



Módulo 4: **Tratamiento de la EM**

Español Version





Módulo 4: Tratamiento de la EM



1 Introducción

Intro

En este módulo, se describirá el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple (EM). Se analizarán las terapias con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), junto con los problemas de enfermería relacionados con ellos. Además, se comentarán las diversas estrategias de tratamiento de los síntomas, incidiendo en el tratamiento farmacológico.

Si bien la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) se utiliza para reducir la frecuencia de los brotes y demorar el avance de la discapacidad, la mayoría de las personas con EM experimentará síntomas de tanto en tanto¹. Otras pueden sufrir brotes durante la terapia que pueden generar síntomas nuevos¹. Se ha sugerido que los FAME representan un tratamiento a “más largo plazo” o una inversión para el futuro y, por lo tanto, los FAME se deben combinar con el manejo activo de los síntomas¹⁻³.

La función y las demandas de las funciones del personal de enfermería irán evolucionando a medida que la investigación y los tratamientos emergentes modifiquen el paradigma de tratamiento de la EM. El enfermero especialista que atiende a pacientes con EM (EEM) debe mantenerse al día sobre la investigación en esta entidad y sobre los fármacos modificadores de la enfermedad existentes, ya que los pacientes están ansiosos por utilizar esos tratamientos nuevos. Si los enfermeros desean brindar un apoyo satisfactorio y con iniciativa a las personas afectadas por la EM, también tienen que conocer los tratamientos farmacológicos existentes nuevos y, en ocasiones, complejos, que pueden implicar efectos

secundarios complicados. Los criterios de utilización de esos tratamientos difieren en cada país.

Al finalizar este módulo, podrá comprender las opciones de terapias con FAME para las personas con EM, la eficacia y los efectos adversos más comunes que se han comunicado y cómo los FAME se utilizan para diferentes tipos de pacientes. Además, se revisará y resumirá la terapia farmacológica de los síntomas más comunes experimentados por las personas con EM.

2 Tratamiento de los Episodios Agudos

2.1 Objetivos de Aprendizaje



En esta sección se revisará el manejo de los síntomas agudos de la EM. Después de la revisión de esta sección, deberá ser capaz de:

- Explicar el impacto de los brotes en un paciente.
- Explicar el manejo de un paciente que sufre su primer ataque de EM.
- Describir el manejo de los síntomas del brote.
- Describir los beneficios y efectos secundarios de la terapia con esteroides.

2.2 Introducción



La mayoría de las personas con EM, en algún punto durante el curso de la enfermedad, sufrirán un brote agudo (o recaída) de síntomas. En las personas que tienen esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), esto puede ser un brote de la cual se recuperan, aunque con el tiempo algunos pueden experimentar pérdida de función.

Además, la mayoría de los pacientes con EMRR avanzarán a esclerosis múltiple secundaria-progresiva (EMSP), etapa en la que existe una discapacidad progresiva. Asimismo, los pacientes con esclerosis múltiple primaria-progresiva (EMPP) pueden sufrir periodos durante los que se requiere tratamiento para resolver el empeoramiento agudo de los síntomas.

2.3 El Primer Ataque

La EM puede estar presente de diferentes maneras y muchas personas pueden tener síntomas iniciales que no son específicos y son relativamente leves; por ejemplo, dificultad para caminar o neuritis óptica, que pueden resolverse sin intervención. En este momento puede efectuarse un diagnóstico (véase el Módulo 3: Diagnóstico) y los pacientes pueden necesitar un manejo sintomático de los síntomas agudos como se describe en la sección 4 (Tratamiento de síntomas de EM). Por otro lado, las personas que presentan síntomas de brote pueden requerir una terapia de altas dosis de corticosteroides, como se describe en la sección 2.4 (Recaída).

2.4 Brote

2.4.1 Introducción/Antecedentes

Según las revisiones de 2010 de los criterios de McDonald del Grupo Internacional para el Diagnóstico de la EM, la recidiva se define como "un episodio típico de un acontecimiento desmielinizante inflamatorio agudo observado objetivamente en el SNC, actual o histórico, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección".

La recidiva se desarrolla habitualmente en horas o días, pero finalmente se estabilizará, estado en el que puede persistir durante días o semanas, seguido por la recuperación completa o incompleta a una velocidad variable. La mayoría de las recidivas son monofocales (según las investigaciones, el ~74 %), pero también pueden ser multifocales, y son principalmente sensitivas (48 %), piramidales (34,4 %) y visuales (20 %).⁴

En cualquier caso, debe transcurrir un período de 30 días de enfermedad estable o mejoría antes del inicio del episodio siguiente para que puedan diferenciarse como recidivas independientes.⁵

Se sabe que las infecciones víricas, como la gripe o las infecciones urinarias (ITU), y posiblemente otros factores estresantes, incluso el ciclo hormonal en las mujeres, pueden afectar la función neurológica^{6,7}.

Es importante distinguir entre una "recidiva" verdadera y una pseudorrecidiva, que es aquella recidiva que se asocia normalmente al incremento de la temperatura, ya sea por una infección, por ejercicio o, en ocasiones, por cansancio. Al evaluar una recidiva, es probable que los enfermeros realicen un análisis de orina y registren las constantes vitales antes de que se prescriban esteroides.⁸ Algunas, también obtendrán muestras de sangre para determinar marcadores de inflamación. Es probable que en esta evaluación se aísle alguna infección de la que el sujeto es portador, y de la que no se tenía conocimiento. En ocasiones, se comprobará la glucemia para vigilar la hiperglucemia.

Comparado con exámenes previos, en una IRM se pueden ver placas nuevas en el SNC, pero estas lesiones pueden ser asintomáticas, por lo que no se puede presumir una relación causal. La distinción entre un brote y síntomas neurológicos funcionales requiere de la realización de una cuidadosa anamnesis y de un detallado examen por un neurólogo experimentado.

2.4.2 Impact of a relapse on the patient

Relapses can have a significant impact, not only on the experience of physical symptoms, but also on the social, financial and psychological well-being of those affected. Whilst in relapse, many cannot drive; there can be loss of income and significant difficulties bringing up a young family, especially for single parents. There is a high level of anxiety and uncertainty associated with the unpredictable occurrence and possible long term effects of relapses.⁹ These impacts must also be taken into account when planning relapse management to contribute to a more optimal patient centred approach.¹⁰

2.4.3 El Impacto de las FAME en los Brotes

Históricamente, la tasa de recidiva anual (TRA) era cercana a 1,5 episodios/año, pero está disminuyendo. Es de sobra conocido que la frecuencia de las recidivas disminuye con el tiempo desde el diagnóstico y también con la edad, y no es infrecuente encontrar períodos sin recidivas.¹¹

En promedio, un paciente con EMRR puede sufrir un brote cada dos años; la terapia con FAME puede reducir las posibilidades de un brote en un año en aproximadamente un tercio (véase la sección 3 Prevención de brotes y avance de la enfermedad: FAME). Además, se ha demostrado que el inicio temprano de una terapia con FAME demora la conversión de un

síndrome clínicamente aislado (SCA) hacia una EM clínicamente definida. La terapia continuada con FAME también demostró ser efectiva en demorar el avance hacia EMSP. Sin embargo, para los pacientes con EMSP o EMPP, la terapia con FAME aún no demostró ser beneficiosa.



Se ha demostrado que el inicio temprano de una terapia con FAME (con interferón beta o acetato de glatiramer) demora la conversión de un Síndrome clínicamente aislado (SCA) hacia una EM clínicamente definida.

2.4.4 Objetivos del Manejo de un Brote

Un brote puede ocurrir incluso con FAME; este puede ir de muy leve a significativamente discapacitante y en ocasiones requerir hospitalización y cuidado asistencial¹².

El objetivo del tratamiento, cuando se inicia, es reducir la inflamación a corto plazo y acelerar la recuperación. Muchos episodios mejorarán en forma espontánea independientemente de la terapia (por lo general, con esteroides –vea la sección 2.4.5). Es importante poner en la balanza los beneficios de los esteroides y sus efectos adversos; en promedio, los médicos tratan el 25% de los brotes¹³.

2.4.5 Tratamiento de los Brotes

Terapia con Esteroides: Principios y Eficacia

La terapia con esteroides es eficaz para acortar la duración de un brote, acelerando la recuperación^{14,15}.



La terapia con esteroides es eficaz para acortar la duración de un brote, acelerando la recuperación.

Las preparaciones con esteroides se han utilizado para tratar los brotes de EM durante más de 50 años; las que se utilizan con más frecuencia son la metilprednisolona y la prednisona¹⁴. No obstante, no existe evidencia de que la terapia con esteroides tenga efecto alguno en la evolución de la enfermedad y es importante que la persona con EM comprenda que la recuperación de un brote agudo será el mismo con o sin la administración de esteroides.



No existe evidencia de que la terapia con esteroides tenga efecto alguno en el curso de la enfermedad y es importante que la persona con EM comprenda que la recuperación de un brote agudo será el mismo con o sin la administración de esteroides.

Existe una diversidad considerable entre los neurólogos y entre las directrices nacionales sobre la dosis, la duración y la elección del esteroide. En el Reino Unido, las directrices recomiendan el tratamiento por vía oral con 500 mg de metilprednisolona durante 5 días. Si los pacientes están hospitalizados o si los esteroides orales no son eficaces, se recomienda el tratamiento intravenoso con 1 g de metilprednisolona durante 3-5 días.¹⁶ Ahora, sabemos que el tratamiento oral es tan eficaz como la vía intravenosa.¹⁴

Los regímenes más comúnmente usados son:

- metilprednisolona intravenosa, 500 a 1.000 mg diarios, durante entre 3 y 5 días o
- Alta dosis de metilprednisolona oral, 500 a 2.000 mg diarios, durante entre 3 y 5 días¹⁵.

Colaborar con el paciente es la mejor manera de tomar la decisión de tratar en un proceso de toma de decisiones compartidas (TDC), y se basa en proporcionar la información adecuada y en evaluar el impacto de la recidiva en el sujeto. En un estudio controlado aleatorizado, los pacientes informados sobre las evidencias relacionadas con el uso de esteroides durante la recidiva decidieron tratar menos estos episodios, optaron por tomar más esteroides orales que intravenosos, tuvieron niveles más altos de autonomía percibida y solicitaron menos citas con sus médicos.¹⁷

En ocasiones, los esteroides pueden no administrarse si un paciente tiene neuritis óptica; aunque las características inmunológicas de los pacientes con EM con neuritis óptica son similares a las de aquellos con otros tipos de brotes¹⁸, los efectos de las dosis altas de metilprednisolona no han sido concluyentes entre diferentes estudios. Se han sugerido mejoras de síntomas en la escala analógica visual, pero no en la agudeza visual¹⁹. Asimismo, el ensayo para el tratamiento de la neuritis óptica (Optic Neuritis Treatment Trial), un estudio realizado en 15 centros de EE. UU. para comparar la prednisolona (1 mg/kg/día oral durante 14 días), la metilprednisolona (250 mg IV cada 6 horas durante 3 días) y el placebo, no mostró ningún beneficio de la terapia con esteroides: la mayoría de los pacientes obtuvo una recuperación completa o casi completa un año después del brote^{20,21}.



La terapia habitual para los brotes son las dosis altas de esteroides IV u orales. La selección del esteroide (normalmente metilprednisolona) y la vía de administración varía según el centro de EM.

No existe evidencia sustancial con respecto al momento óptimo para administrar esteroides cuando un paciente está sufriendo un brote. Sin embargo, a menudo se administran relativamente temprano durante un brote. A veces la dosis puede ir reduciéndose de manera progresiva durante unos días.

Algunos pacientes sufren brotes tan discapacitantes que exigen hospitalización y cuidado asistencial¹²; otros pueden ser tratados en su hogar o de forma ambulatoria.

También puede ser necesario ofrecer servicios de rehabilitación y realizar un cambio en la terapia ante los brotes, por ejemplo: cambiar a FAME.²²

Efectos Secundarios de la Terapia con Esteroides

No todos los pacientes sufren efectos secundarios cuando reciben la terapia con esteroides ante un brote. Sin embargo, en un estudio de 55 pacientes que recibieron altas dosis de esteroides, el 53% experimentó efectos secundarios²³.

Los efectos secundarios de la terapia con esteroides incluyen:

- Molestias gastrointestinales y distensión abdominal
- Cambio en los patrones de sueño e insomnio
- Alteraciones en el estado de ánimo, miedo, manía y depresión
- Malestar general
- Sabor metálico en la boca (en particular después de la administración IV)
- Confusión
- Retención de líquidos

Otros efectos menos comunes incluyen:

- Hiperglucemia (nivel alto de azúcar en sangre)
- Acné
- Enrojecimiento transitorio del rostro

- Infecciones urogenitales
- Aumento de la presión arterial
- Edema en los tobillos y aumento de peso
- Infecciones

Pueden producirse efectos a largo plazo en la densidad ósea, pero estos no representan un problema en las terapias a corto plazo²⁴. Los esteroides en dosis altas están contraindicados en algunos pacientes con EM (p. ej., los que tienen diabetes tipo 1, una infección crónica como la TB, hipertensión grave o antecedentes de psicosis o manía). En esos casos, está indicado un tratamiento alternativo para la recidiva.

Aunque el tratamiento con corticoesteroides se usa a menudo para tratar la recidiva, hay relativamente pocos datos sobre la percepción de la eficacia por los pacientes y el valor global de este abordaje. Según una encuesta realizada en 4500 pacientes con EM, aquellos que recibieron tratamiento para las recidivas referían mejores evoluciones que los sometidos a simple observación. No obstante, el 34 % de los casos pensaba que sus síntomas estaban peor después de recibir los corticoesteroides que antes de la recidiva, y que el tratamiento no tuvo ningún efecto sobre ellos o los empeoró.²⁵

Plasmaféresis

Entre otras opciones de tratamiento que no son muy utilizadas, se encuentra la plasmaféresis. Esta técnica, también conocida como intercambio terapéutico de plasma, es un procedimiento que implica separar la sangre, intercambiar el plasma (normalmente, con plasma de donante o una solución de albúmina), y reinfundir al paciente los demás componentes, principalmente los eritrocitos. Suele reservarse para los pacientes que no consiguen una recuperación completa con otros tratamientos. Recientemente, en las directrices actualizadas de la *American Academy of Neurology* se indica que se trata de un procedimiento probablemente eficaz como adyuvante y posiblemente eficaz en las reagudizaciones que no respondan a los corticoesteroides en dosis altas.²⁶

2.4.6 El Papel de la Enfermera Especializada en EM

Los pacientes solo pueden asegurarse de que están recibiendo el tratamiento correcto para su patrón personal de enfermedad si sus recidivas se notifican, registran y valoran puntualmente. Los enfermeros especializados en EM tienen una implicación cada vez mayor en la atención de las recidivas y en el RU se ha creado un servicio de atención a recidivas atendido por ellos. Esta evolución se ha acelerado desde que se ha considerado que los esteroides orales (que pueden ser prescritos por otros profesionales no médicos, como los enfermeros especializados en EM) tienen una eficacia parecida a la metilprednisolona i.v., y su administración implica un elevado cumplimiento entre los pacientes.²⁷ Sin embargo, carecemos de estudios importantes que apoyen o rechacen la función de los EEM en el tratamiento de las recidivas.

Parte de la función del EEM consiste en identificar correctamente la recidiva, evaluarla adecuadamente y aplicar la intervención apropiada.²⁸ Para lograrlo de la manera más eficaz, es necesario que los EEM tengan clara la definición de las recidivas, que no son solo acontecimientos observados sino también un “acontecimiento notificado por el paciente”. Si el paciente refiere que la recidiva es discapacitante y define la manera en que lo es, los enfermeros usarán esta información para diseñar un plan de tratamiento.

Es esencial que los EEM puedan comunicarse eficientemente con el paciente para construir una historia clínica fiable sobre su experiencia con la recidiva.²⁹ Este aspecto es particularmente importante cuando el paciente presenta una disfunción cognitiva o depresión, ya que el EEM tendrá que pasar un tiempo considerable definiendo la historia de los síntomas y manteniendo al paciente centrado en la exploración necesaria. Dada la

ausencia de investigaciones que orienten la labor del personal de enfermería, esta se ha basado en grupos de consenso de expertos para decidir los aspectos prácticos más importantes del tratamiento de la recidiva, como el trabajo de Perrin Ross y cols. (2012), que ofrece un cuestionario para evaluar la recidiva en la esclerosis múltiple (“Assessing Relapse in Multiple Sclerosis (ARMS) Questionnaire”), de prestigio cada vez mayor.¹⁰

Un papel clave de la enfermera en el manejo del brote es educar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos de la terapia con esteroides. La enfermera especializada en EM también debe estar preparada para manejar los efectos adversos en caso de que ocurran. La enfermera especializada en EM tiene un papel importante explicando por qué pueden **no** utilizarse esteroides, aunque el paciente crea que tiene un brote. También deben informar al paciente que el resultado será el mismo reciban esteroides o no. Deben tener en cuenta el impacto psicológico del efecto “puerta giratoria” de la pérdida y el duelo, y la carga socioeconómica de los brotes (véase la sección 5).



Un papel clave de la enfermera en el manejo del brotes es educar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos de la terapia con esteroides.



2.5 Resumen

- El manejo del brote agudo se centra en el inicio de la terapia para resolver los síntomas según se requiera.
- Esto puede incluir el manejo de los síntomas o la terapia con dosis alta de esteroides (IV u oral), en el caso de brotes agudos.



Punto de Aprendizaje Reflexivo:

¿Cómo se aseguraría de que los pacientes que sufren un brote reciban el apoyo adecuado aparte de la terapia con esteroides, incluso aquellos tratados ambulatoriamente?

Las recidivas posteriores actúan como una puerta giratoria aumentando cada vez más el duelo, la pérdida y la ansiedad. ¿Cómo apoyaría usted a un paciente que puede estar sufriendo con estos sentimientos?

3 Prevención de Brotes y Progresión de la Enfermedad: FAME

3.1 Objetivos de Aprendizaje



En esta sección se explorarán los principios de la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y las terapias disponibles serán analizadas en términos de seguridad y tolerabilidad, eficacia y el papel de la enfermera antes y durante la terapia.

Después de la revisión de esta sección, será capaz de:

- Resumir los FAME que se utilizan con más frecuencia en las personas con EM
- Distinguir entre inmunomoduladores e inmunosupresores
- Explicar los riesgos y beneficios de la terapia
- Explorar el papel de la enfermera especializada en EM para reforzar la concordancia/adherencia al tratamiento
- Resumir los efectos adversos de la terapia

3.2 Tipos de FAME: Inmunosupresores e Inmunomoduladores

Tal como se describe en el Módulo 1: Comprensión de la EM, la EM es una enfermedad compleja. Sin embargo, la terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) es ahora la piedra angular del manejo de las personas con EMRR y la inmensa mayoría de los casos recibe una FAME. El interferón β -1a por vía intravenosa y el acetato de glatirámico son las FAME más prescritas. En orden de importancia, las características que más afectan a la selección de cada FAME en opinión de los neurólogos son eficacia, seguridad, tolerabilidad, preferencia del paciente y comodidad.³⁰

La creciente disponibilidad de FAME ha tenido dos efectos importantes. En primer lugar, se ha renovado la importancia de la aparición de una recidiva, tanto antes como después de comenzar el tratamiento de primera línea, por la posibilidad de modificar la dosis del tratamiento. En segundo lugar, ahora es posible el abordaje de tolerancia cero ante las recidivas, lo que ha llevado al concepto de *sin evidencias de actividad de la enfermedad*, o “No Evidence of Disease Activity” (NEDA), que se define como la ausencia de datos que indiquen la presencia de una recaída, la progresión de una discapacidad mantenida o la aparición de una lesión nueva en la RM. La opinión sobre el NEDA es controvertida entre los neurólogos y, por tanto, el grado de tolerancia ante la actividad inflamatoria en curso varía en cada país.

Si bien la mayoría de las personas con EM requerirán tratamiento de los síntomas actuales o emergentes (véase la sección Manejo de los síntomas), la terapia con FAME se utiliza para reducir las tasas de brotes de la EM y la acumulación de discapacidad. Además, la terapia con FAME puede ser útil en algunos pacientes con EMSP (p. ej., IFN β -1b) y EMPP (p. ej., mitoxantrona).



La terapia con FAME se utiliza para reducir las tasas de brotes de la EM y la acumulación de la discapacidad.

La evidencia disponible en la actualidad indica que una intervención temprana, por ejemplo, con interferón beta o acetato de glatiramer en pacientes con SCA puede retrasar el inicio de la EM clínicamente definida^{31,32}.

Las terapias establecidas se administran en forma parenteral y el paciente puede auto-administrárselas (p. ej., interferón beta o acetato de glatiramer) o bien deben ser administradas por los profesionales sanitarios apropiados (p. ej., natalizumab). Otras terapias más nuevas, como fingolimod, son orales.

Los primeros FAME incluían inmunosupresores que reducían la actividad del sistema inmune y, por lo tanto, se reducían los efectos autoinmunes subyacentes en la patogenia de la EM. Sin embargo, esta terapia también reduce la capacidad del sistema inmune de reaccionar frente a antígenos externos. Esto puede llevar a un mayor riesgo de infecciones y, potencialmente, de tumores malignos³³.



Los inmunosupresores reducen la actividad del sistema inmune y, por lo tanto, reducen los efectos autoinmunes subyacentes en la patogenia de la EM.

Si bien algunas terapias con inmunosupresores continúan siendo evaluadas para la EM y la mitoxantrona (sección 3.9) tiene efectos inmunosupresores, ha habido un mayor interés en los inmunomoduladores como FAME. Los inmunomoduladores actúan suprimiendo etapas específicas de la respuesta autoinmune y, en teoría, permiten que el sistema inmune siga funcionando contra los antígenos externos.



Los inmunomoduladores actúan suprimiendo etapas específicas de la respuesta autoinmune y permiten que el sistema inmune funcione contra los antígenos externos.

Las terapias con inmunomoduladores aprobadas en la actualidad incluyen el interferón beta, el acetato de glatiramer.

Otro concepto importante es el de la reversibilidad del efecto de las FAME. Muchos inmunomoduladores solo tienen actividad mientras el fármaco está presente en el cuerpo (p. ej., fingolimod); esto significa que una vez que la FAME se interrumpe y los niveles caen por debajo del nivel en que tiene alguna actividad, los efectos en el sistema inmune se pierden. En cambio, la terapia que tiene un efecto irreversible (p. ej., terapia inmunosupresora que inhibe la síntesis de linfocitos) requiere no solo que las concentraciones del fármaco caigan por debajo de los niveles terapéuticos, sino también que el sistema inmune se restablezca (en el ejemplo, a través de la producción de linfocitos nuevos) (Figura 1).

Modelo hipotético: Reversibilidad de los FAME y efecto en la recuperación del sistema inmunitario

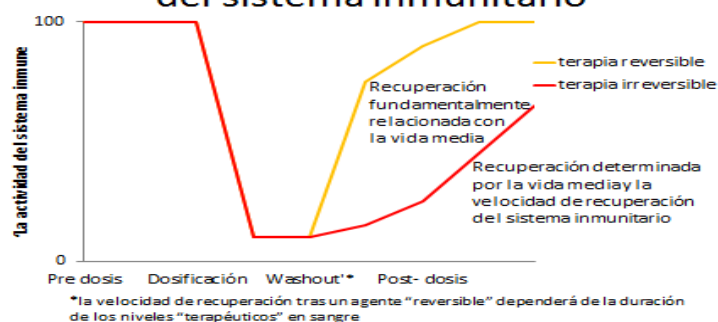


Figura 1: Modelo hipotético de recuperación del sistema inmune: la importancia de la reversibilidad

Para los FAME que son irreversibles no solo es necesario esperar a que los niveles sean "subterapéuticos", sino también a que ocurra la reconstitución natural del sistema inmune (p. ej., producción de nuevas células del sistema inmune). Para los FAME reversibles, los efectos se pierden cuando el fármaco se elimina (Figura 1). En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones cuando se cambia a, o de, los FAME actualmente aprobados (según el etiquetado de EMA); las compañías farmacéuticas correspondientes pueden proporcionar más información y recomendaciones. Además, cada centro puede tener sus propios protocolos de tratamiento. Esto puede tener implicaciones para las recomendaciones que se realizan cuando los pacientes cambian de FAME.

