268Y1276. doi:10.1212/WNL.45.7.1268.
15. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. Mult Scler 2013;19(8):1074Y1083. doi:10.1177/1352458512469695.
16. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):402Y415. doi:10.1056/NEJMoa0907839.
17. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):387Y401. doi:10.1056/NEJMoa0909494.
18. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13(6):545Y556. doi:10.1016/S1474-4422(14)70049-3.
19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354(9):899Y910. doi:10.1056/NEJMoa044397.
20. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2012;366(20):1870Y1880. doi:10.1056/NEJMoa1107829.
21. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, Alvaranga R, Tanebaum S. (Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica Lactrims). LACTRIMS consensus document for the pharmacological treatment of the multiple sclerosis and its clinical variants. Rev Neurol; 2012 Dec 16;55(12):737-48.
22. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller H. Diagnosis of Multiple Sclerosis: Progress and Challenge Lancet. 2017 Apr 1; 389(10076):1336-1346.
23. Koyle P. Symptom Management and Lifestyle Modifications in Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis Minn) 2016;22(3):815-836.
24. Polman Ch, Reingold Sc, Banwell B, Clanet M, Cohen Ja, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol. 2011; 69:292-302.
25. Prieto J, Lema M, Dapena M. Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Med Clin (Barc) 2004;123(19).
26. Rogelio et al. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. Rev. Fac. Med. (Méx.) [online]. 2012, vol.55, n.5, pp.26-35. ISSN 0026-1742.