Producto	Cambio "a"	Cambio "de"	Referencia
Interferón beta	Ninguna recomendación específica	No hay un protocolo específico y no se considera necesario un descanso de los medicamentos cuando se cambia a otro agente, a menos que haya efectos adversos que pudieran empeorar al comenzar una nueva terapia (p. ej., neutropenia).	SmPC para Gilenya y Tysabri ^{34,35} Comunicación personal: Biogen Idec UK
Acetato de glatiramer	Ninguna recomendación específica	No hay un protocolo específico y no se considera necesario un descanso de los medicamentos cuando se cambia a otro agente, a menos que haya efectos adversos que pudieran empeorar al comenzar una nueva terapia (p. ej., neutropenia).	
Fingolimod	Los pacientes pueden cambiar directamente desde IFN α o GA si no hay signos de anormalidades relevantes relacionadas con el tratamiento (p. ej., neutropenia). Debido a la vida útil prolongada del natalizumab y el riesgo de efectos inmunitarios concomitantes durante un máximo de 2 a 3 meses después de la discontinuación de natalizumab, se debe tener cuidado al pasar a los	Al discontinuar el fingolimod, se necesita un intervalo de 2 meses sin terapia antes de comenzar con otras terapias. El recuento de linfocitos regresa al rango normal de 1 a 2 meses después de interrumpir la terapia.	SmPC ³⁴

	pacientes de natalizumab a otro fármaco. Se debe tener cuidado al cambiar desde medicamentos inmunosupresores para evitar los efectos inmunosupresores aditivos.		
Natalizumab	Los pacientes pueden pasar desde IFN β o GA, siempre que no haya signos de anormalidades relacionadas con el tratamiento (p. ej., neutropenia). Confirme que no haya inmunosupresión en pacientes que han recibido inmunosupresores con efecto prolongado (p. ej., mitoxantrona, azatioprina).	La duración del efecto (p. ej., aumento de recuento de linfocitos en sangre) persiste durante 12 semanas después de la última dosis. Si bien el uso combinado de natalizumab con IFN β y GA no generó ninguna inquietud de seguridad, el uso de inmunosupresores durante este "lavado" debe considerarse cuidadosamente debido al riesgo de efectos acumulativos.	SmPC ³⁵

Tabla 1: Protocolos sugeridos para cambiar de y a los FAME aprobados (según las indicaciones de la EMA, a menos que se indique lo contrario; cada centro puede realizar sus propias recomendaciones)

La utilización de los recursos sanitarios se reduce en una cuantía parecida en los pacientes con EM activa que cambian a fingolimod o a natalizumab desde otras FAME. De los pacientes que cambian a fingolimod, el 68 % no tuvo recidivas en comparación con el 69 % de los que cambiaron a natalizumab. En ambas cohortes se registraron tasas de hospitalizaciones y de uso de corticoesteroides parecidas, que se redujeron significativamente respecto al año anterior al cambio ($p < 0,01$).³⁶

3.3 Mecanismos de Acción de la Terapia con FAME

Comprender el mecanismo de acción de las FAME, ayuda a comprender también sus posibles efectos. Las terapias aprobadas para la EM tienen diferentes modos de acción (resumidos en la Tabla 2).

Terapia	Inmunomodulador o inmunosupresor	Mecanismo de acción propuesto
Interferón beta (1a y 1b) (figura 2)	Inmunomodulador	Interferón tipo I con características antivirales y antiinflamatorias. Inhibe la activación de linfocitos T y reduce la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para las células inflamatorias ³⁷ .
Acetato de glatiramer	Inmunomodulador	Induce un cambio fenotípico en los linfocitos T colaboradores de Th1 a una predominancia del fenotipo Th2. Altera las señales a través del receptor de la célula T ³⁸ .
Fingolimod (figura 3)	Inmunomodulador	Inhibe la migración de células inmunes al interactuar con los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P). El S1P se une

		<p>a los receptores de S1P en los linfocitos, induciéndoles a salir de los ganglios linfáticos y entrar en la circulación³⁹. S1P también regula diversas funciones celulares como la supervivencia y la proliferación⁴⁰.</p> <p>Fingolimod actúa como un antagonista del receptor de S1P, lo que previene la unión de S1P y que los linfocitos migren de los ganglios linfáticos. Estos linfocitos aún pueden reaccionar frente a una infección sistémica⁴¹⁻⁴⁴.</p>
Natalizumab	Inmunomodulador	<p>Un anticuerpo monoclonal anti-integrina $\alpha_4\beta_1$, una proteína que se halla en la superficie de los linfocitos. Las integrinas $\alpha_4\beta_1$ interactúan con la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (MACV-1), lo que permite la adhesión de linfocitos al endotelio vascular.</p> <p>El natalizumab previene la migración de los linfocitos inflamatorios a través de la barrera hematoencefálica hacia el SNC⁴⁵.</p>
Mitoxantrona	Inmunosupresor	<p>Inhibe la división celular de linfocitos T y macrófagos, lo cual bloquea la multiplicación de estas células. Reduce las citocinas proinflamatorias Th1 y limita la presentación del antígeno⁴⁶.</p>
Teriflunomida	Inmunomodulador	<p>Inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato. Efecto citostático en linfocitos T y B en proliferación. Reduce la producción de citocinas. Interfiere con la interacción entre linfocitos T y células presentadoras de antígeno (CPA)⁴⁷</p>
Alemtuzumab	Inmunosupresor	<p>Es el anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52 expresado en la superficie celular de linfocitos T y B, monocitos, macrófagos y eosinófilos, pero no células madre. Elimina las células que poseen dicho antígeno, lo que lleva a la eliminación rápida de linfocitos T de la sangre, médula ósea y órganos. Por lo tanto, la unión a CD52 elimina todas las células diana y ocasiona una inmunosupresión de mayor duración⁴⁸.</p>
BG 12		<p>El mecanismo de acción exacto aún no está claro. Los experimentos in vitro indican lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Cambio de la respuesta de los linfocitos T colaboradores de fenotipo Th1 a Th2⁴⁹ · Modulación de estrés oxidativo⁵⁰⁻⁵² · Inhibición de la acumulación de leucocitos en sangre⁵³ <p>Estos datos sugieren que el BG-12 podría tener un efecto dual: neuroprotector y antiinflamatorio.</p>

Tabla 2: Mecanismo de acción de los FAME aprobados

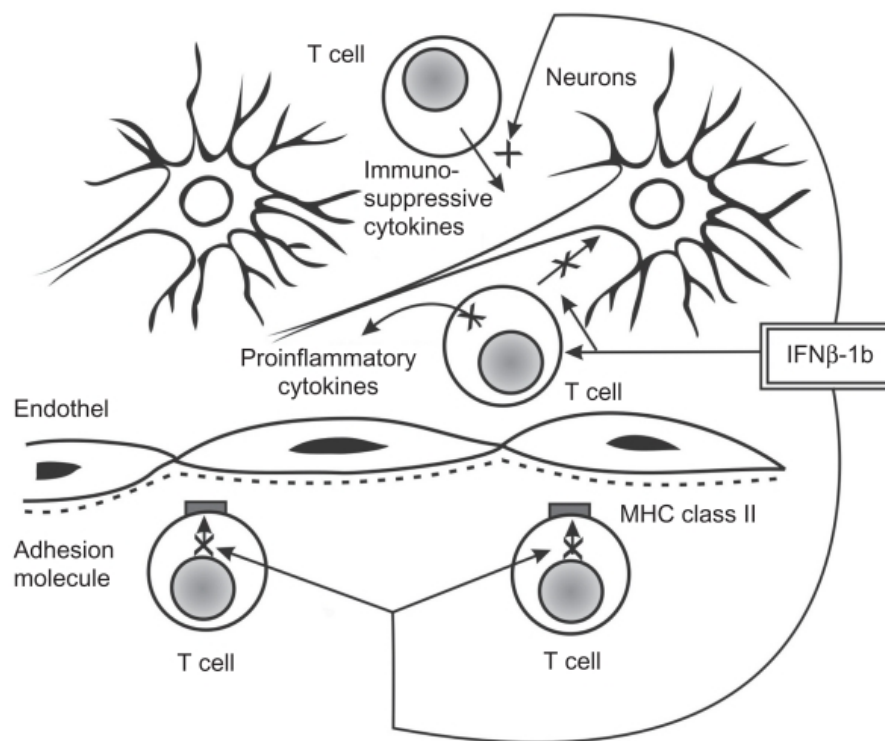


Figura 2 – Mecanismo de acción del interferón beta-1b.

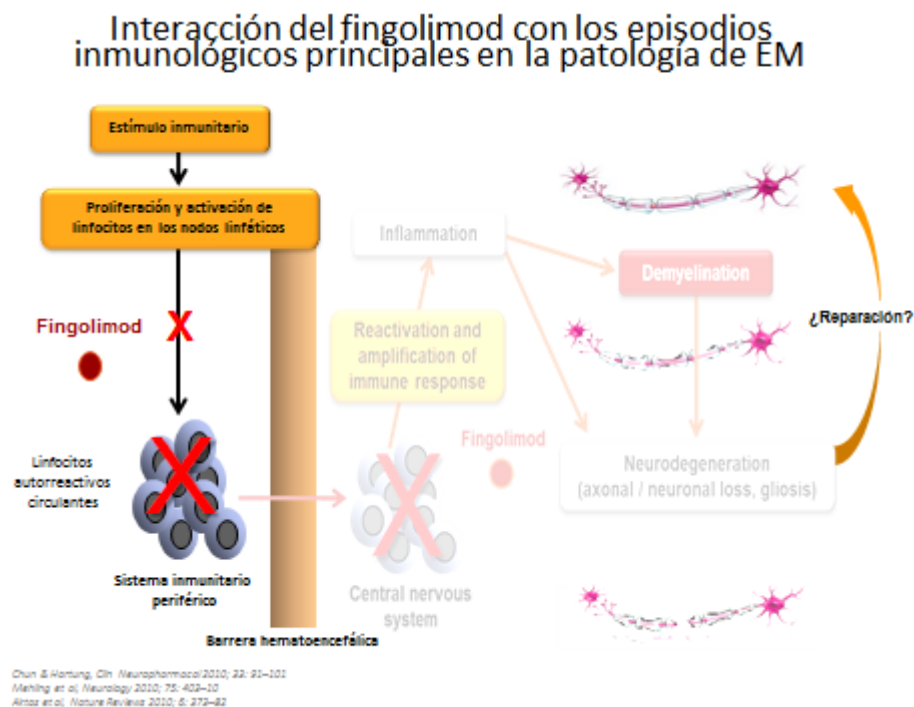


Figura 3 – Interacción del fingolimod con los aspectos inmunológicos fundamentales de la fisiopatología de EM



¿Cómo y cuándo le explicaría los riesgos y los beneficios de los FAME a alguien que va a tomar una decisión con respecto al tratamiento?

Intento explicar los beneficios y riesgos de los FAME en el momento en que la persona con EM puede atender y absorber información, no está cansada y alguien le acompaña.

Para respaldar la información brindada, normalmente describo el mecanismo de acción utilizando, por ejemplo, una herramienta proporcionada por la empresa que fabrica ese fármaco en particular. La mayoría de las empresas cuentan con estas herramientas y el enfermero puede usarlas de la forma que le parezca más atractiva.

También pruebo y proporciono a la persona con EM material e información por escrito que respalde cualquier conversación que hayamos tenido acerca de sus FAME para que pueda llevarse. Este material también debería contener información sobre la manipulación del fármaco, la vía y frecuencia de administración, los posibles episodios adversos del tratamiento y cómo monitorizarlos. La empresa normalmente proporciona folletos, y estos pueden brindarse al paciente.

- ¿De qué forma comprobaría la comprensión de la explicación y su capacidad para tomar una decisión compartida correcta con respecto al tratamiento?

Los enfermeros especializados en EM deben asegurarse de que la persona con EM comprenda la información proporcionada y sea totalmente consciente de los posibles episodios adversos y qué hacer en caso de que aparezcan dichos episodios. La velocidad y el momento en el que se brinda la información son muy importantes; intente no abrumar a la persona con demasiada información, ya que esto afectará cuánto es capaz de procesar y comprender. El enfermero puede corroborar que la persona comprendió todo al pedirle al paciente que repita la información proporcionada. El enfermero especializado en EM también puede confirmar la comprensión en una cita de seguimiento. De esta forma, la persona con EM puede leer los folletos, digerir la información y tomar una decisión informada acerca de su tratamiento.

También se están investigando terapias experimentales con mecanismos de acción novedosos.

terapias experimentales

Terapia	Mecanismo de acción propuesto
Daclizumab	<p>Bloquea el dominio de enlace a IL-2 de la cadena alfa (CD25) del receptor de IL-2.</p> <p>El receptor IL-2 está involucrado en la activación de linfocitos T.</p>
Laquinimod	<p>Posiblemente modula el equilibrio de los linfocitos T cooperadores Th1 y Th2, y la inducción del “transforming growth factor b” (TGF-b).</p> <p>Puede ocasionar una regulación a la baja del complejo mayor de histocompatibilidad II, de las quimiocinas de linfocitos T en las células mononucleadas de sangre periférica y una reducción de respuestas de tipo TH17.</p> <p>Reducción de monocitos periféricos⁵⁴</p>
Rituximab	<p>Anticuerpo monoclonal que actúa sobre las células que presentan CD20 eliminándolas selectivamente; CD20 es un antígeno presente en los linfocitos pre-B y en los linfocitos B maduros, pero no en las células plasmáticas productoras de anticuerpos ni en las células madre de la médula ósea.</p> <p>Reduce los linfocitos B circulantes⁴⁸</p>
Siponimod	<p>Modulador selectivo, oral, del receptor esfingosina 1-fosfato (S1P) subtipos 1 y 5 (S1P1, modulador 5R) con una semivida corta que conduce a un lavado relativamente rápido (6 días). La semivida corta facilita la rápida recuperación del recuento de linfocitos plasmáticos tras la interrupción del tratamiento.</p>
Ocrelizumab	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado y recombinante dirigido contra el antígeno de superficie celular CD20 de células B. Se ha demostrado que aumenta la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, conduciendo a una reducción de la citotoxicidad dependiente del complemento, similar a lo que ocurre con rituximab.</p>
Ofatumumab	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) tipo I dirigido contra un epítipo nuevo de la molécula CD20 en linfocitos B. Se cree que media en la lisis de las células B mediante citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Se dirige a un epítipo de la molécula CD20, distinto del que persigue rituximab, uniendo bucles extracelulares grandes y pequeños del antígeno de superficie CD20.</p>

Mensaje emergente del hipervínculo: Tabla 2s: FAME experimentales para EM

3.4 El Papel de la Enfermera Especializada en EM en el Apoyo a los Pacientes que toman FAME: General Conceptos

3.4.1 Papel de la Enfermera Especializada en EM en el Mantenimiento de la Adherencia al Tratamiento

Los pacientes que no siguen las terapias con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) según la prescripción pueden poner en peligro su salud futura y aumentar el riesgo de brotes, lo que puede potencialmente conducir a discapacidad y a necesidades sanitarias adicionales a largo plazo. Un estudio reciente revela que aproximadamente la mitad de los pacientes con EM interrumpieron el tratamiento con FAME en los dos años posteriores al inicio de la medicación⁵⁵. Además, un estudio prospectivo del año 2010 que utilizó métodos objetivos para medir la adherencia al tratamiento, reveló que aproximadamente la quinta parte de los pacientes con EM pierden más del 20% de sus dosis programadas⁵⁶. Las razones asociadas a esto incluyen la evolución impredecible de la enfermedad, la discapacidad física, los sentimientos de desesperanza y el deterioro cognitivo, además del hecho de que los FAME no producen resultados inmediatos.

Últimamente se ha producido un cambio desde una visión paternalista, que exigía el cumplimiento del plan de prescripciones por parte del paciente, a la colaboración con el paciente, el cual necesita información para tomar una decisión con conocimiento de causa acerca de si iniciar o no un tratamiento (concepto de concordancia). La concordancia es el mutuo acuerdo entre el profesional sanitario y el paciente con respecto a un plan de tratamiento, e implica que el paciente colabora de manera activa y voluntaria con el médico, asumiendo la responsabilidad de sus propios cuidados médicos. Un paciente bien informado puede entender los riesgos y los beneficios que pueden entrar o no en conflicto con sus creencias y actitudes.

La concordancia/adherencia a la terapia con FAME es un problema que debe tenerse en cuenta desde el momento del diagnóstico y a lo largo del curso de la enfermedad. Además, es esencial que los pacientes que realizan la terapia oral no subestimen por esto la enfermedad y la terapia. La persona con EM debe conocer la importancia de la concordancia/adherencia a la terapia y la necesidad de tomar su diagnóstico y los FAME “en serio”.



La persona con EM tiene que ser capaz de entender y reconocer la importancia del cumplimiento terapéutico de los tratamientos prescritos y la importancia de los efectos beneficiosos que estos aportan.

Es, pues, importante que la enfermera especializada en EM esté preparada para explicar en qué consisten los FAME; esto puede incluir explicar el mecanismo de acción o los efectos adversos (véase las secciones siguientes).

La primera fase en el mantenimiento de la concordancia consiste en proporcionar información. Un estudio revela que menos del 50% de los pacientes estaban satisfechos con la información que les proporcionaron acerca de los efectos secundarios y del manejo de sus medicamentos⁵⁷. Antes de que un paciente inicie un tratamiento con FAME, los profesionales sanitarios deben educar al paciente y a su familia acerca de la evolución de la enfermedad. La educación debe enfatizar los objetivos de ralentizar la progresión de la discapacidad y reducir la frecuencia de los brotes y los signos de enfermedad que aparecen en las imágenes por resonancia magnética. Con una buena comprensión de la enfermedad, el paciente está mejor capacitado para tomar decisiones y, posiblemente, tenga expectativas más realistas sobre la terapia.

La decisión de empezar con los FAME debe incluir un diálogo acerca de las opciones de tratamiento aprobadas, las vías y las frecuencias de administración, y los posibles efectos secundarios. Proporcionar una educación exhaustiva al paciente y a sus familiares es fundamental en esta etapa para establecer expectativas realistas y abordar estrategias de manejo eficaces⁵⁸.

Educar a los pacientes con EM es una estrategia de las enfermeras especializadas en EM para promover la concordancia a través de la transmisión de información comprensible, explicando cómo se administran los medicamentos y los beneficios y posibles efectos secundarios de los tratamientos. Muchos pacientes con enfermedades crónicas tienen algunas dudas acerca de la medicación y este comportamiento incluso puede acentuarse cuando los beneficios no son muy claros o son a largo plazo y no hay efectos inmediatos⁵⁹. Los FAME se prescriben a pacientes con EM generalmente cuando están en fases de remisión y posiblemente asintomáticos. Es importante dejar claro que el modo de acción es reducir los brotes, que no hay beneficios inmediatos y que éste solo podrá ser demostrado al comprobar una reducción de las tasas de brotes. Si los pacientes no entienden bien este punto, pueden formarse expectativas poco realistas acerca del tratamiento y encontrar dificultades a la hora de afrontar los efectos secundarios y, en consecuencia, podrían interrumpir el tratamiento.

Munschauer y Weinstock-Guttman⁶⁰ sugieren que la utilización del modelo transteórico del cambio puede contribuir al uso continuado de los FAME. El modelo se basa en la idea de que las actitudes y creencias de una persona son dinámicas, y en que la concordancia con el tratamiento puede cambiar en cualquier etapa (figura 4). La enfermera especializada en EM pueden intervenir en cualquiera de las siguientes etapas para proporcionar información individual adaptada a la actitud del paciente:

- ***Etapas precontemplativa:*** La enfermera especializada en EM proporciona información al paciente para que entienda la enfermedad, animándole a expresar cualquier barrera personal o educativa hacia el tratamiento.
- ***Etapas contemplativa:*** Durante esta etapa, la enfermera proporciona información al paciente para que sea capaz de describir el proceso de los FAME, así como el posible perfil de beneficios y efectos secundarios.
- ***Etapas de preparación:*** La enfermera puede evaluar las necesidades educativas del paciente y programar sesiones de aprendizaje individuales para proporcionarle un refuerzo educativo
- ***Etapas de acción:*** La enfermera tendrá que supervisar al paciente en intervalos mensuales regulares (o de manera más frecuente si es necesario) durante los 3–6 primeros meses, para analizar cómo el paciente se está adaptando al tratamiento, monitorizar los efectos secundarios y evaluar la técnica de inyección.
- ***Etapas de mantenimiento:*** Se considera que el paciente cumple con el tratamiento con consultas de seguimiento periódicas regulares cada 3–6 meses. En esta etapa, la enfermera puede evaluar cualquier problema que el paciente esté experimentando que, en caso de no controlarse, puede llevar al paciente a interrumpir la terapia.



Figura 4 – Modelo transteórico del cambio que puede ayudar al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente⁶⁰

En algunos momentos, los pacientes pueden desanimarse con el tratamiento con FAME por diferentes razones, como las reacciones cutáneas locales o los síndromes pseudogripales recurrentes. Es importante que, en estos momentos, la enfermera especializada en EM les ofrezca apoyo y les anime a continuar con el tratamiento. Este apoyo orientado será beneficioso para los pacientes con poca confianza en su capacidad. Se les puede recomendar que lleven un diario para hablar de él en cada consulta. Destacar cualquier problema o efecto secundario desagradable puede producir un sentimiento de compromiso y control. Al sentir que controlan la medicación, los pacientes con EM tendrán más autonomía y esto contribuirá a lograr la concordancia con el tratamiento.

La enfermera especializada en EM tiene un papel importante en apoyar a las personas con EM para que tomen sus FAME según se les recetó. Esto puede incluir entrenarlos para aplicarse ellos mismos las inyecciones y ofrecerles recomendaciones proactivamente y asistencia si ocurren efectos adversos. Las enfermeras especializadas en EM pueden dedicar tiempo a reunirse con los pacientes para enseñarles a auto-administrarse las inyecciones subcutáneas o intramusculares. Un estudio sugiere que las enfermeras especializadas en EM deberían emplear hasta cinco horas en enseñar a cada paciente las técnicas de auto-inyección y los métodos de manejo de los efectos secundarios, ya sea en sus casas o en un entorno clínico⁶¹. Esto brinda la oportunidad al paciente de familiarizarse con los procedimientos en un ambiente relajado y de practicar la técnica. Además, de esta forma la enfermera puede observar si el paciente muestra problemas cognitivos o de destreza que puedan suponer un problema para la concordancia con la terapia y el auto-manejo. Las enfermeras especializadas en EM también tienen un papel importante para que los pacientes se muestren concordantes / adherentes y sigan tomando la medicación prescrita, ya sea oral o parenteral, a través de estrategias de seguimiento establecidas.

En una auditoría reciente realizada en el RU e Irlanda sobre el cumplimiento de los pacientes de las inyecciones subcutáneas de interferón beta-1a utilizando el dispositivo de inyección RebiSmart® se demostró que la media del cumplimiento a lo largo de 24 meses fue del 95 %. Este elevado cumplimiento puede atribuirse en parte al apoyo de expertos que recibían los pacientes, complementado por el contacto periódico y sistemático del programa de apoyo a los pacientes MySupport⁶² (un programa patrocinado por la industria farmacéutica que proporciona apoyo a los pacientes con EM a los que se prescribe IFN β -1a por vía s.c.), y en parte a la automotivación de los pacientes que continuaban con el tratamiento después de 2 años o más.⁶³ Un programa de apoyo personalizado, en el que se utiliza el apoyo de enfermería de persona a persona y otros materiales de apoyo, puede aumentar la probabilidad de que los pacientes con EM continúen en tratamiento.



¿Qué métodos serían adecuados para promover la concordancia con el tratamiento?

Un punto de partida simple para fomentar el cumplimiento es educar a las personas con EM acerca de la necesidad del tratamiento y establecer expectativas realistas. El asesoramiento adecuado antes de iniciar la terapia puede evitar problemas con el cumplimiento en el futuro.

Las personas con EM deberían obtener información acerca de que los agentes disponibles disminuyen la incidencia de las recaídas y que a pesar de que no curan la EM, pueden ayudar a mantener la función y la calidad de vida al reducir las recaídas y retrasar la progresión.

Además, las personas con EM que se encuentran en estado de remisión deben comprender que a pesar de que es posible que no estén experimentando recaídas o síntomas de progresión, la enfermedad puede encontrarse activa a nivel subclínico y que por lo tanto, la continuación de la terapia es necesaria para reducir la carga de la enfermedad.

La educación acerca de las técnicas de inyección y sobre qué puede esperarse razonablemente de la terapia, y de la EM misma, es una estrategia clave para mantener un cumplimiento exitoso del tratamiento y debería ser un proceso constante.

Además, el valor del régimen y la importancia del cumplimiento deben reforzarse de forma repetida. Involucrar a la familia y los amigos para que apoyen a la persona con EM también es una estrategia importante.

Al fomentar el cumplimiento del tratamiento, el enfermero debe tener en cuenta lo siguiente:

- Las dos principales razones por las que las personas con EM dejan el tratamiento son los episodios adversos y la falta de eficacia. Los episodios adversos hacen que las personas dejen el tratamiento antes que la falta de eficacia. No se ha encontrado ningún marcador fiable o específico para determinar si el tratamiento con FAME funciona de forma óptima para una persona con EM.
- Algunas personas asumen que su tratamiento no está funcionando cuando los síntomas actuales no se aplacan con las inyecciones regulares con FAME o cuando experimentan nuevos síntomas. La falta de eficacia percibida puede ser un resultado de expectativas de tratamiento poco realistas.

3.4.2 Papel de la Enfermera Especializada en EM en la Ayuda Para el Manejo de los Efectos Secundarios del Tratamiento

Los efectos secundarios de la medicación para la EM pueden influir en la concordancia en los regímenes de tratamiento prescrito cuando los pacientes no son conscientes de los posibles efectos secundarios y no saben cómo enfrentarse a ellos. Las enfermeras están en una posición fundamental para educar a los pacientes acerca de los posibles efectos secundarios y para prevenirlos o minimizarlos. A menudo, los pacientes son reacios a iniciar un tratamiento con FAME debido al miedo de que los posibles efectos secundarios puedan afectar su vida cotidiana. Tranquilizar a los pacientes explicándoles las numerosas formas de manejar los efectos secundarios constituye el primer paso para iniciar el tratamiento.

Las enfermeras especializadas en EM deben asegurarse de que la persona con EM sea totalmente consciente de los posibles efectos secundarios de los medicamentos y, además, tienen que saber qué hacer en caso de que aparezcan dichos efectos. Los efectos secundarios asociados al tratamiento con IFN β más habituales son las reacciones en el lugar de la inyección y los síntomas pseudogripales. Otros efectos secundarios menos habituales

son los trastornos sanguíneos, depresión, hipertensión, náuseas y vómitos, aumento de enzimas hepáticas, reacciones cutáneas y espasticidad. En raras ocasiones aparecen otros efectos secundarios y, debido a la variación existente entre los diferentes FAME, es recomendable comprobar siempre la información de prescripción de cada medicamento.

Los efectos secundarios asociados al acetato de glatiramer más comunes son el dolor y la reacción cutánea en el lugar de la inyección, y lo que se conoce como el “síndrome postinyección”, que consiste en dolor en el pecho, palpitaciones y ansiedad. Otros efectos son el enrojecimiento, la constricción de la garganta y la urticaria. Estos síntomas normalmente son temporales y no necesitan un tratamiento específico^{64,65}. Es importante que la enfermera eduque a los pacientes y a las personas que conocen bien la situación sobre esta posible reacción. Deben intentar relajarse, respirar hondo y esperar a que termine, normalmente en unos 15 minutos. Tampoco hay necesidad de saltarse futuras inyecciones, ya que estas reacciones tienden a ocurrir de manera aleatoria y no es probable que aparezcan con la siguiente inyección.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con fingolimod incluyen cefalea, gripe, diarrea, lumbalgia, elevación de las transaminasas hepáticas y tos. Las notificadas con teriflunomida incluyen elevación de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas y parestesias, y con dimetil fumarato son sofocos, dolor abdominal, diarrea y náuseas.

3.4.2.1 Reacciones en el Lugar de la Inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen enrojecimiento, hinchazón, hematoma, escozor y dolor. Una causa habitual de estas reacciones es no utilizar una aguja seca para la inyección. Incluso si una pequeña parte de la medicación gotea por fuera de la punta de la aguja, puede resultar muy irritante para la piel cuando penetra la aguja. La introducción de los métodos de autoinyección ha facilitado la aplicación de inyecciones subcutáneas y ha mejorado el nivel de satisfacción del paciente⁵⁵. No obstante, es necesario instruir a los pacientes acerca de las técnicas de inyección adecuadas y las estrategias para minimizar las reacciones en el lugar de la inyección. Las estrategias como rotar rutinariamente el lugar en el que se realiza la inyección, dejar que la medicación alcance la temperatura ambiente y calentar el lugar de la inyección antes de introducir la aguja son técnicas eficaces para reducir o evitar las reacciones en el lugar de la inyección^{64,65}. También es posible utilizar anestesia local para prevenir el dolor en el lugar de la inyección⁶⁷.

3.4.2.2 Manejo del Dolor y de las Reacciones Cutáneas

El dolor, en forma de sensibilidad al tacto, puede presentarse inmediatamente después de la inyección o entre las 24 y 48 horas posteriores. Se ha informado la aparición de dolores musculares tras las inyecciones de IFN β -1a y 1b. El acetato de glatiramer y el IFN β pueden producir en ocasiones una sensación temporal de escozor que raramente causa el abandono del tratamiento. El acetato de glatiramer puede causar enrojecimiento, picor o inflamación localizadas. Algunas personas han informado acerca de la aparición de puntos duros dolorosos bajo la piel, pero normalmente son leves y disminuyen con el tiempo. Existen diferentes intervenciones posibles para el manejo de estos efectos secundarios por parte de la enfermera especializada en EM. La enfermera especializado en EM debe realizar las siguientes recomendaciones a la persona con EM:

1. Asegurarse de estar usando una técnica de inyección adecuada
2. Rotar los lugares de las inyecciones y no repetir un mismo lugar al menos durante siete días (figura 5)
3. Aplicar hielo antes y después de la inyección, pero no inyectar la solución fría, sino que hay que esperar a que adquiera la temperatura ambiente
4. Masajear suavemente el lugar de la inyección para dispersar la solución, pero no frotar
5. Introducir las inyecciones únicamente en tejidos sanos y, después de un par de horas, comprobar si hay enrojecimiento, sensibilidad al tacto o hinchazón

6. Utilizar adaptadores de vial si están disponibles
7. Evitar la exposición del lugar de la inyección a luz solar o luz UV excesivas
8. Utilizar paracetamol o ibuprofeno si el médico lo permite

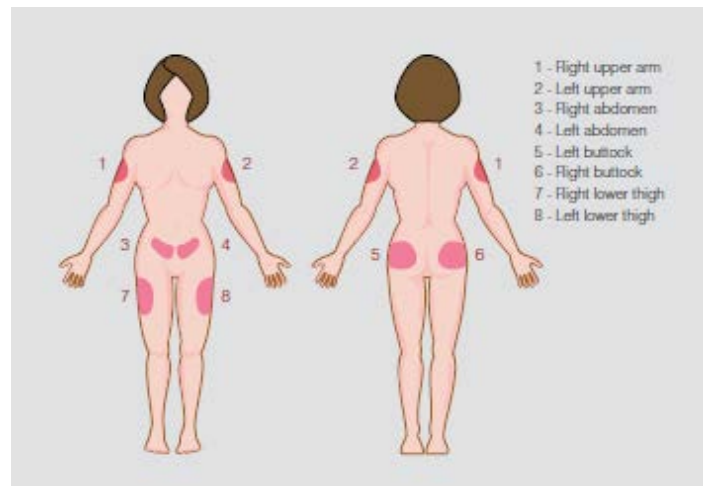


Figura 5 – Lugares de inyección

La necrosis del lugar de la inyección (la ruptura del tejido cutáneo) es una reacción cutánea poco frecuente, pero si no se trata puede dar lugar a complicaciones como la infección o la pérdida del tejido. Si esto ocurre, la enfermera especializada en EM debe organizar un hemograma completo para determinar si la cantidad de glóbulos blancos es lo suficientemente alta como para que se produzca la autólisis. Los tratamientos tópicos necesarios deben iniciarse en función del recuento de glóbulos blancos, el estadio de la herida y la presencia o ausencia de infección, y pueden hacer falta antibióticos si existe infección. Si estas intervenciones fracasan y la necrosis del lugar de la inyección continúa siendo un problema, puede ser necesario interrumpir o cambiar el tratamiento.



¿Cuáles pueden ser las necesidades educativas de una persona con EM que está aprendiendo a auto-inyectarse, es decir, las técnicas de administración que debe adoptar, las estrategias para minimizar la infección, la rotación del lugar, etc.?

El cumplimiento de las terapias con FAME inyectables es un problema que debe solucionarse desde el momento del diagnóstico y a lo largo del curso de la enfermedad. Cuando se pide a las personas con EM que se coloquen las inyecciones por sí mismas, las reacciones comunes incluyen miedo, elusión, ansiedad, reacciones autonómicas y disgusto. Algunas personas con EM evitan colocarse las inyecciones a sí mismas al confiar en que los familiares les administren las inyecciones. Depender de otra persona para que coloque las inyecciones puede ser una barrera para el cumplimiento, ya que afecta la independencia de la persona e incrementa la probabilidad de omitir inyecciones si el familiar designado no está disponible.

Siempre intento proporcionar información escrita o un DVD que contenga información acerca de las técnicas para aplicar inyecciones, la rotación de los lugares de las inyecciones y los problemas cutáneos que pueden producirse y cómo tratarlos. También es importante tener en cuenta que la disponibilidad para aprender tiene que ver con la cognición y el procesamiento de información.

- ¿Cómo debe transmitir el enfermero esa información?

Enseñar a la persona con EM a aplicarse ella misma las inyecciones se basa en enfoques individuales y no estructurados. Es importante probar y escoger el estilo de aprendizaje adecuado para esa persona y tener una relación de afecto con la persona con EM. Si la persona con EM se siente motivada, interesada y está familiarizada con el material con anticipación, este es un buen punto de partida.

Si fuera posible, vaya a la casa de la persona; este es un entorno seguro para la persona con EM. Además, no existen distracciones de otras tareas que es posible que deba realizar. Además, no habrá falta de tiempo ni inquietudes. Intente y haga que la pareja de la persona esté presente, ya que dos personas escuchan y ven mejor que sólo una.

Intente y esté presente durante al menos las dos primeras administraciones de las inyecciones. Después, pregunte a la persona con EM si se siente cómoda administrándose las inyecciones sola. Programe una consulta telefónica para esa misma semana y 2, 4 y 6 semanas después.

3.4.2.3 Manejo del Síndrome Pseudogripal

Los síntomas pseudogripales aparecen en muchas personas, entre 2 y 6 horas después de la inyección. Estos síntomas incluyen mialgia, cefalea, náuseas, frío, fatiga y fiebre. Normalmente, los síntomas desaparecen durante las 24 horas siguientes, pero en ocasiones pueden durar entre tres y seis meses. Puede resultar de ayuda establecer un programa de ajuste gradual de dosis al iniciar el tratamiento si aparecen estos síntomas. Muchos pacientes descubren que, si comienzan con una dosis baja y la van aumentando lentamente, pueden regular los efectos secundarios y, con frecuencia, los síntomas pseudogripales desaparecen⁶⁸. Se puede analizar con el médico la posibilidad de utilizar analgésicos y, si se utilizan, el momento en el que se consumen puede ajustarse de manera que sus efectos aparezcan en el momento de la inyección. Además, se puede programar el momento de la inyección de manera que los efectos secundarios aparezcan durante las horas de sueño. Si estas medidas no funcionan, es posible que sea necesario que el médico reduzca la dosis de FAME durante 3 o 4 semanas antes de volver a aumentarla gradualmente según la tolerancia, o puede hacer falta un tratamiento analgésico más fuerte, empezando con prednisona.

3.4.3 Barreras para la Concordancia y Estrategias para Superarlas

Una amplia gama de factores influye en la capacidad del paciente para cumplir con la terapia. Tener acceso a los profesionales sanitarios y estar comunicado con ellos son elementos clave en el mantenimiento de la concordancia. Es importante que la enfermera especializada en EM pueda no solo evaluar al paciente según los signos y síntomas “clínicos” de la EM, sino también involucrarse con las necesidades y aspectos psicológicos del paciente. Solo a través de una buena comprensión de las barreras y preocupaciones individuales de cada paciente es posible llevar a cabo estrategias efectivas para la concordancia con la terapia (Tabla 3).⁶⁹

Barrera	Estrategia
Expectativas poco realistas	<ul style="list-style-type: none"> • Reconocer que todavía pueden aparecer recaídas • Destacar que las recaídas pueden ser más graves o frecuentes en ausencia de tratamiento • Hacer hincapié en que el tratamiento puede contribuir a mantener las funciones y la calidad de vida
Fobia a las agujas o a las inyecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Educar acerca de la técnica y la preparación adecuadas para las inyecciones • Disipar los miedos acerca de la seguridad de las inyecciones • Considerar la reestructuración cognitiva o las técnicas de relajación
Episodios adversos	<p>Síntomas similares a los de la gripe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informar al paciente de los síntomas específicos esperados • Dosificar el medicamento gradualmente para las dosis recetadas • Recomendar la administración profiláctica de acetaminofén o agentes antiinflamatorios no esteroideos • Programar inyecciones para los días en que los síntomas serán menos perjudiciales <p>Mecanismos de dolor en el lugar de la inyección</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambiar periódicamente el lugar de la inyección • Lavarse las manos completamente antes de la inyección • Limpiar el lugar en el que se realiza la inyección con alcohol o agua y jabón y dejar secar • Permitir que la medicación alcance la temperatura de la habitación • Calentar o enfriar el lugar en el que se colocará la inyección durante 30 o 60 segundos antes • Asegurar que la aguja penetre completamente para evitar inyecciones intradérmicas mediante el uso de autoinyectores • Utilizar anestesia local para minimizar el dolor
Complejencia	Recordar a los pacientes que, aunque se encuentren en remisión, la enfermedad puede comenzar activa a nivel subclínico
Tratamiento de la fatiga	<ul style="list-style-type: none"> • Reforzar la importancia de la terapia para mantener la salud y la calidad de vida • Modificar el programa de inyecciones para ajustarlo mejor al estilo de vida
Dificultades cognitivas o deterioro de las habilidades motoras finas	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendar sistemas de recordatorios (como alarmas o notas) • Recomendar tratamientos que se mezclan previamente en inyectores cargados con antelación • Contar con algún familiar preparado para administrar inyecciones
Cambio en las circunstancias familiares	Hablar de los cambios y conseguir un informante para el cuidado en el hogar si es necesario
Cambio en las circunstancias financieras	Informar al paciente acerca de los programas de asistencia que ofrecen las compañías farmacéuticas

Tabla 3: Barreras para el cumplimiento y estrategias para superarlas

Las pacientes con EM que están recibiendo FAME pueden estar planificando un embarazo. La información disponible sobre el embarazo con los diferentes FAME varía y la enfermera especializada en EM debe conocer las recomendaciones más actualizadas con respecto a la anticoncepción, el embarazo y los riesgos. Esta información puede cambiar con el tiempo a medida que haya más información disponible, por lo que puede ser necesario buscar asesoramiento de algún experto y quizás consultar a las compañías farmacéuticas periódicamente (p. ej., una vez al año).

Establecer una relación abierta y honesta entre el profesional sanitario y el paciente, establecer expectativas realistas sobre la terapia y brindar educación continua sobre la EM; la técnica de inyección y el manejo de efectos adversos son responsabilidades que deben asumir tanto el profesional sanitario como el paciente. Optimizar la motivación y, por lo tanto, la concordancia en los pacientes con EM de larga evolución permitirá que estos pacientes puedan beneficiarse al máximo de los FAME.



Cómo comprueba que se cumple la terapia y cómo evalúa la respuesta al tratamiento? ¿Utiliza algún proceso de seguimiento?

Las pistas sobre el no cumplimiento incluyen citas a las que no se acude y evasivas por parte del paciente. Debería preguntarse a las personas con EM acerca de cómo están sobrellevando su régimen de tratamiento de forma específica, directa y evitando confrontaciones. Simplemente preguntar si está tomando su FAME no es suficiente; a las personas con EM se les debería realizar preguntas específicas, como por ejemplo: "¿Cuántas inyecciones no se ha puesto en el último mes?" o "¿El mes pasado tuvo que omitir muchas inyecciones y cuáles son sus principales problemas cuando se las pone?".

Si un paciente expresa dificultades con el cumplimiento, los proveedores de atención médica deben realizar todos los esfuerzos posibles para trabajar con ella y determinar una solución aceptable. En algunos casos, la solución puede involucrar buscar la ayuda de familiares y amigos. En otros casos, pueden necesitarse sistemas de recordatorios, como diarios de fármacos o alarmas, especialmente para personas con EM que están sufriendo deterioro cognitivo. Sin embargo, deben tenerse en cuenta varios pasos al determinar la mejor forma de mantener el cumplimiento con el tratamiento de cada paciente en particular: establecer expectativas realistas, tratar la ansiedad ocasionada por las inyecciones y gestionar y enfrentarse a los episodios adversos.



Optimizar la motivación y, por lo tanto, la concordancia en los pacientes con EM de larga evolución permitirá que estos pacientes puedan beneficiarse al máximo de los FAME.



La enfermera especializado en EM tiene un papel importante en el apoyo a las personas con EM para que tomen sus FAME según se les recetó, ya sea en forma oral o parenteral. Esto puede incluir entrenarlos para aplicarse ellos mismos las inyecciones, brindarles recomendaciones proactivamente, planificar un seguimiento regular y proporcionar apoyo si ocurren efectos adversos.

3.5 Interferón Beta

3.5.1 Introducción

El Interferón beta (IFN β) es uno de los FAME utilizados desde hace más tiempo para el tratamiento de la EM. Tanto IFN β -1a como IFN β -1b están disponibles y existen diferentes formulaciones que se administran por diferentes vías (subcutánea [SC] o intramuscular [IM]). Las recomendaciones específicas para la dosificación varían con cada producto, como se resume en la Tabla 4. El interferón beta 1-a pegilado es una molécula en la que se ha unido polietilenglicol al interferón beta-1a. Este fármaco se administra por vía subcutánea. La pegilación aumenta la estabilidad, la semivida y la concentración máxima en comparación con el interferón beta-1a estándar. Recientemente, se ha aprobado su uso para el tratamiento de la EMRR, con una administración menos frecuente y una eficacia parecida en relación con los tratamientos inyectables de primera línea disponibles en la actualidad. El interferón pegilado se administra una vez cada 2 semanas con un autoinyector tipo pluma.⁷⁰

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
IFN β -1a	Avonex	IM	30 μ g	Semanal
	Rebif	SC	22 μ g o 44 μ g	TIW (3 veces a la semana)
IFN β -1b	Betaferón Extavia	SC	250 μ g	EOD (a días alternos)

Tabla 4: Formulaciones de interferón beta para EM

3.5.2 Eficacia

En los ensayos clínicos, debido a que se reclutaron pacientes con diferentes características de la enfermedad y gravedad inicial, los ensayos pivote de los tres (cuatro) productos que contienen IFN β mostraron una eficacia similar comparados con placebo (Tabla 5)⁷¹. En general, estos estudios indicaron una reducción en la tasa anualizada de brotes de

aproximadamente un tercio, con una mediana de tiempo hasta el primer brote de casi 1 año y alrededor de un tercio de los pacientes no presentaron brotes durante el estudio. Si bien estos datos no pueden determinar el efecto en cada paciente individual, es posible afirmar que, en general, un paciente tiene un tercio menos de posibilidades de sufrir un brote en 1 año⁷¹.



En general, la terapia con interferón beta reduce la tasa anualizada de brotes en aproximadamente un tercio y un tercio permanece sin brotes después de dos años de terapia.

Agente	Dosis	Reducción en la tasa anualizada de brotes (%) [*]	Pacientes sin brotes durante 2 años (%)	Mediana de tiempo hasta el primer brote (d)	Reducción en la progresión de la enfermedad [*] (%)
IFN β -1a	30 μ g IM semanalmente	32	38	331	37
IFN β -1a	22 μ g SC tres veces por semana	29	27	228	23
	44 μ g SC tres veces por semana	32	32	288	31
IFN β -1b	250 μ g SC a días alternos	34	31	295	29

Tabla 5: Resultados clínicos clave de los ensayos pivote de IFN β en EMRR ^{*}en comparación con placebo^{71,72}

Ensayos clínicos han comparado directamente las diferentes formulaciones/dosis de IFN β ^{72,73} y el IFN β con el acetato de glatiramer^{74,75}. Existe cierta evidencia de que las dosis más altas de IFN β pueden ser más eficaces que las dosis más bajas⁵³, pero dicha evidencia no es del todo contundente⁷⁴. Por lo tanto, la selección del producto de IFN β puede hacerse según la preferencia del médico o el paciente. Para aquellos que prefieren un autoinyector, el dispositivo disponible y su preferencia (p. ej., un dispositivo más “técnico” en lugar de uno más “médico”) también pueden ser importantes^{76,77}.

El uso a largo plazo de IFN en pacientes con EMRR demostró retardar el progreso a EMSP; por ejemplo, en el “Estudio LTF”, el inicio de la EMSP se retrasó más de 6 años en aquellos pacientes que recibieron IFN β -1b continuo (Figura 6)^{78,79}.

- Los pacientes que toman IFN beta-1b mostraron una reducción prolongada de la tasa anual de recaídas de hasta un 40% durante 17 años.
- El tratamiento con IFN beta-1b retrasa la progresión de la EMSP en 6,6 años en comparación con otros FAME o con la ausencia de tratamiento.

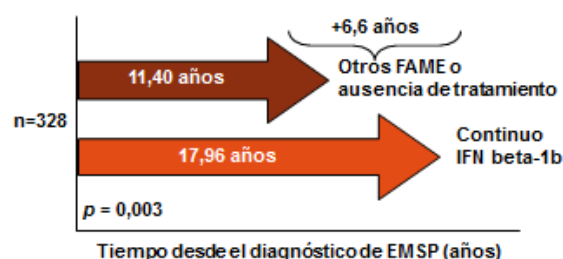
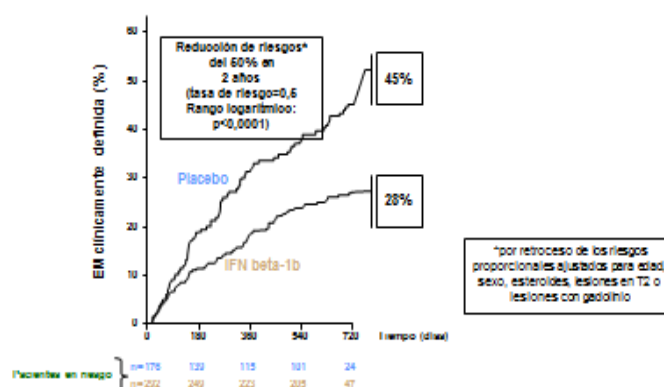


Figura 6: Impacto del IFN β a largo plazo en la EMRR^{78,79}

La intervención temprana con IFN β en pacientes con SCA también demostró retrasar el inicio de la EM clínicamente definida; en un estudio con un gran número de pacientes, este retraso fue del 50% durante dos años³¹ (Figura 7). Además, con seguimiento adicional, se detectó que la intervención temprana redujo el deterioro en la cognición y en la calidad de vida, y la progresión de la discapacidad⁸⁰.



Kappos L y col. Neurology 2006; 67:1242-9.

Figura 7: Impacto del IFN β -1b en el retraso de la EMCD en pacientes con SCA³¹



La intervención temprana con IFN β o acetato de glatiramer en pacientes con SCA también demostró que retrasa el inicio de la EM clínicamente definida. La terapia a largo plazo con IFN β en personas con EMRR ha retrasado el progreso a EMSP.

Los pacientes con EMSP que continúan con una enfermedad muy activa, definida como episodios de brotes continuados, pueden recibir IFN β -1b a días alternos^{81,82} o IFN β -1a tres veces por semana. Sin embargo, no se detectó que la dosis baja (semanal) de IFN β -1a fuera efectiva^{83,84}.

3.5.3 Efectos Adversos

Además de enseñar a los pacientes a autoinyectarse, los pacientes que reciben IFN β deben recibir educación sobre los posibles efectos adversos.

Los efectos adversos comunes incluyen síntomas pseudogripales, que son más frecuentes durante el comienzo de la terapia, y reacciones en el lugar de la inyección (Tabla 6). El ajuste gradual de la dosis de IFN β y el uso de paracetamol (acetaminofeno) pueden reducir los síntomas pseudogripales. Los pacientes también tienen que saber que estos síntomas son esperables y que, mirando el lado positivo, este efecto adverso está relacionado con la acción del interferón. La rotación del lugar de la inyección reduce la gravedad y el riesgo de reacciones en el lugar de la inyección; el uso de un autoinyector también puede ayudar⁷⁷.

Efecto	IFN β -1b 250 μ g a días alternos (%)	Placebo (%)
Reacción en el lugar de la inyección (durante un estudio de 2 años)	48	9
Durante el primer año*	46	8
Durante el segundo año [†]	30 [‡]	7 [§]
Síntomas pseudogripales (durante un estudio de 2 años)	44	18

Durante el primer año*	42	15
Durante el segundo año†	13§	10§
Cefalea	27	17
Astenia	22	17
Leucopenia ¶	18	6
Infección de las vías respiratorias superiores	18	19
Parestesia	16	17
Fiebre	13	5
Erupción cutánea	11	3
Depresión	10	11
Anormalidades en los análisis de laboratorio		
ALT ≥ 5 veces el valor inicial	18	5
AST ≥ 5 veces el valor inicial	6	1

Tabla 6: Efectos adversos relacionados con el IFN; experiencia del estudio BENEFIT en la EM temprana³¹⁷

La incidencia mostrada es el número de pacientes que comunican el efecto adverso (EA) respectivo (o que tienen la alteración respectiva en los análisis de laboratorio) al menos una vez.

* Fecha de inicio antes o en el día 360. † EA activos y EA con fecha de inicio después del día 360.

‡ N=250 pacientes con IFN beta-1b alcanzaron el segundo año. § N=107 pacientes con placebo alcanzaron el segundo año.

¶ Si se comunicó como EA por el investigador.

La depresión es una inquietud en los pacientes tratados con IFN, ya que puede ser grave en algunos pacientes. Sin embargo, puede ser difícil distinguir entre la depresión reactiva (por ejemplo, debido al diagnóstico del paciente, a un brote o a una situación vital) y la que está relacionada con el IFNβ. Se debe programar una evaluación inmediata, ya sea por parte del equipo de EM del paciente o del profesional de la atención primaria, para aquellos pacientes que presentan síntomas de depresión significativos.

3.5.4 Análisis de Laboratorio

El interferón beta puede afectar el hemograma (leucocitos y neutrófilos) y la función hepática (PI). Es importante realizar un hemograma inicial antes de comenzar el tratamiento y luego a intervalos regulares durante el tratamiento.

Si bien es relativamente poco común, los pacientes con anomalías en la tiroides al inicio o que desarrollan signos y síntomas que sugieren hipertiroidismo o hipotiroidismo deben efectuarse estudios de la función tiroidea periódicamente^{81,82}.

3.5.5 Anticuerpos Neutralizantes

Los pacientes que reciben terapias basadas en proteínas, como interferón beta y natalizumab, pueden desarrollar anticuerpos contra estas proteínas. En general, estos anticuerpos se dividen en anticuerpos de unión y neutralizantes (BAb y NAb, respectivamente). Los BAb pueden afectar la farmacocinética de la proteína; sin embargo, los NAb interfieren con la unión al receptor correspondiente y pueden reducir la eficacia de la terapia^{85,86}.

En general, el riesgo de producción de NAb a una proteína terapéutica está influenciado por una serie de factores del paciente y del producto. Estos incluyen la vía, la dosis y la frecuencia de administración, la composición de aminoácidos de la proteína (es decir, cómo de “extraña” es) y la formulación específica, incluida la presencia de proteínas estabilizadoras como la albúmina del suero humana u otras proteínas contaminantes⁸⁶. Además, factores como el almacenamiento también pueden tener un papel ya que pueden promover la formación de agregados que pueden aumentar la inmunogenicidad del compuesto. Asimismo, el impacto de los NAb y BAb depende de sus títulos relativos y de su persistencia⁸⁶.

En general, no es posible predecir qué pacientes pueden desarrollar los NAb o las implicaciones clínicas de desarrollar una respuesta de anticuerpos de este tipo. Sin embargo, puede sospecharse la presencia de NAb en pacientes con baja respuesta a la terapia después de una buena respuesta inicial. En la práctica clínica, es inusual determinar los NAb ya que el manejo clínico no se ve afectado por los resultados. Para los pacientes que han perdido la respuesta, pero siguen cumpliendo con la terapia, es adecuado pasar a un agente de segunda línea. En un estudio reciente se investigó si los resultados del análisis de anticuerpos (Ab) modificarían la atención habitual de los pacientes tratados con IFN β y si los BAb predecirían la presencia de NAb.⁸⁷ Los cambios introducidos en el tratamiento fueron diferentes entre los grupos de análisis de Ab y de atención habitual (19,6 % y del 14,0 %, respectivamente; $p=0,004$). Los resultados del análisis de Ab afectaron a la pauta terapéutica. Los títulos de BAb pueden predecir la positividad de NAb en pacientes tratados con IFN β en dosis altas.

3.6 Acetato de Glatiramer

3.6.1 Introducción

El acetato de glatiramer (glatiramero), como el interferón, se administra en forma de inyección SC diaria (20 mg) (Tabla 7). A menudo se utiliza como terapia de primera línea para la EMRR.

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Acetato de glatiramer	Copaxone	SC	20 mg	Diaria

Tabla 7: Formulaciones de acetato de glatiramer para la EM

3.6.2 Eficacia

Estudios pivote de acetato de glatiramer frente a placebo comunicaron una eficacia similar al IFN β ⁷¹ (Tabla 8), que fue confirmada mediante ensayos comparativos que demostraron una eficacia similar del acetato de glatiramer y el IFN β -1a tres veces por semana a lo largo de 96 semanas⁷⁵ y también similar al IFN β -1b a días alternos a lo largo de 3,5 años⁷⁴.

Agente	Dosis	Reducción en la tasa anualizada de brotes* (%)	Pacientes sin brotes durante 2 años (%)	Mediana de tiempo hasta el primer brote (d)	Reducción de la progresión de la* (%)
Glatiramer	20 mg SC al día	29	34	287	12

*frente a placebo

Tabla 8: Eficacia del acetato de glatiramer en la EMRR⁷¹



El acetato de glatiramer tiene una eficacia similar a la del IFN β tres veces por semana o a días alternos, demostrada en ensayos comparativos.

El acetato de glatiramer, al igual que el IFN β , fue probado en pacientes con SCA. En el ensayo PreCISe se demostró que el acetato de glatiramer redujo el riesgo de EM clínicamente definida en un 45% a lo largo de 3 años en comparación con el placebo (Figura 8)³².

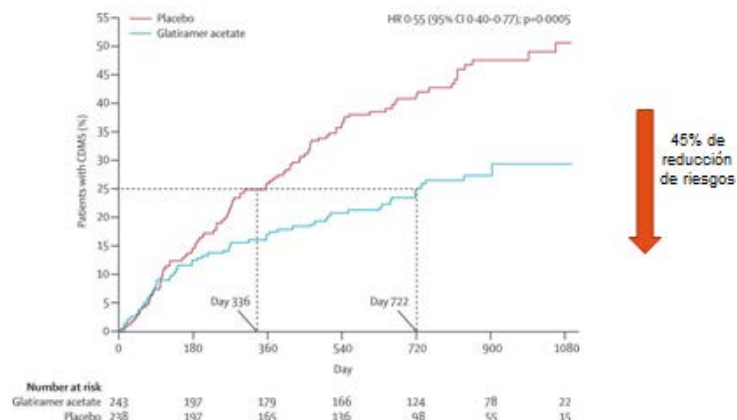


Figura 8: Impacto del acetato de glatiramer en el retraso de la EMCD en pacientes con SCA³²

El estudio CombiRx se llevó a cabo para determinar si la combinación de GA e IFN sería mejor que la administración de cualquiera de ellos solo. La combinación de estas dos terapias de prescripción habitual en la EM no aportó un beneficio significativo a lo largo de tres años. Los resultados de este estudio confirman la seguridad de la terapia combinada pero, hasta la fecha, no demuestran una eficacia clínica suficiente que justifique recomendar esta combinación de fármacos.⁸⁸

3.6.3 Efectos Adversos

Además de las reacciones en el lugar de la inyección, como eritema y dolor, hasta un tercio de los pacientes tratados con acetato de glatiramer pueden experimentar la denominada reacción post-inyección, que consiste en vasodilatación, dolor en el pecho, disnea, palpitaciones o taquicardia en los minutos siguientes a la inyección⁸⁹. La lipoatrofia es la pérdida de grasa subcutánea. Se manifiesta a través de grandes “estrías” o depresiones en la piel. Aunque no fue habitual en el ensayo PreCise (tabla 8), hasta un 45% de los pacientes que reciben acetato de glatiramer ha comunicado este problema, y afecta más a las mujeres que a los hombres⁹⁰. Otros efectos adversos comunicados incluyen ansiedad y depresión, náuseas y trastornos gastrointestinales⁸⁹. Sin embargo, en general, el acetato de glatiramer es bien tolerado, según lo indica la experiencia de los pacientes que participaron en el ensayo PreCise (Tabla 9)³².

Efecto	Acetato de glatiramer (%)	Placebo (%)
Linfadenopatía	5,3	0,4
Urticaria	2,5	0,4
Síntomas pseudo-gripales	4,1	0,8
Estreñimiento	2,5	0,8
Prurito	3,7	1,3
Eritema	3,7	1,3
Vómito	5,8	2,1
Erupción cutánea	3,3	1,3
Visión borrosa	2,1	0

Tabla 9: Efectos adversos durante la terapia con acetato de glatiramer en el ensayo PreCise³²



¿Cómo explicaría los posibles efectos adversos y su manejo, de manera que la persona con EM pueda autogestionarse de manera eficaz y saber cuándo debe ponerse en contacto con el equipo médico?

El enfermero especializado en EM debe explicar los posibles episodios adversos del tratamiento tanto como sea necesario. Las personas con EM no siempre se dan cuenta de lo que significa; por ejemplo, es posible que no comprenda cuáles son los síntomas "similares a los de la gripe" hasta que los experimente. Normalmente, la asistencia telefónica es necesaria para tratar posibles episodios adversos a medida que los pacientes los sufren.

Los efectos secundarios del interferón beta que deben comunicarse al paciente con EM son:

- Síntomas similares a los de la gripe
- Cefaleas
- Enrojecimiento, hinchazón o sensibilidad al tacto en el lugar de la inyección.
- Depresión
- Ansiedad, confusión y trastornos del sueño y la alimentación

Los efectos secundarios de los inmunosupresores son más graves que aquellos de los inmunomoduladores y los pacientes necesitan asesoramiento cuidadoso específico.

3.7 Fingolimod

3.7.1 Introducción

Fingolimod es un FAME oral (Tabla 10) que en algunos países está aprobado para el uso en primera línea (es decir, como alternativa al IFN β o acetato de glatiramer), mientras que en otros está aprobado para la [EMRR de rápida evolución](#) o para aquellos pacientes con EMRR que continúan sufriendo una enfermedad altamente activa mientras reciben IFN β . Estos pacientes se pueden definir como aquellos que no respondieron a un tratamiento completo y apropiado de interferón beta (normalmente al menos un año de tratamiento). Los pacientes deben haber tenido al menos un brote en el año anterior mientras seguían la terapia y tener al menos 9 lesiones hipertensas en T2 en la IRM craneal o bien al menos 1 lesión realzada con gadolinio.

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Fingolimod	Gilenya	Oral	0,5 mg	Diaria

Tabla 10: Formulaciones de fingolimod para la EM

Al ser el primer FAME oral disponible en la mayoría de los países, el fingolimod supone una nueva opción para los pacientes que hasta ahora debían autoadministrarse su IFN o acetato de glatiramer, o asistir a centros de atención ambulatoria para recibir infusiones (p. ej., natalizumab). Si bien es sustancialmente más conveniente, una terapia oral requiere de la misma cantidad de "compromiso" por parte del paciente. La concordancia con el tratamiento indicado es igualmente importante y los pacientes deben continuar tomando el FAME "con seriedad". Las enfermeras especializadas en EM deben estar preparados para hacer énfasis en la importancia de tomar fingolimod todos los días y brindar ayuda y consejos para alentar a la persona con EM a que tome su tratamiento según las indicaciones. En una encuesta reciente recogida en EE. UU., fingolimod fue la FAME con el porcentaje más alto

de pacientes que según los neurólogos estaban “Muy/extremadamente satisfechos” con el tratamiento (31,0 %). También se valoró el cumplimiento como del 94 %.³⁰



Las enfermeras especializadas en EM deben estar preparados para hacer énfasis en la importancia de tomar fingolimod todos los días y brindar ayuda y consejos para alentar a la persona con EM a que realice su tratamiento según las indicaciones.

EMRR de rápida evolución

Mensaje emergente del hipervínculo: La EMRR de rápida evolución se define por 2 o más brotes discapacitantes en un año y con más de una lesión que realza con gadolinio en la IRM o un aumento significativo en el volumen lesional en T2 en comparación con una IRM anterior reciente.

El fingolimod funciona bloqueando reversiblemente la salida de los ganglios linfáticos de una gran proporción de linfocitos (que participan en el ataque autoinmune) y, consecuentemente, su entrada en el sistema nervioso central⁹¹⁻⁹³. Al interrumpir la terapia, los recuentos de linfocitos vuelven a la normalidad, y se pierden los beneficios de la terapia³⁴.

3.7.2 Eficacia

Se han realizado dos ensayos clínicos con gran número de pacientes para evaluar el fingolimod (FREEDOMS y TRANSFORMS).

Un ensayo comparó el fingolimod con placebo durante 2 años (FREEDOMS – Tabla 11) en pacientes con EMRR que en su mayor parte ya habían recibido tratamiento⁹⁴. Este ensayo comunicó una reducción del 54% en la tasa anualizada de brotes en comparación con el placebo y una reducción de un 48% en los brotes confirmados en los dos años del estudio. Después de dos años, el 70% de los pacientes que habían recibido 0,5 mg de fingolimod no habían tenido brotes en comparación con el 46% de los pacientes tratados con placebo (Figura 9)⁹⁴. También hubo una reducción en la actividad en la IRM medida por la cantidad de lesiones en T2 nuevas y agrandadas (promedio de 2,5 en comparación con 9,8) y por el número de lesiones en T1 que realzaban con gadolinio (promedio de 0,2 en comparación con 1,1); también hubo una pérdida significativamente menor de volumen cerebral con fingolimod.

Agente	Dosis	Reducción en la tasa anualizada de brotes* (%)	Pacientes sin brotes durante 2 años (%)	Mediana de tiempo hasta el primer brote (d)	Reducción de la progresión de la enfermedad* (%)
	0,5 mg oral una vez al día	54	70	N/R	30

*frente al placebo

Tabla 11: Eficacia de fingolimod en EMRR⁹⁴

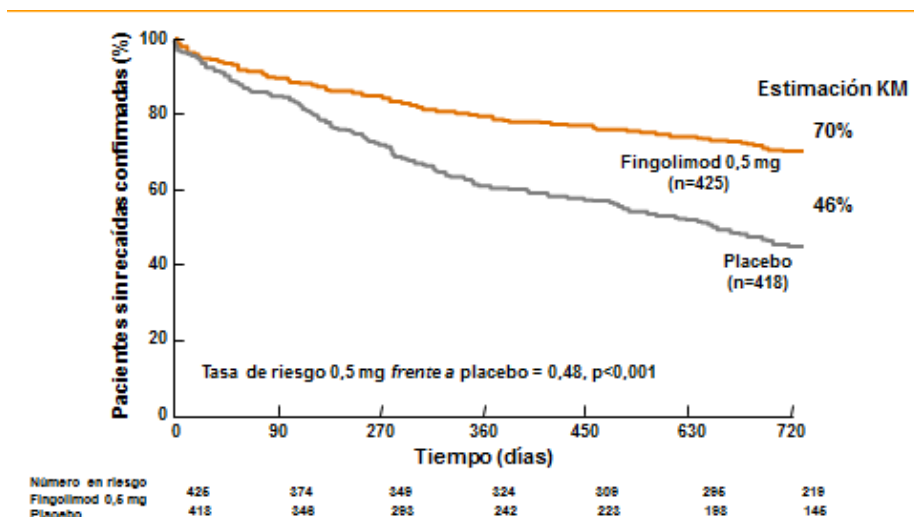


Figura 9: Tiempo hasta el primer brote; 0,5 mg de fingolimod frente a placebo⁹⁴

Además, en un ensayo de 1 año (TRANSFORMS), el fingolimod fue superior al IFN β -1a IM una vez por semana en cuanto a la tasa anualizada de brotes y a otros resultados de IRM⁹⁵. Los resultados de este ensayo se resumen en la Tabla 12.

Agente	Dosis	Tasa anualizada de brotes (%)	Lesiones en T2 nuevas y agrandadas (0 a 12 meses)	Lesiones en T1 que realzan gadolinio (a los 12 meses)	Cambio en el volumen cerebral (a los 12 meses)
Fingolimod	0,5 mg oral una vez al día	0,21	1,7	0,23	-0,3
IFNβ-1a	30 μ g IM semanalmente	0,42	2,6	0,51	-0,5
Reducción relativa (%)		52%	35%	55%	40%
Valor de P		<0,001	0,004	<0,001	0,001

Tabla 12: Eficacia de fingolimod frente a IFN β -1a IM⁹⁵

Los pacientes que completaron este estudio recibieron la opción de continuar en un estudio de extensión para recibir 0,5 mg de fingolimod. Los que recibían IFN β -1a fueron reasignados a fingolimod y los que estaban asignados a fingolimod continuaron con esa terapia. Después de un año en este estudio de extensión, las tasas de brotes y la actividad inflamatoria en las IRM fueron significativamente inferiores en aquellos que tomaron fingolimod por el periodo completo de dos años, en comparación con los que fueron reasignados a fingolimod⁹⁶.

En los dos ensayos clínicos se probó otra dosis de fingolimod (1,25 mg); sin embargo, se detectó que esta dosis no era más eficaz que la dosis de 0,5 mg, y estuvo asociada a un aumento del riesgo de efectos adversos³⁴.

3.7.3 Efectos Adversos

Los efectos adversos más comunes durante la terapia con fingolimod incluyen infección por el virus de la gripe, cefaleas, tos, diarrea, alteraciones en la función hepática (aumento de ALT) y dolor de espalda³⁴ (Figuras 10 y 11). Otros efectos adversos que fueron más

frecuentes con fingolimod que con placebo incluyen: disnea, hipertensión, bronquitis, visión borrosa, migraña, linfopenia y leucopenia⁹⁴.

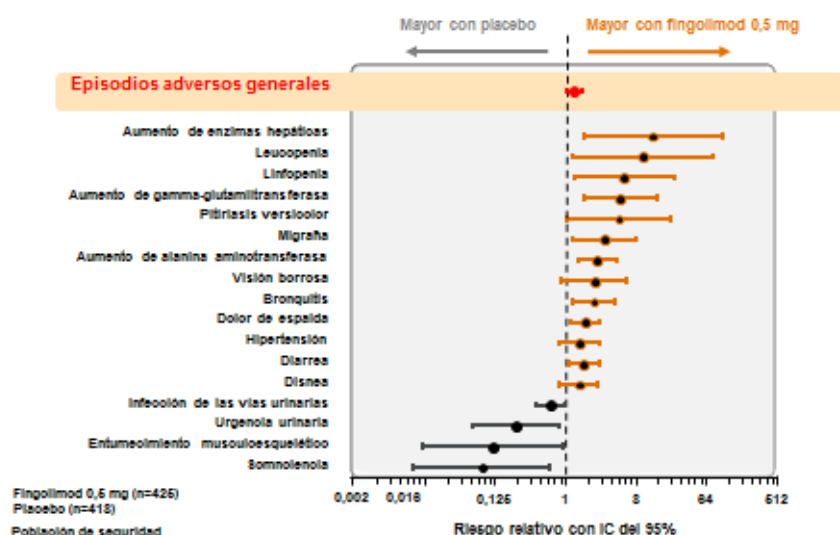


Figura 10: Efectos adversos; fingolimod frente a placebo

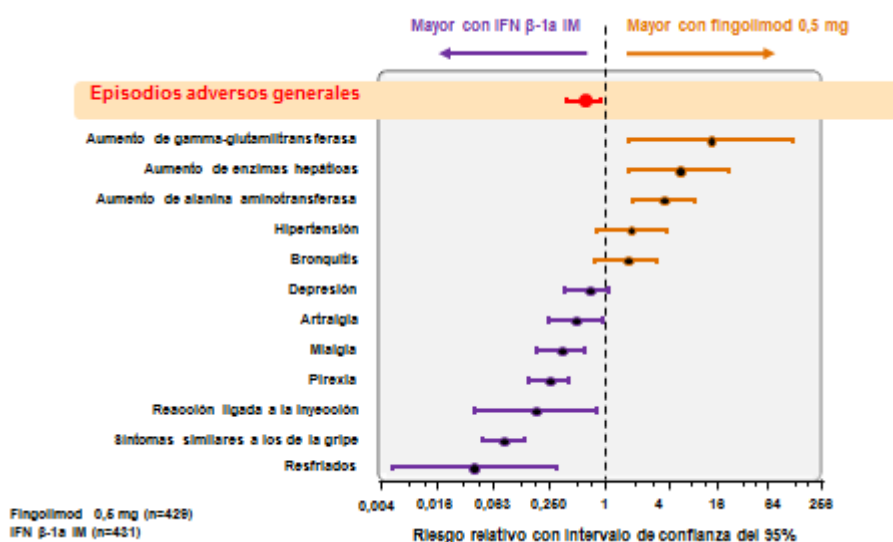


Figura 11: Efectos adversos; fingolimod frente a IFN

Debido a que se comunicaron disminuciones transitorias en la frecuencia cardiaca en algunos pacientes, si bien en raras ocasiones con la dosis de 0,5 mg, se recomienda que los pacientes queden en observación durante 6 horas después de tomar la primera dosis por si aparecen signos de bradicardia y hospitalizarlos si se presentan síntomas hasta que se resuelvan³⁴. Si bien el actual SmPC europeo para fingolimod recomienda la observación de signos y síntomas de bradicardia³⁴, en otros países se recomienda realizar una monitorización mediante ECG. Recientemente, en una carta de seguridad dirigida a profesionales sanitarios de Europa emitida por Novartis, se realizaron algunas recomendaciones para el periodo de observación de 6 horas:

- Debe realizarse un ECG de 12 derivaciones al inicio y al alta
- Monitorización continua mediante ECG para la observación de 6 horas después de la primera dosis
- Evaluaciones de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca al menos una vez por hora.

También se hicieron recomendaciones específicas de continuar la evaluación en pacientes con signos y síntomas de bradicardia o alteraciones en el ECG. Algunos centros pueden haber adaptado estas recomendaciones y desarrollado protocolos internos.

Se debe advertir a los pacientes que reciben fingolimod que deben notificar cualquier signo o síntoma de bradicardia (p. ej., mareo, ahogo) de inmediato a su enfermera especializada en EM o médico.

También se ha comunicado [edema macular](#) en una pequeña proporción de pacientes (0,4% con 0,5 mg en el programa de desarrollo clínico). Como resultado, los pacientes requieren un examen ocular de 3 a 4 meses después de comenzar la terapia o si se producen trastornos visuales durante la terapia³⁴. Los pacientes con diabetes o antecedentes de uveítis también requieren un examen ocular antes del tratamiento. Si se sospecha edema macular, se debe interrumpir el tratamiento. El edema macular se resolverá, por lo general, una vez que se deje de administrar fingolimod. Sin embargo, es importante programar una derivación inmediata si existe incertidumbre acerca de si los síntomas de un paciente concreto sugieren edema macular o bien una neuritis óptica relacionada con su EM.

[edema macular](#)

Mensaje emergente del hipervínculo: El edema macular es una afección indolora caracterizada por edema o engrosamiento de la retina central. Usualmente, pero no siempre, está asociado con visión borrosa o distorsionada.

Otros exámenes que pueden requerirse antes o durante la terapia con fingolimod incluyen un test de embarazo negativo previo, estudios de la función hepática, el estado serológico frente a varicela zóster, hemograma y presión arterial. Además, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de infecciones respiratorias, por lo que se les debe advertir que informen todo síntoma de infección a su médico o centro de EM³⁴. Las pruebas necesarias con la terapia con fingolimod se resumen en la Figura 12.



¿Cómo explicaría la monitorización que requieren las terapias con algunos medicamentos y las razones de esta necesidad?

Las vacunas pueden ser menos efectivas durante y hasta 2 meses después del tratamiento con fingolimod. El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante este tiempo. Las enfermeras especializadas en EM deben hablar sobre esto con los pacientes y ayudarles a planificar su estilo de vida para evitar la necesidad de vacunas durante este periodo de 2 meses.

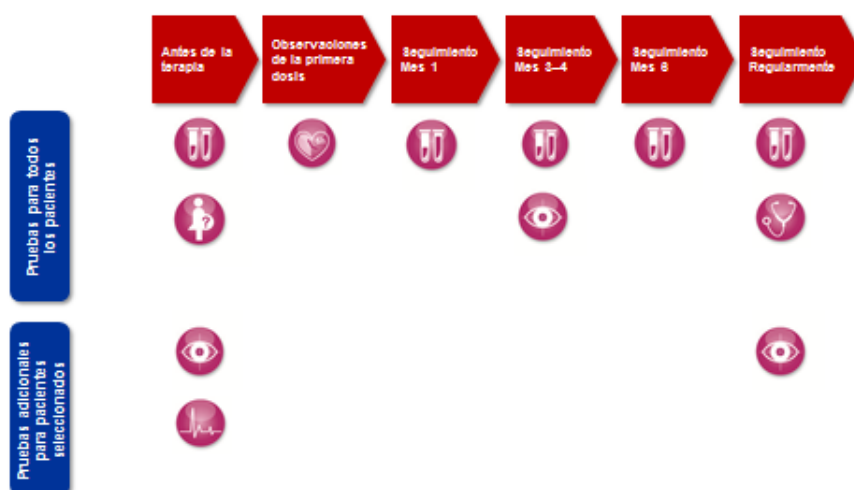


Figura 12: Estudios que deben realizarse antes y durante la terapia con fingolimod

3.7.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

Tal como se resume, existe una cantidad de evaluaciones necesarias antes de tomar fingolimod, cuando se toma la primera dosis y durante el seguimiento de rutina.

Además, los pacientes percibirán que tomar un medicamento oral es más fácil y más directo y, por supuesto, no requiere de una inyección. Sin embargo, si bien el fingolimod es una terapia oral, al igual que otros FAME, puede estar relacionado con efectos adversos y se requiere seguimiento y control, además de un nivel de compromiso por parte del paciente de ser concordante/adherente con el tratamiento. La enfermera especializado en EM tiene un papel importante en la comunicación de los beneficios de una terapia oral (en términos de conveniencia) y en la explicación del paciente de los posibles efectos adversos a los que deben estar atentos, y de los signos y síntomas que deben informar de inmediato a su enfermera especializada en EM, médico, o a ambos. El EEM suele participar en los primeros pasos de seguimiento del tratamiento, ofrece apoyo en caso de acontecimientos adversos y favorece el cumplimiento del paciente de la pauta de tratamiento prescrita.



Fingolimod es un FAME oral probado en personas con EMRR. Es superior al placebo a lo largo de 2 años y, en un ensayo de 1 año, mostró ser superior a IFN β -1a IM semanalmente. Hay requisitos específicos para las evaluaciones anteriores y posteriores al tratamiento, que incluyen una observación de 6 horas después de la primera dosis.

3.8 Natalizumab

3.8.1 Introducción

Natalizumab es un **anticuerpo** monoclonal que inhibe la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica. Al igual que el fingolimod, no causa eliminación de linfocitos y al interrumpir la terapia se restablecen los niveles de linfocitos, con el consecuente retorno de la actividad de la enfermedad^{97,98}.

anticuerpo

Mensaje emergente del hipervínculo: Los anticuerpos son proteínas naturales producidas por el sistema inmune en respuesta a sustancias extrañas. Una vez que el cuerpo los produce, estos reconocen y se unen a proteínas específicas (antígenos) en bacterias, virus y toxinas, para ayudar al cuerpo a luchar contra las enfermedades. Los anticuerpos monoclonales, como natalizumab, se producen en sistemas de cultivos celulares. Pueden diseñarse para que se unan a receptores en las células normales del cuerpo. Al reconocer y unirse a estos receptores, los anticuerpos monoclonales pueden interferir (o alterar) las respuestas celulares normales o anormales. De esta forma, los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles en el tratamiento de algunas enfermedades.

El uso de natalizumab varía en diferentes países; sin embargo, en general se utiliza para los pacientes con **EMRR de evolución rápida** o los que continúan teniendo brotes a pesar de estar en tratamiento con FAME.

EMRR de evolución rápida

Mensaje emergente del hipervínculo: La EMRR de rápida evolución se define por 2 o más brotes discapacitantes en un año y con más de una lesión que realza con gadolinio en la IRM o un aumento significativo en el volumen lesional en T2 en comparación con una IRM anterior reciente. —enlace al módulo 1

Natalizumab se administra como infusión IV una vez cada 4 semanas (Tabla 13). Después de la administración, debe haber un periodo de observación de 1 hora para controlar signos de hipersensibilidad³⁵.

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Natalizumab	Tysabri	Infusión IV (1 hora)	300 mg	Cada 4 semanas

Tabla 13: Natalizumab para EM

3.8.2 Eficacia

En la Tabla 14 se resume la eficacia del natalizumab en una amplia población con EMRR sin tratamiento previo durante un periodo de 2 años⁹⁸.

Agente	Dosis	Reducción en la tasa anualizada de brotes* (%)	Pacientes sin brotes durante 2 años (%)	Mediana de tiempo hasta el primer brote (d)	Reducción de la progresión de la enfermedad* (%)
Natalizumab	300 mg IVI c/4 semanas	68	67	N/R	42

*frente al placebo

Tabla 14: Eficacia del natalizumab en EMRR⁹⁸

Es importante recordar que en muchos países se inicia la administración de natalizumab solo después de que haya fallado la terapia “de primera línea” o en casos de EMRR de evolución rápida. No está claro si el natalizumab mostrará la eficacia observada en los ensayos clínicos de Fase III en esta población de pacientes más avanzados.

3.8.3 Efectos Adversos

En los ensayos clínicos, natalizumab fue relativamente bien tolerado. Los efectos adversos comunicados con más frecuencia fueron mareos, náuseas, urticaria y escalofríos asociados con las infusiones. Hasta un 4% de los pacientes sufrieron reacciones de hipersensibilidad, pero menos del 1% sufrió reacciones anafilácticas. Los síntomas comunicados incluyeron hipotensión, hipertensión, dolor en el pecho, malestar en el pecho, disnea y angioedema³⁵.

Efecto	Natalizumab (%)	Placebo (%)
General		
Cefalea	38	33
Fatiga	27	21*
Artralgia	19	14
Urgencia o frecuencia urinaria	9	7
Reacción alérgica	9	4*
Malestar en el pecho	5	3
Sangrado local	3	2
Escalofríos	3	1
Síncope	3	3
Infecciones		
Vías urinarias	20	17
Vías respiratorias inferiores	17	16
Gastroenteritis	11	9
Vaginitis	10	6
Amigdalitis	7	5
Depresión	19	16
Trastorno gastrointestinal		
Malestar abdominal	11	10
Análisis de función hepática anormal	5	4
Erupción		
Cutánea	11	9
Dermatitis	7	4
Prurito	4	2
Trastorno menstrual		
Menstruación irregular/dismenorrea	7	4
Amenorrea	2	1
Trastorno neurológico		
Vértigo	6	5
Temblor	3	3
Efectos adversos graves		
Brote	6	13*
Colelitiasis	<1	<1
Necesidad de terapia de rehabilitación	<1	,2
Infección de las vías urinarias	<1	0
Depresión	<1	<1
Reacción anafiláctica	<1	0
Hipersensibilidad	<1	0
Caída	<1	<1
Cáncer de mama	<1	0
Reacción anafilactoide	<1	0
Convulsión	<1	<1
Gastritis	<1	0
Displasia cervical	<1	0
Intoxicación con alcohol	<1	<1

Traumatismo craneal	<1	<1
Quemadura térmica	<1	0

Tabla 15: Efectos adversos durante la terapia con natalizumab en EMRR⁹⁸

La terapia con natalizumab se ha asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una infección oportunista causada por el virus JC (virus de John Cunningham), que puede ser fatal o derivar en una discapacidad grave. Dichas infecciones son habituales, pero se mantienen inactivas en las personas con sistemas inmunitarios sanos. Antes de la introducción del natalizumab, la LMP se observaba fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes con VIH o aquellos bajo tratamiento con inmunosupresores. Los síntomas de la LMP son diversos, avanzan durante días a semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y alteraciones en el pensamiento, la memoria y la orientación, lo que produce confusión y cambios de personalidad. Este avance de los déficit puede provocar la muerte o la discapacidad grave en semanas o meses. Un estudio reciente revela que la combinación de tres factores de riesgo (resultado positivo en la prueba del anticuerpo del virus JC, haber recibido tratamiento con medicamentos inmunosupresores y la duración de la terapia con natalizumab) producía el riesgo más alto de desarrollar LMP en pacientes con EM tratados con natalizumab⁹⁹.

Hasta el 29 de febrero de 2012, había 212 casos confirmados de LMP entre 99.571 pacientes tratados con natalizumab (2,1 casos cada 1.000 pacientes). Datos recientes recogidos en la *New England Journal of Medicine*⁹⁹ cambian ligeramente estos niveles de riesgo para los pacientes con un resultado positivo para el virus JC, de la siguiente manera:

- Sin tratamiento inmunosupresor previo y con exposición de entre 1 y 24 meses: 0,56 cada 1.000 (IC 95%, de 0,36 a 0,83)
- Sin tratamiento inmunosupresor previo y con exposición de entre 25 y 48 meses: 4,6 cada 1.000 (IC 95%, de 3,7 a 5,6)
- Con tratamiento inmunosupresor previo y con exposición de entre 1 y 24 meses: 1,6 cada 1.000 (IC 95%, de 0,91 a 2,6)
- Con tratamiento inmunosupresor previo y con exposición de entre 25 y 48 meses: 11,1 cada 1.000 (IC 95%, de 8,3 a 14,5)

En este contexto, los inmunosupresores incluyen diferentes agentes que pueden ser utilizados, al margen de las indicaciones, para tratar empeoramientos graves de la EM, como la mitoxantrona, el metotrexato, la azatioprina, la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil.

Por lo tanto, se suele recomendar que las personas que comienzan con natalizumab se determinen los anticuerpos contra el **virus JC**.

virus JC

Mensaje emergente del hipervínculo: El análisis para el anticuerpo del virus JC determina si una persona con EM ha estado expuesta previamente al virus JC. Una persona que tiene anticuerpos contra el virus JC tiene un mayor riesgo de desarrollar LMP. En el año 2011 se introdujo un análisis comercial para la detección de anticuerpos anti- JC; ahora, las indicaciones para el uso del natalizumab sugieren que los pacientes sean analizados antes de empezar con este medicamento y también de manera periódica, para detectar nuevas infecciones.

Hasta noviembre de 2013 se produjeron 418 casos confirmados de LMP.¹⁰⁰ Según este dato, el riesgo de LMP es de 1 por cada 10 000 casos si el paciente es negativo al JCV. Si es positivo, el riesgo es de 1 de cada 1429 casos en los primeros 2 años, 1 de cada 189 entre los 25–48 meses de tratamiento y de 1 de cada 164 en los meses 49–72. Si el paciente es positivo al JCV y también ha recibido inmunodepresión previa, sus posibilidades de tener LMP son de 1 de cada 556 en los primeros 2 años y de 1 de cada 89 en los 25-48 meses siguientes.

La interrupción programada del tratamiento con natalizumab puede reducir el riesgo de LMP, pero no hay estudios controlados prospectivos que hayan explorado los efectos de dicha interrupción. El estudio RESTORE era un estudio exploratorio aleatorizado y parcialmente controlado con placebo en el que se examinó la actividad de la EM durante una interrupción de natalizumab durante 24 semanas.¹⁰¹ A pesar del uso de otros tratamientos, la actividad en la RM y la actividad clínica de la EM recurrieron durante la interrupción de natalizumab en algunos pacientes que habían estado sin recidivas durante 1 año. Por tanto, parece que interrumpir el natalizumab aumenta el riesgo de recidiva de la EM o de la actividad en la RM respecto a continuar su administración.

3.8.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

Si bien el natalizumab puede ser altamente efectivo, existen algunas precauciones y la enfermera especializada en EM debe estar preparada para asesorar de manera adecuada al paciente y, de ser necesario, organizar evaluaciones previas al tratamiento para detectar anticuerpos contra el virus JC.

También se debe alertar al paciente sobre los posibles efectos adversos que pueden ocurrir entre infusiones y que se deben comunicar según se requiera. En particular, los pacientes que toman natalizumab deben, junto con sus cuidadores, aprender a detectar los signos y síntomas precoces de LMP (p. ej., debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales, alteraciones en el pensamiento, la memoria y la orientación que lleven a confusión y cambios de personalidad, síntomas cognitivos o psiquiátricos)³⁵.



El natalizumab IV cada 4 semanas ha demostrado una actividad significativa en la EMRR en comparación con placebo y, generalmente, es bien tolerado. Sin embargo, debido a las consideraciones con respecto a la LMP, se utiliza para la EMRR de evolución rápida o en personas con enfermedad activa a pesar del tratamiento de primera línea con FAME.

3.9 Mitoxantrona

3.9.1 Introducción

El inmunosupresor mitoxantrona también se estudió en personas con EM y aunque no está aprobado en muchos países, en los Estados Unidos y en otros lugares está aprobado para su uso en EMRR [enlace al módulo 2] y puede utilizarse en otros contextos.

La mitoxantrona generalmente se administra como inyección IV en una dosis de 12 mg/m² cada tres meses (Tabla 16)¹⁰².

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Mitoxantrona	Novantrone Genérico	IV	12 mg/m ²	Cada 3 meses

Tabla 16: Mitoxantrona para la EM

3.9.2 Eficacia

En un estudio de pacientes con EMRR agresiva o EMSP [enlace al módulo 2], la mitoxantrona redujo la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo¹⁰². Si bien el análisis del criterio de valoración principal de este estudio fue diferente a los que se utilizaron en otros ensayos con FAME, la evaluación de la tasa anualizada de brotes mostró una reducción de un 63% en el año 1 frente al placebo, y un 68% para el año 2 (reducción de un

66% en los años 1 y 2 combinados). Un poco más de la mitad de los pacientes no tuvo brotes (57%) en comparación con el 37% de los que tomaban placebo al final del año 2¹⁰².

Estudios adicionales de menor tamaño han confirmado el efecto del tratamiento en estos grupos de pacientes¹⁰³.

3.9.3 Efectos Adversos

Hasta un 75% de los pacientes que reciben mitoxantrona sufren de náuseas y vómitos. Además de la supresión de la médula ósea (leucopenia), la mitoxantrona está también asociada con alteraciones funcionales cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI])¹⁰⁴. En consecuencia, es recomendable que no se utilice en personas con EM que tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de lo normal¹⁰⁵ y se debe realizar un control antes y durante la terapia. Este control debe incluir la evaluación de la FEVI y un ECG¹⁰⁵. También se requiere un hemograma completo antes de cada dosis.

Asimismo, en personas con EM no se debe administrar una dosis acumulativa de más de 140 mg/m²¹⁰⁵. Esto equivale a 11 dosis en el régimen recomendado (12 mg/m²), es decir, a una terapia de 3 años.

En un seguimiento de más de 800 pacientes con EM que recibían mitoxantrona, se comunicó un caso de insuficiencia cardíaca congestiva y el 5% de los pacientes tuvo reducciones asintomáticas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que fue persistente en 11 pacientes. Hubo también dos casos de leucemia relacionada con el tratamiento¹⁰⁶. Estas alertas han condicionado que la mitoxantrona no se considere usualmente como una terapia de “primera línea” para la EMRR.

3.9.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

La mitoxantrona es un inmunosupresor y se recomienda que la preparación y administración siga los pasos necesarios para la quimioterapia citotóxica¹⁰³. Los médicos deben tener experiencia en el uso de citotóxicos y usualmente se recomienda administrar la mitoxantrona como una infusión IV lenta para reducir el riesgo de cardiotoxicidad¹⁰³. Los pacientes con náuseas y vómitos pueden beneficiarse de la administración rápida de terapia antiemética, mientras que en otros centros pueden suministrarse como profilaxis antes de la primera dosis. Como se describe en la sección 3.9.3, el paciente también debe realizarse un ECG de evaluación y un hemograma completo antes de cada dosis de mitoxantrona¹⁰³. Durante la infusión también es importante estar atento a signos de extravasación, ya que en los casos graves esto puede llevar a necrosis tisular¹⁰³.



La mitoxantrona es un inmunosupresor que puede utilizarse para la EMRR agresiva o en personas con EMSP. Existe un riesgo de toxicidad acumulativa para la función cardíaca y también de leucemia; por esto la duración de la terapia se limita a 3 años.



¿Cómo ayudaría al paciente con EM a tener expectativas razonables y realistas para los tratamientos propuestos?

La persona con EM debe comprender que los FAME disminuyen las tasas de recaída en aproximadamente un tercio. Esto significa que una persona con EM todavía puede sufrir recaídas. Ningún tratamiento es eficaz para todas las personas y es difícil predecir si el medicamento ayudará a una persona en particular.

El tratamiento con FAME es un tratamiento a largo plazo y la eficacia no es inmediata. Las personas con EM deben comprenderlo y se les debe recordar esto en cada consulta de seguimiento. El enfermero puede utilizar una analogía de una inversión a largo plazo; no hay rendimientos inmediatos, pero los beneficios se obtienen con el tiempo.

Las personas con EM muchas veces son vulnerables y visitan sitios web de dudosa reputación ya que buscan una "cura". Es, por lo tanto, importante proporcionar a las personas con EM información precisa y basada en pruebas acerca de las opciones de tratamiento, y proporcionarles direcciones de sitios web en Internet que sean "adecuados".

3.10 Teriflunomida

3.10.1 Introducción

La teriflunomida, una nueva opción de tratamiento oral, fue aprobada en agosto de 2013 para el tratamiento de la EMRR. Evita en las células de división rápida que dicha división avance hasta la fase de replicación del ADN en el ciclo celular. Puesto que los linfocitos T son células de división rápida, se ven afectados por la teriflunomida, reduciéndose en número a la hora de invadir el SNC y atacar a las neuronas.

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Teriflunomide	Aubagio	Oral	14 mg	Daily

Tabla 17:

3.10.2 Eficacia

Los resultados del ensayo TEMSO indicaron una reducción significativa en la tasa de recaída y acumulación de la discapacidad en dosis diarias de 7 mg y 14 mg vs placebo.¹⁰⁷ Ambas dosis de teriflunomida redujeron la tasa anual de recaída aproximadamente un 31% comparadas con placebo. La dosis más elevada (14 mg diarios) redujo un 30% el riesgo de progresión de la discapacidad (sostenida durante 12 semanas).

Un tercer ensayo, TOWER, mostró una reducción significativa de las tasas anualizadas de recaída y acumulación sostenida de la discapacidad con dosis de 14 mg vs placebo.¹⁰⁸ La dosis más elevada redujo las tasas de recaída un 36% comparada con placebo, disminuyendo un 31.5% el riesgo de progresión de la discapacidad (sostenida durante 12 semanas).

Trial	Dosis	Reducción en la tasa anualizada de brotes* (%)	Pacientes sin brotes durante 2 años (%)	Reducción en la progresión de la enfermedad* (%)
TEMSO	14 mg orally once daily	31.5	57	30
TOWER	14 mg orally once daily	36	52	31.5

*vs placebo

Table 18: Efficacy of teriflunomide in RRMS^{107,108}

Un ensayo en segunda fase 3, TENERE, comparó dos dosis de teriflunomida con interferón beta 1a en 324 personas durante dos años.¹⁰⁹ La teriflunomida no mostró una superioridad estadísticamente significativa sobre el interferón a la hora de reducir el riesgo de fracaso del tratamiento (punto final compuesto principal del estudio). En la dosis más elevada de

teriflunomida (14 mg), un 37,8% de los pacientes confirmaron recaída o interrupción permanente del tratamiento en un periodo de 2 años en comparación con el 42,3% de los pacientes tratados con interferón.

Estudio	Dosis	Time to failure at week 48 (%)	Tasa anualizada de brotes (%)
Teriflunomide	14 mg orally once daily	37	0.26
IFNβ-1a	44 μ g SC 3 x weekly	33	0.22
P-value		NS	NS

Table 19: Efficacy of teriflunomide vs IFN β -1a IM

3.10.3 Efectos Adversos

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento son un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa, alopecia, diarrea, gripe, náuseas y parestesia. La teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, en base a una serie de informes post-comercialización sobre daño hepático severo, incluyendo fallo hepático fulminante en pacientes con artritis reumatoide tratada con leflunomida.

3.10.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

Las advertencias sanitarias de teriflunomida comprenden la elevación de las enzimas hepáticas, la hepatotoxicidad y el riesgo de teratogenia. Por tanto, hay varias pruebas de laboratorio que tienen que realizarse antes y durante el tratamiento.

Se aconsejará a los pacientes que notifiquen de inmediato a su enfermero si presentan síntomas de problemas hepáticos (náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida de apetito, cansancio, piel o conjuntiva amarillas u orina oscura), problemas cutáneos graves (enrojecimiento o desprendimiento), infección (fiebre, cansancio, dolores musculares, escalofríos, náuseas y vómitos) o enfermedad pulmonar intersticial (tos, disnea, con o sin fiebre).

También se les dará instrucciones para que consulten a un profesional sanitario si se presentan síntomas de neuropatía periférica (hormigueos y parestesias de manos y pies, diferentes de los síntomas de EM), problemas renales (dolor en el flanco), concentración alta de potasio (náuseas o taquicardia) o PA alta. Asimismo, es importante que consulten a un profesional sanitario antes de tomar cualquier medicamento nuevo. Deberán evitar las vacunas con microorganismos vivos durante y después del tratamiento, sin consultar antes con un profesional sanitario.

Anticoncepción y embarazo

Según los resultados de estudios en animales, hay un aumento del riesgo de tener un hijo con defectos congénitos si se toma teriflunomida durante el embarazo. La FDA clasifica la teriflunomida como categoría de riesgo X durante el embarazo. Este fármaco permanece en sangre durante un largo tiempo tras interrumpir el tratamiento, por tanto, este riesgo puede continuar durante hasta dos años. Las mujeres con capacidad de procrear deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de recibir el tratamiento. También

deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras reciben teriflunomida y durante al menos los 2 años siguientes a su terminación.

Si sospecha que una mujer ha quedado embarazada mientras recibe teriflunomida o en los dos años siguientes a su terminación, deberá ponerse en contacto con su médico de inmediato para someterse a una prueba de embarazo. Si la prueba confirma el embarazo, la concentración sanguínea de la teriflunomida puede reducirse con rapidez hasta niveles seguros tomando ciertos medicamentos (colestiramina o carbón activado). Las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben dejar de tomar teriflunomida. La eliminación de este fármaco puede acelerarse utilizando los medicamentos mencionados anteriormente. Un análisis de sangre puede confirmar que las concentraciones de teriflunomida son suficientemente bajas como para que sea seguro intentar quedarse embarazada.

Se aconseja a los varones que no engendren un hijo mientras reciben el tratamiento, ya que la teriflunomida puede pasar al semen y no se conoce con detalle el grado de absorción transvaginal. Por tanto, todas las personas que tomen teriflunomida deben utilizar anticonceptivos estrictos.

3.11 Dimetil Fumarato

3.11.1 Introducción

El dimetil fumarato (DMF) es la FAME oral aprobada más recientemente para las formas recidivantes de la EM. La dosis inicial de DMF es de 120 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días, y después se aumenta hasta 240 mg por vía oral dos veces al día. El DMF ha demostrado su eficacia como tratamiento de primera línea y debe tenerse en cuenta como tal al seleccionar el tratamiento para pacientes con EMRR. Se cree que el DMF actúa en la EM mediante varios mecanismos posibles. Se ha demostrado que induce la apoptosis de los linfocitos T, por lo que puede proteger frente al estrés oxidativo, inhibir la adhesión molecular y desplazar la respuesta inmunitaria hacia una respuesta Th-2 (linfocitos T colaboradores).

Nombre genérico	Marcas comerciales	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Dimetil fumarato	Tecfidera	Oral	120 mg twice daily for 7 d, then 240 mg twice daily	Twice daily

Tabla 20

3.11.2 Eficacia

En el estudio DEFINE (*Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in RRMS*) se comparó la administración de DMF 240 mg dos veces al día frente a placebo.¹¹¹ El criterio de valoración principal del estudio se cumplió, siendo la proporción de pacientes que recidivaron al final de los 2 años del 27 % con DMF y del 46 % con placebo ($P < 0,001$). Además, los criterios de valoración secundarios de tasa de recidiva anualizada y tiempo hasta la progresión de la discapacidad fueron significativos. La tasa de recidiva anualizada fue de 0,17 con DMF y de 0,36 con placebo ($P < 0,001$), lo que concuerda con la reducción relativa del 53 % en el grupo DMF, y se confirmó que la progresión de la discapacidad producida durante los 2 años del estudio fue del 16 % con DMF y del 27 % con placebo ($P = 0,005$). Además, las mediciones mediante RM de lesiones nuevas o que aumentaban de tamaño en T2 y el número de lesiones que se realizaban con gadolinio se redujeron de manera significativa con DMF en comparación con el placebo.

En el estudio CONFIRM (*Comparator and an Oral Fumarate in RRMS*) se comparó DMF 240 mg dos veces al día frente a placebo y se incluyó como producto de comparación de referencia en abierto el acetato de glatirámero de 20 mg una vez al día por vía subcutánea.¹¹² El criterio de valoración principal de tasa de recidiva anualizada fue significativamente menor con DMF, 0,22 con la administración dos veces al día, 0,29 con acetato de glatirámero y 0,4 con placebo, lo que supone una reducción relativa del 44 % con dimetil fumarato ($p < 0,001$) y del 29 % con acetato de glatirámero ($p = 0,01$). También se observaron reducciones significativas en las lesiones en T2 nuevas o que aumentaron de tamaño en todos los grupos de tratamiento en comparación con el placebo ($p < 0,001$ en cada comparación). Al contrario que en el estudio DEFINE, no hubo ninguna diferencia significativa en la progresión de la discapacidad cuando se comparó con el placebo en el estudio CONFIRM.

No hay estudios clínicos en los que se compare directamente el DMF con otras TME. No obstante, Hutchinson y cols. realizaron recientemente un metaanálisis usando comparaciones mixtas de tratamientos.¹¹³ Esta técnica se usa habitualmente cuando no hay comparaciones directas suficientes que permitan el análisis cruzado entre los estudios clínicos. Los investigadores analizaron los datos de 27 estudios clínicos aleatorizados de tratamientos modificadores de la enfermedad en los que se usaron las posologías estándar aprobadas por la FDA, y se demostró que la administración de DMF 240 mg dos veces al día reduce significativamente la tasa de recidivas anualizadas en comparación con placebo, IFN, acetato de glatirámero y teriflunomida. No se observaron diferencias significativas cuando se comparó el DMF con fingolimod. En este metaanálisis, natalizumab fue mejor que el DMF reduciendo la tasa de recidiva anualizada.

3.11.3 Efectos Adversos

El DMF puede causar sofocos (p. ej., calor, enrojecimiento, prurito y/o sensación de quemazón). El 40 % de los casos que tomaron DMF describieron sofocos, que fueron principalmente leves o moderados. Los sofocos pueden disminuir si el DMF se toma con alimentos. El DMF también puede causar acontecimientos digestivos (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dispepsia). Los acontecimientos digestivos notificados con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron: dolor abdominal (18 % frente al 10 %), diarrea (14 % frente al 11 %) y náuseas (12 % frente al 9 %). La incidencia de efectos secundarios disminuyó con el tiempo de tratamiento. El DMF no se asoció a ningún aumento del riesgo de proceso maligno, infecciones graves o infecciones oportunistas.

Se ha descrito un caso de LMP en una persona que había tomado dimetil fumarato.¹¹⁴ Esta persona, que falleció posteriormente por complicaciones derivadas de una neumonía, había estado tomando dimetil fumarato durante más de cuatro años. Se desconoce si el dimetil fumarato fue el responsable directo o si otros factores causaron este caso de LMP. Biogen está trabajando con las autoridades sanitarias para garantizar que la información de prescripción del dimetil fumarato incluya las advertencias adecuadas.

3.11.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

Se recomienda obtener un hemograma completo antes de iniciar la administración de DMF y se repetirá cada año como seguimiento de la seguridad. Deben obtenerse otros hemogramas si está clínicamente indicado. Se debe considerar suspender el tratamiento con dimetil fumarato si el paciente tiene una infección grave.¹¹⁵

Se realizará un análisis de orina antes de iniciar el tratamiento con DMF, después de 6 meses de tratamiento y después cada 6 a 12 meses según esté clínicamente indicado. También deben comprobarse las transaminasas hepáticas (en un plazo de 6 meses) antes de iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento se recomienda evaluar las transaminasas

tras los primeros 6 meses de tratamiento y después cada 6 a 12 meses según esté clínicamente indicado.¹¹⁵

El dimetil fumarato puede tomarse con o sin alimentos, pero su administración con estos reduce la incidencia de sofocos. Las cápsulas deben tragarse enteras e intactas, sin triturar ni masticar. No debe esparcirse sobre los alimentos el contenido de una cápsula abierta. El tratamiento previo con aspirina puede disminuir la incidencia e intensidad de los sofocos, pero este método no se menciona en la ficha técnica del producto.

El dimetil fumarato se clasifica bajo la categoría C en el embarazo. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre su utilización en mujeres embarazadas. En estudios con animales se encontraron problemas con la supervivencia, el crecimiento, la maduración sexual y las funciones neuroconductuales de la descendencia. Por tanto, se aconsejará a todas las mujeres que comiencen el tratamiento con DMF sobre el uso de anticonceptivos adecuados. Si se presenta una gestación durante el tratamiento con dimetil fumarato, se animará a la paciente a inscribirse en el registro *Tecfidera* de embarazos.¹¹⁵

3.12 Alemtuzumab

3.12.1 Introducción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, aprobado en septiembre de 2013 para el tratamiento de pacientes adultos con EMRR activa, tal y como lo definen sus características clínicas o de imagen. Alemtuzumab presenta una nueva dosis y horario de administración, que consta de dos cursos anuales de tratamiento. El primer curso se administra mediante infusión intravenosa durante 5 días consecutivos y el segundo durante 3 días, 12 meses más tarde.

Nombre genérico	Nombre(s) comercial(es)	Vía de administración	Dosis	Frecuencia de administración
Alemtuzumab	Lemtrada	IV	12 mg/día durante 5 días en el primer curso y 3 días durante el segundo curso, un año más tarde.	Anual

Tabla 21

3.12.2 Eficacia

Dos estudios pivotaes aleatorizados en fase 3 compararon el tratamiento con alemtuzumab con altas dosis de interferón beta-1a subcutáneo en pacientes con EMRR que presentaban la enfermedad activa y se sometieron al tratamiento por primera vez (CARE-MS I) o que habían experimentado una recaída durante una terapia anterior (CARE-MS II). En CARE-MS I, alemtuzumab fue significativamente más eficaz que interferón beta-1a en la reducción de las tasas anualizadas de recaída. La diferencia observada en el freno de la progresión de la enfermedad no alcanzó relevancia estadística.¹¹⁶ En CARE-MS II, alemtuzumab fue significativamente más eficaz que interferón beta-1a en la reducción de las tasas anualizadas de recaída y la acumulación de la discapacidad se desaceleró significativamente en pacientes a los que se administró alemtuzumab vs interferón beta-1a.

¹¹⁷

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% Confidence Interval)	P value
Relapse rate (%)	40	22	0.45 (0.32 – 0.63)	<0.0001
Relapse-free at 2 yrs (%)	59	78	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	11	8	0.70 (0.40 – 1.23)	Ns

Table 22: Key efficacy results from CARE-MS I¹¹⁶

Endpoint	Interferon Beta 1a	Alemtuzumab	Rate Ratio (95% Confidence Interval)	P value
Relapse rate (%)	51	35	0.51 (0.39 – 0.65)	<0.0001
Relapse-free at 2 yrs (%)	47	65	-	<0.0001
Sustained accumulation of disability (%)	20	13	0.58 (0.38 – 0.87)	0.0098

Table 23: Key efficacy results from CARE-MS II¹¹⁷

En un estudio reciente se evaluó un subgrupo de pacientes del estudio CARE-MS II que tenían la enfermedad más activa: 2 o más recidivas en el año anterior a la aleatorización, y 1 o más lesiones realzadas con gadolinio.¹¹⁸ Los resultados demostraron que el 24 % de 101 pacientes de difícil tratamiento que recibieron alemtuzumab se mantuvieron sin enfermedad al final de los 2 años (P = 0,0002) en comparación el 0 % de 42 pacientes similares, también de difícil tratamiento, que recibieron interferón. La ausencia de actividad de la enfermedad se definió como ausencia de recidiva, sin acumulación mantenida de la discapacidad de la enfermedad valorada por la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), y ninguna lesión nueva que se realce con gadolinio o ninguna lesión hiperintensa en T2 nueva o que aumente de tamaño. Por tanto, parecería que el alemtuzumab es beneficioso para los pacientes con EM más difíciles de tratar.

3.12.3 Efectos Adversos

Los efectos adversos más comunes del alemtuzumab son reacciones asociadas a la infusión, infecciones (del tracto respiratorio superior y el tracto urinario), linfopenia y leucopenia. Pueden producirse enfermedades autoinmunes graves en pacientes tratados con alemtuzumab, incluyendo trastornos tiroideos y trombocitopenia inmune, requiriendo en ambos casos un seguimiento atento y un manejo cuidadoso. Actualmente existe un programa exhaustivo de seguimiento y gestión del riesgo para todos los pacientes tratados con alemtuzumab, con el propósito de garantizar su detección temprana y un manejo oportuno de cuadros autoinmunes.

Una selección minuciosa de los pacientes y el empleo de programas de seguimiento estructurados permiten el tratamiento eficaz y, por tanto, un perfil riesgo-beneficio favorable.

3.12.4 Consideraciones del Cuidado de Enfermería

Los enfermeros necesitarán conocer todos los efectos secundarios potenciales de alemtuzumab. Las infecciones y el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes (anomalías tiroideas, PTI y, posiblemente, nefropatías, incluida la enfermedad de Good Pasture) son los principales motivos de preocupación. Es necesario mantener el seguimiento para detectar precozmente estos efectos secundarios potenciales, y será una de las funciones clave del enfermero de EM. Este tipo de seguimiento implica análisis de laboratorio y educación del paciente, para que se puedan identificar con prontitud y tratar esos efectos secundarios, antes de que surjan complicaciones importantes. El calendario de administración tan poco frecuente de alemtuzumab podría representar un problema para los

enfermeros de EM, ya que tienen que alentar a los pacientes a mantener la comunicación y el seguimiento rutinario.¹¹⁹

3.13 Otras Terapias Emergentes

La terapia para la esclerosis múltiple es un campo de evolución rápida con numerosos agentes en vías de desarrollo, que pueden estar disponibles para su uso clínico en el futuro. Esto incluye terapias orales como laquinimod y siponimod,¹²⁰ y a los agentes parenterales como el daclizumab, el ocrelizumab y el ofatumumab¹²¹. Se están realizando pruebas con la mayoría de ellos en el tratamiento de la EMRR y una importante necesidad no satisfecha permanece en terapia para tratar el curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple progresiva¹²¹.



3.14 Resumen

- Existe una serie de FAME disponibles para pacientes con EMRR adecuados para su uso en pacientes con SCA o actividad leve de la enfermedad, en pacientes con enfermedad altamente activa y también para los pacientes que no responden a la terapia de primera línea.
- Para la mayoría de los pacientes con EMRR, la terapia inicial será con IFN β o acetato de glatiramer. Estos requieren administración mediante inyección SC o IM. Es por esto que la enfermera especializada en EM tiene un papel importante en la preparación de los pacientes para que puedan autoadministrarse su FAME, utilizando bien jeringa y aguja o bien autoinyector.
- En algunos contextos, el agente oral fingolimod es una alternativa para IFN β o acetato de glatiramer en el tratamiento de la EMRR, mientras que en otros, fingolimod se utiliza para pacientes que vienen de una terapia de primera línea (p. ej., IFN β) o para aquellos que tienen EMRR altamente activa.
- En pacientes con EMSP que continúan experimentando brotes, se ha utilizado IFN β -1b y algunos centros continuarán el tratamiento de un paciente con su FAME actual mientras exista un beneficio clínico. La mitoxantrona también puede usarse en EMSP o EMRR agresiva, aunque debido a inquietudes sobre la toxicidad a largo plazo, durante un tiempo definido.
- Es importante informar a los pacientes sobre los efectos adversos probables, cómo manejar los efectos adversos más comunes y cuándo deben comunicar problemas específicos a su Centro de EM o médico de atención primaria.
- Además, cada FAME tiene requisitos diferentes para las evaluaciones y los análisis de seguimiento de rutina y es importante que los pacientes estén informados y tengan un seguimiento adecuado para asegurarse de que estas evaluaciones se aborden según se requiera.



Puntos de Aprendizaje Reflexivo:

¿Qué FAME se utilizan para personas con EM en su centro? ¿Cómo ayudará a los pacientes para que tomen sus FAME según se prescribe y se asegurará de que estén bien informados sobre los posibles beneficios de la terapia y los posibles efectos adversos?

¿De qué manera la introducción de la terapia oral puede cambiar el papel que tiene con los pacientes en comparación con los que reciben FAME por vía parenteral?

4 Tratamiento de los Síntomas de la EM

4.1 Objetivos de Aprendizaje



En esta sección se revisará el manejo de los síntomas de la EM. Después de la revisión de esta sección, debe ser capaz de:

- Resumir los síntomas que pueden experimentar las personas con EM.
- Describir el manejo de estos síntomas.

4.2 Introducción: La Importancia del Manejo de los Síntomas

Intro

Las personas con EM experimentan un espectro de síntomas que pueden ser el resultado de una neurodegeneración pasada o una característica de la progresión de la enfermedad (Figura 13)¹.

Es importante resaltar que estos síntomas pueden no mejorar con el tratamiento con FAME solamente y para lograr un beneficio más inmediato en términos de manejo de los síntomas y calidad de vida se requiere una terapia individualizada para manejar los síntomas². La mejora de los síntomas puede mantener la calidad de vida y la capacidad de los pacientes de realizar actividades diarias, así como la capacidad de conservar el empleo^{2,3}.

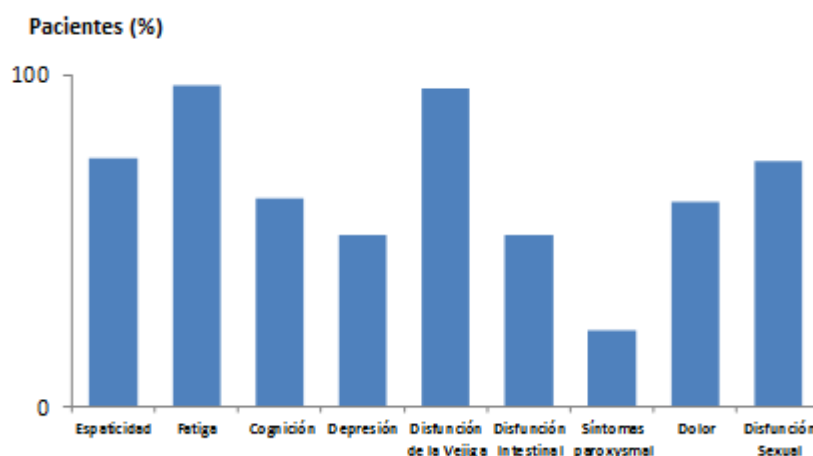


Figura 13: Síntomas de la EM¹

El manejo de los síntomas es una parte fundamental del cuidado de las personas con EM. El dejar síntomas sin tratar puede perjudicar de manera significativa la calidad de vida y la capacidad del paciente de continuar trabajando^{1,3}. Además, los síntomas también pueden llevar al desarrollo de síntomas adicionales; por ejemplo, la fatiga probablemente disminuya el ejercicio, lo que a su vez puede generar espasticidad, estreñimiento y también depresión¹. La disfunción de la vejiga, otro síntoma común en personas con EM, puede afectar los patrones de sueño que, a su vez, pueden afectar la cognición y agravar la depresión.

El romper el denominado “ciclo de síntomas” requiere de un enfoque individualizado que se centre en las necesidades del paciente y que puede incluir la terapia farmacológica y /o no

farmacológica, y la comunicación efectiva con el paciente. Por lo tanto, la enfermera especializada en EM es un miembro importante del equipo multidisciplinario (EMD) y puede ayudar a asegurarse de que las necesidades individuales de los pacientes se aborden de manera eficaz¹.



La enfermera especializado en EM es un miembro importante del EMD y puede ayudar a asegurar que las necesidades individuales de los pacientes se aborden de manera efectiva.

A fin de proporcionar un apoyo óptimo y asesoramiento apropiado a las personas con síntomas relacionados con la EM, la enfermera especializada en EM debe conocer las posibles opciones de tratamiento y, para la terapia farmacológica, debe comprender los posibles beneficios de la terapia, conocer los regímenes de dosis comunes y los posibles efectos adversos que puede experimentar el paciente.

En las siguientes secciones se resumen algunas de las terapias comunes para los síntomas comunicados con más frecuencia y que experimentan los pacientes con EM. Las estrategias de cuidado asistencial también son importantes y esta sección debería volver a revisarse dentro del Módulo 5 (Cuidado y asistencia).

4.3 Capacidad para Caminar

4.3.1 Antecedentes

La limitación en la capacidad para caminar es uno de los signos principales relacionados con la EM¹²² y puede afectar a más de tres cuartas partes de los pacientes con EM^{122,123}. La pérdida de la capacidad para caminar implica la necesidad del paciente de contar con asistencia para caminar o el uso de una silla de ruedas. Esto genera problemas para realizar tareas de la vida diaria y pérdida de la calidad de vida del paciente¹²³⁻¹²⁵. Además, el efecto en la familia o la persona a cargo del cuidado del paciente es significativo¹²⁶.



La limitación en la capacidad para caminar es uno de los signos principalmente asociados con la EM.

4.3.2 Manejo

El enfoque habitual para el manejo es la rehabilitación física y el reentrenamiento, junto al manejo de toda espasticidad asociada¹²³. El tratamiento de la espasticidad puede ayudar a caminar a través de la mejora del tono muscular, pero no tiene impacto en el trastorno de la marcha subyacente⁸⁸. En las etapas avanzadas de la EM, es posible que las sillas de ruedas o motorizadas sean inevitables¹²⁷.

4.3.3 Fampridina

Un tratamiento nuevo aprobado por la EMA para mejorar la capacidad para caminar en personas con EMRR y EMSP es la fampridina. En dos ensayos clínicos, entre un 35% y un 43% de los pacientes exhibieron respuesta positiva^{128,129}. En estos pacientes, la velocidad para caminar aumentó aproximadamente un 25% (cerca de 15,5 cm/segundo) en una distancia de 25 pies (7,62 m). Este comprimido de liberación retardada se toma dos veces al día, cada 12 horas¹³⁰.

mejorar la capacidad para caminar

Mensaje emergente del hipervínculo: La eficacia de fampridina se midió utilizando la prueba de "Marcha cronometrada de 25 pies" (T25FW). Se cronometró la velocidad de los pacientes para caminar 25 pies; un paciente respondedor se definió como un paciente con una velocidad de marcha más rápida por lo menos en tres de las cuatro visitas durante el tratamiento, en comparación con la velocidad máxima sin el fármaco^{128,129,131}. Los resultados de los dos estudios de fase III fueron muy similares, la proporción de pacientes con respuesta aumentó con el uso de fampridina (34,8% frente a 8,3% y 42,9% frente a 9,3%, $p < 0,001$ en ambos estudios). Los pacientes con respuesta aumentaron la velocidad para caminar en ambos estudios en aproximadamente un 25% o un aumento de aproximadamente 0,51 pies/segundo (cerca de 15,5 cm/segundo). También se utilizó la escala de marcha de 12 ítem de la EM (MSWS-12) para evaluar la respuesta del paciente y esta medida también mejoró en los pacientes tratados con fampridina, lo cual también se correlacionó con la presencia de respuesta según lo definido utilizando el criterio de valoración principal de T25FW.

La fampridina actúa mejorando la capacidad de las neuronas para transmitir la señal y, por lo tanto, actúa mejorando los déficit neurológicos asociados con la desmielinización^{129,131,132}.

fampridina

Mensaje emergente del hipervínculo: La fampridina es un bloqueador del canal de potasio^{131,132} que prolonga la duración del influjo de Na^{++} en la célula y, en consecuencia, el potencial de acción de los nervios, lo que reduce la cantidad de corriente necesaria para transmitir una señal nerviosa. Asimismo, el flujo de calcio en las terminaciones nerviosas también aumenta, lo que puede mejorar la conducción de señales a los demás nervios o el músculo¹³¹.

La fampridina se elimina sin cambios a través de los riñones. En consecuencia, si bien no hay riesgo documentado de interacciones con fármacos metabolizados por el hígado, existe un riesgo de niveles elevados en pacientes con disfunción renal. La fampridina no debe utilizarse en pacientes con baja eliminación de creatinina. <80 ml/min. Se sugiere evaluar la función renal en pacientes de edad avanzada antes de comenzar con la terapia¹³⁰.

Si bien la fampridina suele ser bien tolerada, el mecanismo de acción de la fampridina puede provocar convulsiones. De hecho, se informaron convulsiones durante el uso de fampridina, en particular en los primeros estudios de dosis más altas (p. ej., 20 mg) y los ensayos clínicos no pudieron confirmar la magnitud del riesgo con la dosis de 10 mg dos veces al día¹²⁸⁻¹³¹. Los pacientes con antecedentes de convulsiones no deben recibir fampridina¹³⁰.

Los eventos adversos más comunes con fampridina son leves y se resuelven sin una gestión específica. Los eventos comunes informados incluyen mareos y trastornos del equilibrio, temblores, insomnio, ansiedad, fatiga, dolor de espalda y malestar gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento)¹²⁸⁻¹³¹.

No hay informes de embarazo durante el uso de fampridina; no obstante, en los estudios en animales se han informado episodios adversos en el feto y se recomienda evitar su uso durante el embarazo¹³⁰.

4.4 Espasticidad

4.4.1 Antecedentes

Hasta tres cuartas partes de la población con EM experimentan espasticidad y el músculo afectado depende de la ubicación de las lesiones de la EM¹. La espasticidad está relacionada con un número de síntomas adicionales que incluyen dolor, disfunción intestinal y de la vejiga, y compromete de manera significativa la habilidad de las personas de continuar con las actividades de la vida diaria^{1,133}. La espasticidad puede compensar la debilidad muscular en pacientes con EM y, por lo tanto, el tratamiento puede revelar la debilidad¹.

4.4.2 Gestión

En pacientes afectados por la espasticidad, la fisioterapia y el ejercicio cuidadosamente planificado pueden ser útiles. El ejercicio debe planificarse con cuidado en colaboración con los servicios de rehabilitación e incluir ejercicios de flexibilidad, aeróbicos y de relajación^{1,134}.

La terapia farmacológica de primera línea usualmente es baclofén o tizanidina^{1,2} (Tabla 24).

Mensaje emergente del hipervínculo: Tabla 24: Agentes de primera línea utilizados para la espasticidad

Agente	Dosis	Efectos adversos	Comentarios
Baclofén	Dosis inicial: 5 mg oral 2 a 3 veces/día. Ajuste de la dosis: no más de cada 3 días Dosis habitualmente efectiva: 20 mg 3 veces al día. Dosis máxima: 100 mg, a menos que el paciente esté bajo estricta supervisión médica en el hospital ¹³⁵ . Pueden requerirse hasta 200 mg por día ¹ .	La mayoría ocurre durante el inicio del tratamiento: Sedación Somnolencia Náuseas Menos comunes: Sequedad en la boca Mareo Cansancio Confusión Poco frecuentes: Parestesias Depresión También puede haber una disminución del umbral de convulsiones, en particular en pacientes epilépticos. Es posible la exacerbación de trastornos psiquiátricos; los pacientes con afecciones psiquiátricas preexistentes deben ser tratados con precaución y mantenerse bajo estricta vigilancia ¹³⁵	Tomar los comprimidos con leche o algún alimento ayuda a aliviar las náuseas. Los efectos de baclofén en la presión sanguínea pueden aumentar con el uso simultáneo de una terapia antihipertensiva; por lo tanto, debe usarse con sumo cuidado en pacientes que reciben terapia para la hipertensión ¹³⁵
Tizanidina	3 a 4 veces/día ¹ Dosis inicial: 1 mg o 2 mg antes de dormir (debido al riesgo de sedación); 3 o 4 veces al día Ajuste de la dosis: no más de cada media semana según la respuesta. Dosis máxima: 12 mg (dosis única) y no más de 32 mg/día ^{1,136}	Sedación Hipotensión Mareo Cansancio Náuseas y molestias gastrointestinales (estreñimiento). Poco frecuentes: alucinaciones y debilidad ^{1,136}	Se debe advertir a los pacientes que el alcohol puede empeorar los efectos sedantes de la tizanidina. Los efectos de la tizanidina en la presión sanguínea pueden aumentarse en pacientes que toman una terapia antihipertensiva y se recomienda precaución. Debido al (poco probable) riesgo de disfunción hepática, se necesitan pruebas de función hepática antes y durante la terapia con dosis superiores a 12 mg por día ¹³⁶ . Se debe tener cuidado al interrumpir la tizanidina, ya que se ha informado hipertensión de rebote ¹³⁶ .

Tabla 24: Agentes de primera línea utilizados para la espasticidad

El baclofén y la tizanidina orales tienen efectos similares en la espasticidad¹. En una revisión sistemática¹³⁷ los datos sobre baclofén se describieron como limitados; sin embargo, se informaron mejoras en la espasticidad en al menos algunos estudios¹³⁷. También se halló evidencia de que el baclofén mejora el rango de movimiento y la frecuencia de los espasmos y, posiblemente, la marcha. Sin embargo, no hay evidencia de que el baclofén mejore la capacidad funcional. Si bien la evidencia sobre tizanidina se describió como más completa, la eficacia se describió como similar, con mejoras demostradas en la prueba del péndulo y la puntuación de la espasticidad, así como el tono, en algunos estudios. Nuevamente, al igual que el baclofén, no se detectó ningún efecto en la capacidad funcional¹³⁷. En un análisis de estudios comparativos, no se observó ninguna diferencia entre la tizanidina y el baclofén¹³⁷.

Para pacientes no ambulatorios que no responden al baclofén o tizanidina, el dantroleno puede tener efectos en la espasticidad; sin embargo, los datos son limitados^{1,137}. Los efectos adversos frecuentes (debilidad y síntomas gastrointestinales) limitan el papel del dantroleno¹³⁷, y el riesgo de anomalías en la función hepática requiere del monitoreo frecuente de la función hepática¹. También puede utilizarse diazepam para la espasticidad, que si bien es igual de eficaz que el baclofén y la tizanidina, también está más frecuentemente asociado con efectos adversos, como sedación y debilidad¹³⁷. Los pacientes a los que se les prescribe diazepam deben ser alertados sobre los efectos sedativos y se les debe recomendar que tomen su medicamento por la noche antes de dormir¹.

El nabiximol es un extracto del cannabis que actúa en los receptores cannabinoides del cerebro y de la médula espinal. Está aprobado para la EM como una terapia complementaria en aquellas personas en las que la espasticidad y los espasmos no responden a los otros medicamentos disponibles^{138,139}. Está disponible como espray bucal. Los efectos secundarios incluyen mareos, somnolencia y sensación de aturdimiento. Ocasionalmente, el uso de este espray puede producir dolor bucal, por lo que es importante cambiar regularmente el lugar de la boca en el que se aplica. La mitad de los pacientes con EM aproximadamente responden al nabiximol. Se puede saber si alguien responde al medicamento tras cuatro semanas de prueba del fármaco. La dosis se puede controlar variando el número de veces de pulsaciones de espray diarias utilizadas.

La terapia de combinación puede ayudar a minimizar las dosis de cada agente utilizado y, por lo tanto, la posible gravedad de los efectos adversos¹. Sin embargo, los pacientes pueden requerir ayuda para planificar sus medicamentos ya que los fármacos se administran con diferentes horarios.

Los pacientes que pierden respuesta al medicamento oral o que no pueden tolerar la terapia, pueden obtener alivio del baclofén intratecal. La bomba de baclofén es una bomba programable y un catéter que se implantan quirúrgicamente y llevan el baclofén directamente al espacio intratecal donde el líquido fluye alrededor de la médula espinal. La mayoría de las personas informan que la bomba programable no es incómoda ni restrictiva, y que no interfiere con sus movimientos. Después de una inyección de prueba, puede usarse una bomba para una administración continua¹. El baclofén intratecal ha demostrado mejorar la rigidez y los espasmos, en particular la espasticidad bilateral de las piernas^{1,134}.

La interrupción abrupta del baclofén intratecal ha provocado síntomas de abstinencia que incluyen fiebre alta, estado mental alterado, rebote e incremento de la espasticidad por encima de los niveles previos y rigidez muscular que, en raras ocasiones, ha progresado hasta rabdomiolisis, fallo multiorgánico y muerte. Los pacientes y cuidadores deben conocer la importancia de mantener bien programadas las visitas de relleno de la bomba y ser educados sobre los síntomas iniciales por abstinencia de baclofén. Se debe prestar especial atención a los pacientes en riesgo (p. ej., lesiones de la médula espinal a la altura D-6 o más arriba, dificultades en la comunicación, antecedentes de síntomas de abstinencia de baclofén oral o intratecal).

La toxina botulínica se ha utilizado al margen de indicación para el tratamiento de la espasticidad en personas con EM durante años, sobre la base de estudios que demostraron eficacia en pacientes después de un ictus². En algunos mercados, determinadas formulaciones pueden estar aprobadas para la espasticidad o incluso específicamente para la espasticidad relacionada con la EM². El tratamiento con toxina botulínica generalmente se considera como terapia de rescate después de que haya fallado la terapia de primera línea. Los efectos adversos comunicados incluyen dificultad para tragar, hablar o respirar, y fatiga y debilidad; esta última representa una preocupación especial en las personas con EM².

4.5 Fatiga

4.5.1 Antecedentes

La fatiga es un síntoma comunicado por la mayoría de los pacientes con EM¹ y que perjudica de manera significativa la calidad de vida, así como la capacidad de continuar trabajando^{139,140}. Hasta un tercio de las personas con EM pueden identificar la fatiga como su síntoma más discapacitante, que puede llevar al inicio o empeoramiento de otros síntomas incluidos la depresión, la pérdida de la función cognitiva y, a través de un efecto en el ejercicio, la debilidad muscular.



Hasta un tercio de las personas con EM pueden identificar la fatiga como su síntoma más discapacitante, que puede llevar al inicio o empeoramiento de otros síntomas incluidos la depresión, la pérdida de la función cognitiva y, a través de un efecto en el ejercicio, la debilidad muscular.

4.5.2 Manejo

La terapia no farmacológica de la fatiga puede incluir chalecos refrigerantes o bebidas frescas para reducir la temperatura elevada del cuerpo. Además, el ejercicio aeróbico y la terapia ocupacional pueden ayudar a los pacientes con fatiga (Figura 14).



Figura 14: El manejo de la fatiga ¹

La terapia farmacológica para aliviar la fatiga se realiza con estimulantes del SNC como el metilfenidato, el modafinil, la amantadina y, si bien no está disponible en muchos mercados, la dextroanfetamina¹ **(Tabla 25).**

Agente	Dosis	Efectos adversos	Comentarios
Amantadina	100 mg dos veces al día Si se desarrolla tolerancia, se puede aplicar un descanso del medicamento de 2 a 3 semanas para prolongar los beneficios terapéuticos ¹ .	En general se tolera bien (<10% de los pacientes interrumpe la terapia en estudios clínicos) Generalmente leves: Sueños vívidos Náuseas Hiperactividad Ansiedad Insomnio Estreñimiento Erupción cutánea Mucho menos comunes: Alucinaciones ¹⁴¹	Terapia de primera línea habitual
Modafinil	100 a 200 mg/día (habitualmente, la segunda dosis se toma antes de las 2 p. m. para evitar el insomnio)	Generalmente se tolera bien. Más comunes: Náuseas Estreñimiento Nerviosismo Agitación Pérdida del apetito ¹ . El insomnio es un efecto adverso posible pero no se informó en los ensayos de EM ¹⁴¹ Los efectos adversos poco comunes, pero graves, incluyen erupciones cutáneas, efectos adversos psiquiátricos e hipertensión ¹⁴¹	

Tabla 25: Terapia farmacológica para la fatiga

Ninguno de estos agentes está aprobado para el manejo de la fatiga en personas con EM^{1,141}; por ejemplo, el metilfenidato está indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), el modafinil para la somnolencia excesiva en pacientes con narcolepsia y la amantadina para la profilaxis y el tratamiento de síntomas de la gripe.

La amantadina es comúnmente considerada como la terapia de primera línea para la fatiga^{141,142}. Cuatro ensayos clínicos a corto plazo sobre amantadina han comunicado mejoras en la fatiga y la preferencia de los pacientes por la amantadina sobre el placebo^{141,142}. En general, entre el 20% y el 40% de los pacientes con EM con fatiga de leve a moderada muestran reducción a corto plazo de la fatiga con amantadina^{1,2,143}.

El modafinil demostró mejorar la fatiga fundamentalmente en tres ensayos¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Sin embargo, otros dos estudios no pudieron hallar beneficios en comparación con el placebo^{147,148}. La agencia reguladora europea (EMA) ha indicado que la relación riesgo-beneficio del modafinil es positiva solo para la narcolepsia¹⁴¹.

4.6 Disfunción de la Vejiga

4.6.1 Antecedentes

Muchas personas con EM padecen disfunción de la vejiga^{1,149}. Las lesiones de la EM llevan a la inestabilidad del detrusor y a problemas de esfínter, que pueden producir síntomas de vejiga hiperactiva (VH) (frecuencia urinaria, incontinencia) o retención urinaria^{1,150}; la inestabilidad del detrusor y la hiperactividad de la vejiga es la afección más común, comunicada en aproximadamente un 60% de pacientes con EM¹⁵⁰.

4.6.2 Evaluación: Papel de la Enfermera Especializada en EM

Los pacientes pueden ser reacios a comunicar la existencia de incontinencia y otros problemas de la vejiga, y es importante que la enfermera especializada en EM esté preparada para sacar este tema a sus pacientes. Preguntas simples pueden ayudar a los pacientes a hablar de sus síntomas en un entorno abierto y de confianza¹⁵¹.



Los pacientes pueden ser reacios a comunicar la existencia de incontinencia y otros problemas de la vejiga, y es importante que la enfermera especializada en EM esté preparada para sacar este tema a sus pacientes.

4.6.3 Manejo

Si bien la terapia conductual y el entrenamiento de la vejiga (p. ej., [ejercicios de Kegel](#)) pueden ser útiles en pacientes con VH, la mayoría puede necesitar terapia farmacológica. El pilar fundamental de la terapia farmacológica son los agentes anticolinérgicos como: oxibutinina, tolterodina, solifenacina, trospio o los antidepresivos tricíclicos^{1,152}. Si bien existe amplia evidencia sobre estos fármacos para tratar la VH, hay menos información sobre su uso en personas con EM¹⁵². Una revisión sistemática identificó solo cinco ensayos, de los cuales un solo estudio de oxibutinina comunicó efectos significativos sobre la frecuencia¹⁵².

La terapia con anticolinérgicos está asociada con efectos secundarios comunes como sequedad en la boca, visión borrosa y estreñimiento¹, y existe cierta evidencia de que los agentes más nuevos (p. ej., tolterodina, fesoterodina, darifenacina, trospio y solifenacina) se asocian con menos frecuencia a los síntomas molestos de los anticolinérgicos y permiten el ajuste de la dosis para lograr un equilibrio aceptable entre la eficacia y la tolerabilidad^{151,153}. Además, los agentes antimuscarínicos anteriores están asociados a alteraciones cognitivas; esto ocurre con menos frecuencia con los agentes más nuevos, en particular con el trospio.

ejercicios de Kegel

Mensaje emergente del hipervínculo: Los ejercicios de Kegel pueden ser útiles tanto a hombres como mujeres con problemas de pérdidas de orina o control intestinal. El objetivo de los ejercicios de Kegel es mejorar el tono muscular fortaleciendo los músculos pubocoxígeos del suelo pélvico. Los ejercicios de Kegel se pueden realizar en cualquier momento y en cualquier lugar. La mayoría de las personas prefieren realizar estos ejercicios acostados o sentados en una silla. Después de entre 4 y 6 semanas, la mayoría de las personas nota cierta mejoría, pero pueden pasar hasta tres meses hasta que aparezcan los beneficios clínicos. Instrucciones para los ejercicios de Kegel¹⁵¹:

- Presione o contraiga el músculo pélvico como si estuviera intentando detener el flujo de orina.
- Mantenga la contracción durante varios segundos.
- Relaje y repita.
- Realice al menos 3 series de 10 contracciones todos los días.

Para aquellos que no responden a la terapia de primera línea o desarrollan infecciones urinarias recurrentes, es posible que sea necesaria la derivación a un urólogo¹. Las estrategias de tratamiento que pueden considerarse en pacientes que no responden a la terapia con anticolinérgicos pueden incluir la **“estimulación transcutánea del nervio tibial posterior” (PTNS/TPTNS)**, que puede ser utilizada por los urólogos para proporcionar control a largo plazo de la VH sin los efectos adversos de la terapia con anticolinérgicos¹⁵⁴. En un estudio sobre PTNS en 70 pacientes con EM, las sesiones diarias de TPTNS a lo largo de 3 meses produjeron una mejora clínica en más del 80% de los pacientes¹⁵⁵.

“estimulación transcutánea del nervio tibial posterior” (PTNS/TPTNS)

Mensaje emergente del hipervínculo: La estimulación percutánea del nervio tibial posterior (PTNS) para la vejiga hiperactiva implica la inserción de una aguja fina en un nervio ubicado por encima del tobillo. Una corriente eléctrica mínima atraviesa la aguja y se transmite a los nervios que controlan la función de la vejiga.

Para pacientes con VH refractaria **la toxina botulínica** se está utilizando cada vez más para proporcionar alivio¹⁵⁶, también en personas con EM¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. En un estudio con personas con EM, tres cuartas partes de los tratados comunicaron una mejoría clínica, y la mitad de los pacientes comunicaron un “éxito completo” (continencia total). La falta de respuesta fue más probable en personas con EM avanzada¹⁵⁹. En este estudio, no se comunicaron complicaciones de la terapia, pero las posibles complicaciones pueden incluir dolor, infecciones urinarias y hematuria^{157,159}.

la toxina botulínica

Mensaje emergente del hipervínculo: Para el tratamiento de la VH, la toxina botulínica se diluye en una solución salina y se inyecta durante la cistoscopia en cantidades pequeñas en el músculo detrusor, evitando el trigono. Se suministra analgesia, p. ej., a través de un anestésico inhalado como óxido nitroso, y se les debe enseñar a los pacientes la autocateterización, ya que puede producirse un aumento en el volumen post-miccional.

La incontinencia y la frecuencia urinaria nocturnas son dos de los peores problemas asociados con los problemas urinarios. Para la mayoría de las personas con EM, los síntomas mejoran significativamente al tomar un antimuscarínico oral antes de acostarse. En ocasiones, los problemas persisten y la desmopresina puede resultar eficaz, ya que reduce la cantidad de orina producida durante la noche por los riñones (cuando están en su fase más productiva). El efecto dura entre 3 y 6 horas, y es segura cuando se toma exactamente según las instrucciones. La desmopresina se utiliza habitualmente como espray. Se puede usar durante el día, pero es fundamental que el paciente sea consciente de los posibles peligros de retener demasiada agua si se utiliza más de una vez al día. No debe prescribirse a personas de más de 65 años.

Es posible que los pacientes que sufren de retención deban aprender a realizarse ellos mismos un cateterismo y existe evidencia de que los antagonistas α -adrenérgicos pueden proporcionar algunos beneficios^{1,149}.

4.7 Disfunción Intestinal

4.7.1 Antecedentes

Los síntomas intestinales incluyen estreñimiento, urgencia e incontinencia intestinal. Las heces blandas que no se originan debido a algún tipo de infección o a la medicación son, normalmente, el resultado de una obstrucción o tapón intestinal, en el que las heces blandas de la parte superior del intestino pasan alrededor de la obstrucción. El estreñimiento es el síntoma intestinal más habitual y se define como los movimientos intestinales poco frecuentes, incompletos o dificultosos.

4.7.2 Evaluación: Papel de la Enfermera Especializada en EM

El manejo de la disfunción comienza con la evaluación de un profesional sanitario con experiencia y continúa con la colaboración con el individuo para desarrollar un enfoque que responda a sus necesidades concretas. Los factores que pueden contribuir al estreñimiento incluyen la escasa movilidad, la restricción voluntaria de los fluidos para minimizar la incontinencia urinaria, los medicamentos anticolinérgicos utilizados para los síntomas vesicales concomitantes y los malos hábitos alimenticios. La incontinencia fecal puede surgir como resultado de una reducción de la sensación rectal y perineal, una baja capacidad de cierre de los músculos del esfínter, un fecaloma que produce sobrecarga y rebreflujo rectales, o cualquier combinación de estos factores.

4.7.3 Manejo

Si bien las recomendaciones generales para el manejo de la disfunción intestinal en la EM incluyen mantener una alimentación rica en fibra, alta ingesta de líquido, rutina intestinal regular y uso de enemas o laxantes, la evidencia para respaldar la eficacia de estas recomendaciones es escasa¹⁶⁰. El tratamiento farmacológico a largo plazo para prevenir la disfunción intestinal no se recomienda y puede causar habituación. Sin embargo, no siempre es posible evitar el tratamiento farmacológico¹⁶¹.

La estimulación del nervio sacro se ha utilizado como tratamiento para la incontinencia fecal¹⁶². Este procedimiento no se ha estudiado de manera sistemática para la EM, pero puede beneficiar de manera significativa a algunos pacientes.

4.8 Disfunción Sexual

4.8.1 Antecedentes

La función sexual normal comprende un conjunto complejo de factores físicos y psicológicos que pueden verse fácilmente alterados en una enfermedad crónica como la EM. Los problemas sexuales no solo pueden resultar angustiosos, sino que pueden tener un gran impacto en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus parejas¹⁶³. El problema sexual más prevalente entre los hombres con EM es la disfunción eréctil (DE), que se estima que afecta hasta a un 70% de los pacientes^{164,165}.

4.8.2 Evaluación: Papel de la Enfermera Especializada en EM

La enfermera especializada en EM debe afrontar este tema con tacto y favorecer el diálogo acerca de las cuestiones sexuales y las relaciones personales. La enfermera debe proporcionar información sobre los servicios de apoyo y ayuda psicológica disponibles a nivel local. Es necesario ofrecer a la pareja la oportunidad de visitar a un especialista en problemas sexuales para recibir recomendaciones acerca de los lubricantes y la utilización de dispositivos de ayuda sexual, y para obtener información general con respecto a las relaciones sexuales¹⁶⁶.

4.8.3 Manejo

Los tratamientos para la disfunción sexual en pacientes con EM de ambos géneros son, fundamentalmente, los mismos que para la población general y dependen en gran parte de la etiología del problema. Los inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) pueden recetarse a pacientes con DE y hay evidencias que sugieren que el sildenafil puede ser eficaz en ambos géneros en dosis de hasta 100 mg, aunque los datos son más claros en los

hombres¹⁶⁷. El tadalafil tiene la ventaja de que es eficaz durante hasta 36 horas, lo que implica la reducción de la planificación y de la presión de tener que programar un encuentro sexual. En un estudio italiano, el 78% de los hombres con EM respondió a las dosis de 10-20 mg de tadalafil, con mejoras estadísticamente significativas en la función eréctil y en las puntuaciones de satisfacción sexual¹⁶⁸.

Existe una variedad de lubricantes tópicos, geles y cremas para evitar la sequedad vaginal, y la terapia con andrógenos, con compuestos como la metiltestosterona o la dehidroepiandrosterona, puede contribuir a aumentar la libido, especialmente en mujeres con bajas concentraciones de andrógenos¹⁶⁹. No obstante, no se recomienda la utilización a largo plazo de estos compuestos debido a su perfil de efectos secundarios.

También se ha demostrado que el entrenamiento de la musculatura del suelo pélvico, solo o en combinación con electroestimulación neuromuscular intravaginal o con estimulación transcutánea del nervio tibial, contribuye a mejorar la disfunción sexual de mujeres con EM.¹⁷⁰

La intervención más importante consiste en mantener una conversación abierta con la paciente y su pareja y derivarla al especialista adecuado, si lo desea y es necesario.

4.9 Depresión

4.9.1 Antecedentes

Más de la mitad de los pacientes con EM pueden experimentar depresión en algún momento de sus vidas¹. La depresión puede estar relacionada con procesos subyacentes de la enfermedad, el desafío de vivir con EM, la terapia con FAME o una combinación de estos factores¹.

4.9.2 Evaluación: Papel de la Enfermera Especializada en EM

Las personas con EM deben ser evaluadas para detectar una posible depresión durante las visitas clínicas de rutina y se les debe pedir que informen sobre los síntomas a su enfermera especializada en EM o a su médico general¹. Hay herramientas y escalas disponibles para detectar la depresión y evaluar la gravedad y necesidad de terapia.^{171,172}



Las personas con EM deben ser evaluadas para detectar una posible depresión durante las visitas clínicas de rutina y se les debe pedir que informen sobre los síntomas a su enfermera especializada en EM o a su médico.

4.9.3 Manejo

La terapia farmacológica para la depresión debe iniciarse cuando esté indicada, comúnmente con un antidepresivo SSRI o tricíclico.

Los efectos adversos con la terapia con SSRI incluyen disminución del apetito, somnolencia o perturbaciones del sueño, mareos y temblores, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, astenia, aumento del peso corporal y disfunción sexual. En raras ocasiones, un síndrome del tipo neuroléptico maligno puede ocurrir cuando se inicia la terapia con un SSRI. Los síntomas incluyen hipertermia y rigidez, mioclonus y confusión.

Los antidepresivos tricíclicos están asociados con los efectos secundarios de los anticolinérgicos, como sequedad de boca, pupilas dilatadas, hiperpirexia, retención urinaria y estreñimiento. Otros efectos adversos pueden incluir mareos, debilidad y ansiedad o insomnio.

4.10 Cognición

4.10.1 Antecedentes

Aproximadamente entre un 45% y un 65% de los pacientes con EM presentan cierto grado de deterioro cognitivo¹⁷³. El deterioro puede comenzar en etapas tempranas de la enfermedad y la cognición continúa deteriorándose con el avance de la EM¹⁷⁴. Los síntomas principales de estos déficit incluyen problemas de concentración, fatiga y agotamiento mental, dificultades de aprendizaje y descuidos.

4.10.2 Manejo

No hay ningún medicamento aprobado para el tratamiento de los déficit cognitivos en la EM. Se ha comunicado que el uso sin indicación del donepezilo en 69 personas con EM se ha asociado a efectos positivos, pero esto no se pudo confirmar en un estudio más amplio¹⁷⁵. Un estudio realizado con memantina se interrumpió de manera anticipada debido a la evidencia de empeoramiento relacionado con el tratamiento de los síntomas neurológicos¹⁷⁶. Hasta ahora, la rivastigmina no ha demostrado tener efectos significativos en los problemas cognitivos de los pacientes con EM en pequeños estudios, pero actualmente está siendo investigada en un estudio multicéntrico más amplio con 200 pacientes¹⁷⁷.

4.11 Dolor

4.11.1 Antecedentes

El dolor es experimentado por más personas con EM de lo que se suele estimar¹. Las estimaciones más recientes sugieren que alrededor de la mitad de los pacientes sufren una variedad de síntomas¹⁷⁸ (Tabla 26). A menudo, es muy difícil que las personas con EM expresen o localicen su dolor o sus molestias.

Tipo	Ejemplos y frecuencia	Manejo farmacológico
Agudo	Dolor paroxístico	Antiepilépticos
	Neuralgia del trigémino (1,9 a 3%)	Antiepilépticos o antiespásticos
	Fenómeno de Lhermitte (>25%)	Procedimientos quirúrgicos
	Espasmos distónicos (10 a 20%)	
Crónico	Dolor en las lumbares	Antiepilépticos
	Dolor disestésico en las extremidades	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
	Espasmos, calambres (común)	Narcóticos opioides
	Síndrome de dolor regional complejo (poco común)	Bloqueadores nerviosos, antidepresivos tricíclicos

Tabla 26: síndromes de dolor en la esclerosis múltiple¹⁷⁸

El dolor agudo puede empeorar o volverse más frecuente a medida que avanza la EM. El dolor paroxístico puede ocurrir en cualquier sitio dependiendo del nervio afectado. La **neuralgia del trigémino** puede ocurrir en hasta un 3% de los pacientes¹.

neuralgia del trigémino

Mensaje emergente del hipervínculo: La neuralgia del trigémino se caracteriza por una sensación facial similar a la "descarga eléctrica" que dura desde unos segundos hasta un minuto, pero se experimenta varias veces durante el día. Es consecuencia de una señal nerviosa anormal en el nervio trigémino, que es un nervio involucrado en la sensación del rostro.

4.11.2 Manejo

Muchas terapias utilizadas para el dolor en personas con EM se basan más en la experiencia clínica que en la evidencia de ensayos clínicos a gran escala¹⁷⁸ y se utilizan una serie de agentes (Tabla 27).

Agente	Usos comunes en esclerosis múltiple*	Efectos adversos comunes
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Neuralgia del trigémino Signo de Lhermitte Dolor paroxístico‡	Sabor alterado Ataxia Depresión de la médula ósea Estreñimiento Diplopía Mareo Disartria Malestar gastrointestinal Hiponatremia Disminución del nivel de conciencia Sedación
Lamotrigina	Neuralgia del trigémino	Ataxia Visión borrosa Diplopía Mareo Cefalea Insomnio Irritabilidad
Pregabalina	Dolor neuropático central Dolor paroxístico Neuralgia del trigémino	Visión borrosa y pérdida de agudeza visual Mareo Vértigo Somnolencia/fatiga Cambios de humor Ataxia/temblor Malestar gastrointestinal ¹⁷⁹ .
Gabapentina	Dolor neuropático central Signo de Lhermitte Dolor paroxístico Neuralgia del trigémino	Ataxia Diplopía Fatiga Malestar gastrointestinal Nistagmo Sedación Temblor
Clonazepam	Dolor paroxístico	Ataxia Mareo Letargia Sedación
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina	Dolor neuropático central	Visión borrosa Estreñimiento Somnolencia Sequedad en la boca Sedación Retención urinaria
Relajante muscular		
Baclofén	Espasmos tónicos dolorosos Neuralgia del trigémino	Mareo Fatiga Malestar gastrointestinal Convulsiones Somnolencia transitoria Debilidad
<p>* Algunos medicamentos pueden no estar disponibles en todos los países; no está necesariamente basado en estudios publicados.</p> <p>‡ El dolor paroxístico se refiere a un dolor breve, frecuente y estereotipado con un comienzo repentino (es decir, signo de Lhermitte o dolor pélvico paroxístico)</p>		

Tabla 27: Medicamentos utilizados habitualmente en el tratamiento de los síndromes de dolor en la EM¹⁷⁸

Para el dolor paroxístico agudo, los antiepilépticos representan la terapia de primera línea; los ejemplos de estos fármacos incluyen carbamazepina, gabapentina, pregabalina, **levetiracetam o lamotrigina**¹⁸⁰.

La carbamazepina puede causar leucopenia, trombocitopenia y, en raras ocasiones, agranulocitosis y anemia. Por lo tanto, se recomienda realizar un hemograma antes del tratamiento¹⁸¹. Se debe recomendar a los pacientes que informen a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera infección (p. ej., fiebre, dolor de garganta) o hematomas o reacciones cutáneas¹⁷⁹. Debido al riesgo de anomalías en la función hepática, también se suele evaluar la función hepática antes de la terapia y periódicamente durante ésta¹⁷⁹. Los pacientes tratados con carbamazepina pueden sufrir más efectos adversos que aquellos tratados con gabapentina o lamotrigina, y la discontinuación puede ser más frecuente¹⁷⁸.

La pregabalina es una terapia aprobada para el dolor neuropático periférico y central. La dosis habitual es de 150 mg por día administrada en dos o tres dosis que puede aumentarse a 300 mg por día después de 3 a 7 días y, de ser necesario, a una dosis máxima de 600 mg por día después de un intervalo adicional de 7 días. Los efectos adversos con pregabalina son similares a los de la gabapentina y, para las personas con EM que reciben pregabalina, es importante considerar si la aparición de síntomas visuales es un efecto adverso de la terapia o si son secundarios a la EM. Las dosis más altas de gabapentina que se utilizan para el dolor neuropático pueden derivar en efectos adversos más frecuentes o graves que con pregabalina, si bien no se realizaron estudios comparativos en personas con EM.

levetiracetam o lamotrigina

Mensaje emergente del hipervínculo: Otros agentes utilizados (aunque no están aprobados para el dolor neuropático) también tienen perfiles de efectos adversos característicos. El levetiracetam está asociado con nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. Además, pueden presentarse anorexia, cambios en el estado de ánimo (depresión, ansiedad, insomnio e irritabilidad) temblor, efectos gastrointestinales y convulsiones¹⁴⁴. Sin embargo, normalmente no se requieren análisis de sangre o pruebas de la función hepática antes o durante el tratamiento. Asimismo, la lamotrigina puede estar asociada con agresión o irritabilidad, cefalea, mareos, cansancio y fatiga, erupciones cutáneas y malestar gastrointestinal¹⁸³.

El tratamiento del dolor neuropático en personas con EM es altamente individualizado¹. Para el dolor paroxístico es posible que se necesite una terapia de combinación, mientras que el dolor del trigémino puede tratarse con antiepilépticos o antiespásticos, como baclofén o misoprostol^{1,180,184}. Estudios pequeños de las opciones de tratamiento de la neuralgia del trigémino sugieren que la mayoría de los pacientes pueden obtener beneficios con la terapia (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina)¹⁷⁸. También pueden utilizarse antidepresivos tricíclicos para el dolor neuropático, aunque los efectos adversos pueden ser muy variados y significativos (véase la sección *Depresión*)¹⁸⁵. Para las personas que no responden a la terapia farmacológica, pueden considerarse procedimientos quirúrgicos o de descompresión microvascular¹⁷⁸.

En general, se ha sugerido que alrededor del 50% de los pacientes pueden responder a la terapia de primera línea con antiepilépticos para los síndromes de dolor neuropático en la EM; sin embargo, la respuesta varía notablemente entre pacientes y requiere de una revisión y evaluación continuas¹⁷⁸.



Alrededor del 50% de los pacientes puede responder a la terapia de primera línea con antiepilépticos para los síndromes de dolor neuropático en la EM.

El signo de Lhermitte es una sensación de “descarga eléctrica”, como un hormigueo en todo el cuerpo, que a menudo desciende por la columna vertebral cuando el paciente baja la

cabeza¹. Puede ocurrir en un cuarto a un tercio de los pacientes con EM y, si resulta muy molesto, puede tratarse con cirugía¹.

El dolor neuropático crónico también es común en personas con EM y, al igual que para el dolor neuropático agudo, los antiepilépticos son la terapia de primera línea habitual, con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos tricíclicos o bloqueadores nerviosos^{1,180}. Los espasmos distónicos pueden causar tanto dolor agudo como crónico y pueden aliviarse con antiespásticos (véase la sección Espasticidad).

Según la práctica clínica local, los pacientes con dolor crónico pueden asistir a una clínica de tratamiento del dolor especializada para su evaluación y manejo. Las clínicas para el tratamiento del dolor varían en cuanto al tratamiento o las terapias ofrecidas, y no todos los centros tienen una clínica del dolor específica.

4.12 El Papel de la Medicina Complementaria y Alternativa

La medicina complementaria y alternativa hace referencia a las formas de tratamiento que no son ampliamente utilizadas por los profesionales de la salud ortodoxos. Complementaria hace referencia a los tratamientos que se utilizan junto con la medicina ortodoxa. Alternativa hace referencia a los tratamientos que se utilizan en lugar de los enfoques más convencionales.

Entre un tercio y dos tercios de las personas con EM utilizarán tratamientos de medicina complementaria y alternativa, por lo general a la par de la terapia convencional¹⁸⁶. Muchos de los que usan tratamientos de medicina complementaria y alternativa dicen obtener beneficios de estas terapias, las cuales incluyen dieta, ácidos grasos omega-3 y antioxidantes¹⁸⁶. Los pacientes referían el uso de MAC principalmente durante la transición de deterioro de enfermedad moderada a grave, por ejemplo, reduciendo la distancia máxima caminada. En esta etapa, los pacientes prueban todos los tratamientos posibles para la enfermedad o sus síntomas, mientras que los pacientes en estadios más avanzados se han resignado al hecho de que sufren una enfermedad incurable.¹⁸⁷

En un estudio reciente se demostró que el uso más prevalente de MAC se basaba en vitaminas y minerales (89 %, n = 24), productos naturales no vitaminas ni minerales (PN) (44 %, n = 12), técnicas de relajación (33 %, n = 9) y dietas especiales (30 %, n = 8).¹⁸⁸

Existen unos pocos ensayos sobre estos agentes; sin embargo, la mayoría parecen ser seguros y no interferir con la terapia convencional (Tabla 28)¹⁸⁶. No obstante, se debe recomendar a los pacientes que informen el uso de terapias complementarias a su enfermera especializada en EM o médico, para asegurarse de que reciban el asesoramiento adecuado.



Entre un tercio y dos tercios de las personas con EM utilizarán tratamientos de medicina complementaria y alternativa. Se debe recomendar a los pacientes que informen el uso de estos tratamientos a su enfermera especializada en EM o médico.

Agente	Origen	Comentarios
Ácidos grasos Omega-3	Ácido graso esencial que debe obtenerse mediante la dieta (p. ej., lino, soja, pescado y aceites de pescados como caballa y salmón).	Un ensayo clínico sugirió una tendencia a la reducción de las puntuaciones de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS); sin embargo, hubo limitaciones en el estudio. Aparentemente es seguro y solo se ha informado indigestión leve y malestar gastrointestinal.
Ácido lipóico	Antioxidante y suplemento dietético.	Se demostró en un pequeño estudio que mejora los marcadores de inflamación en personas con EM. Los efectos gastrointestinales leves y cefalea son los efectos adversos más comunes.
Ginkgo bilboa	Hierba medicinal tradicional china.	Si bien es controvertido el efecto beneficioso sugerido en la cognición, existe evidencia limitada de que tiene un efecto en personas con EM. Es bien tolerado.
Ginseng	Hierba medicinal tradicional china.	Se sugiere para disminuir la fatiga, aunque no se han comprobado los efectos en los pacientes con EM. Las dosis altas pueden causar efectos adversos (hipertensión, nerviosismo, irritabilidad e insomnio).
Té verde	Se sugiere que tiene efectos inmunomoduladores.	Evidencia limitada, si es que la hay en pacientes con EM, pero se han iniciado estudios. En general es bien tolerado, aunque en dosis altas utilizadas en estudios sobre el cáncer causaron disfunción hepática.
Vitamina D	Vitamina producida en la piel mediante la exposición a la luz UV. Niveles bajos (de ingesta y en suero) están asociados con una mayor prevalencia de EM en estudios epidemiológicos.	Hay estudios clínicos en progreso para evaluar el efecto en pacientes con EM.
Cannabis	Puede mejorar el dolor y la espasticidad. El ingrediente activo, THC, puede estar disponible como sustancia controlada en algunos países (p. ej., para mejorar el apetito en pacientes con SIDA y como antiemético en pacientes con cáncer).	Se estudió en varios ensayos aleatorizados sobre la espasticidad relacionada con la EM. La terapia en general fue bien tolerada y mejoró la valoración de espasticidad por los propios pacientes; sin embargo, las medidas objetivas no mejoraron.

Hierba de San Juan	Se cree que tiene actividad antidepresiva y un metanálisis informó superioridad respecto al placebo y equivalencia con los antidepresivos convencionales ¹⁸⁶	Por lo general, es bien tolerada, pero puede causar fotosensibilidad e interactuar con otros medicamentos a través del citocromo P450.
Dieta	Existen muchas “dietas para la EM”, que sugieren un consumo de alimentos bajos en grasa y un alto consumo de pescado.	La evidencia es limitada y es importante asegurarse de que las dietas sugeridas no perjudiquen el estado nutricional general.

Tabla 28: Medicinas complementarias y alternativas comunes¹⁸⁶

La *American Academy of Neurology* ha publicado recientemente una directriz basada en la evidencia sobre el uso de MAC en la EM.¹⁹⁰ Dicha directriz se centra en varios aspectos, por ejemplo, si las terapias aplicadas en las MAC reducen los síntomas específicos y previenen las recaídas o la discapacidad, si el uso de estas medicinas empeora la EM o tiene efectos adversos graves y si el uso de MAC interfiere con los tratamientos modificadores de la enfermedad. Algunas de las recomendaciones consisten en usar extracto de cannabis oral para los síntomas de espasticidad y el dolor (excluido el dolor neuropático central) (Nivel A).



4.13 Resumen

- Además de los FAME, las personas con EM pueden requerir terapia para mejorar los síntomas de la EM comunes y molestos.
- Si no se tratan, estos síntomas empeoran la calidad de vida y tienen un impacto significativo en la capacidad de mantener las actividades de la vida cotidiana.
- Las opciones de tratamiento para el manejo de los síntomas en la EM a menudo están basadas en la experiencia clínica más que en ensayos clínicos extensos.
- Es posible que se deba solicitar asesoramiento a otros especialistas para casos complejos; por ejemplo, un urólogo para los problemas de la vejiga.

Síntomas	Tratamiento	Consideraciones del cuidado de enfermería
Fatiga	<ul style="list-style-type: none"> Estimulantes del SNC (pamidol, modafinil) Amantadina Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI), como la fluoxetina 	<ul style="list-style-type: none"> Puede aparecer agitación o trastorno del sueño Ayudar a los pacientes con el programa de dosis, aumentar las dosis
Difunción vesical	<ul style="list-style-type: none"> Anticolinérgicos (como la oxibutina) Antimuscarínicos (como la tolterodina) Bloqueadores alfa (como la tamsulosina) 	<ul style="list-style-type: none"> Determinar si existe infección en las vías urinarias Supervisar la retención Supervisar el equilibrio de fluidos Seguir el patrón de eliminación general y considerar la contribución de otros medicamentos Proporcionar estrategias para evitar efectos secundarios como la sequedad bucal
Difunción intestinal	<div> <div> <ul style="list-style-type: none"> Estreñimiento Ablandadores de heces Agentes formadores de masa Microsomas Estimulantes Supositórios </div> <div> <ul style="list-style-type: none"> Urgencia o diarrea Agentes formadores de masa Anticolinérgicos Antimuscarínicos </div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> Proporcionar regímenes de entrenamiento del intestino. Muchos de los medicamentos no deben utilizarse a largo plazo Considerar los efectos beneficiosos de sus medicamentos, como esteroides o antibióticos Considerar los aspectos del estilo de vida Fomentar el ejercicio Proporcionar asesoramiento acerca de la dieta
Dolor	<ul style="list-style-type: none"> Anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina) Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) Duloxetina/hidrocloruro 	<ul style="list-style-type: none"> Prestar atención a la adicción Empezar con dosis bajas y aumentarla Supervisar los resultados; modificar el tratamiento según sea necesario; los modos de apoyo pueden ayudar
Espasticidad	<ul style="list-style-type: none"> Antagonistas GABA (baclofén intratecal u oral) Agonistas alfa (tizanidina) Anticonvulsivos (diazepam, clonazepam, gabapentina) Toxina botulínica 	<ul style="list-style-type: none"> Programar las dosis para mantener los niveles terapéuticos en sangre Aumentar las dosis (especialmente con el baclofén) Prestar atención a los síntomas cognitivos o de adicción; puede ser necesario cambiar las dosis o la medicación La combinación de tratamientos puede ser beneficiosa El baclofén intratecal requiere la implantación quirúrgica de una bomba programable
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> SSRI e ISRN (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, duloxetina/hidrocloruro) Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) Antidepresivos atípicos (venlafaxina, bupropión) 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar el tipo y el grado de depresión Considerar la contribución de los medicamentos (por ejemplo, interferón) Evaluar la situación familiar y la red de apoyo Considerar el riesgo de suicidio Fomentar la utilización de los servicios psiquiátricos Advertir al paciente de que los efectos de la medicación pueden prolongarse durante varias semanas Asesorar al paciente que no abandone la medicación de manera repentina Asesorar de nuevo al paciente de forma regular La paroxetina puede tomarse a la noche y puede ayudar con la ansiedad Supervisar las funciones urinarias con venlafaxina (puede causar retención de líquidos)

Tabla 29: Terapias que pueden utilizarse para el manejo de los síntomas

- La enfermera especializado en EM debe conocer los síntomas que un paciente puede experimentar y estar preparado para hablar sobre síntomas potencialmente “personales” que los pacientes pueden mostrarse reacios a comentar.
- Esto requiere que la enfermera establezca una relación basada en la confianza y conozca las posibles opciones de tratamiento.
- Además, es común que los pacientes decidan usar tratamientos de medicina complementaria y alternativa, por lo que resulta importante que el equipo de cuidado de la EM del paciente esté al tanto de estas terapias a fin de brindarle el asesoramiento adecuado si es necesario.



Puntos de Aprendizaje Reflexivo

¿Cómo evalúa la gravedad de los síntomas en personas con EM y, en consecuencia, decide si se requiere recomendación para la intervención farmacológica?

¿Qué estrategias utiliza para asegurarse de que los pacientes informen todos sus síntomas y la gravedad de estos?

¿Qué factores influyen en su elección de manejo de los síntomas asociados con la EM?



Resumen del Módulo

- El manejo del brote agudo se centra en el inicio de la terapia para resolver los síntomas según se requiera.
- Esto puede incluir el manejo de los síntomas o terapia de alta dosis de esteroides (IV u oral), en el caso de brotes agudo.
- Existe una serie de FAME disponibles para pacientes con EMRR adecuados para su uso en pacientes con SCA o actividad leve de la enfermedad, con enfermedad altamente activa y también para los pacientes que no obtienen respuesta adecuada con la terapia de primera línea.
- Para la mayoría de los pacientes con EMRR, la terapia inicial será con IFN β o acetato de glatiramer. Estos requieren administración mediante inyección SC o IM. Es por esto que la enfermera especializada en EM tiene un papel importante en la preparación de los pacientes para que puedan autoadministrarse su FAME utilizando jeringa y aguja o un autoinyector.
- En algunos contextos, el agente oral fingolimod es una alternativa para IFN β o acetato de glatiramer en el tratamiento de EMRR, mientras que en otros, fingolimod se utiliza para pacientes que vienen de una terapia de primera línea (p. ej., IFN β) o para aquellos que tienen EMRR altamente activa.
- En pacientes con EMSP que continúan experimentando brotes, se ha utilizado IFN β -1b y algunos centros continuarán con el tratamiento de un paciente con su FAME actual mientras tenga un beneficio clínico. La mitoxantrona también puede usarse en EMSP o EMRR agresiva, aunque debido a inquietudes sobre la toxicidad a largo plazo, durante un tiempo definido.
- Es importante informar a los pacientes sobre los efectos adversos probables, cómo manejar los efectos adversos más comunes y cuándo deben comunicar problemas específicos a su Centro de EM o médico de atención primaria.
- Además, cada FAME tiene requisitos diferentes para las evaluaciones y los análisis de seguimiento de rutina y es importante que los pacientes estén informados y tengan un seguimiento adecuado para asegurarse de que estas evaluaciones se aborden según se requiera.
- Además de los FAME, las personas con EM pueden requerir terapia para mejorar los síntomas de la EM comunes y molestos.
- Si no se tratan, estos síntomas empeoran la calidad de vida y tienen un impacto significativo en la capacidad de mantener las actividades de la vida cotidiana.
- Las opciones de tratamiento para el manejo de los síntomas en la EM a menudo están basadas en la experiencia clínica más que en ensayos clínicos extensos.
- Es posible que se deba solicitar asesoramiento a otros especialistas para casos complejos; por ejemplo, un urólogo para los problemas de la vejiga.
- La enfermera especializado en EM debe conocer los síntomas que un paciente puede experimentar y estar preparado para hablar sobre síntomas potencialmente “personales” que los pacientes pueden mostrarse reacios a comentar.
- Esto requiere que la enfermera establezca una relación basada en la confianza y conozca las posibles opciones de tratamiento.
- Además, es común que los pacientes decidan usar tratamientos de medicina complementaria y alternativa, por lo que resulta importante que el equipo de cuidado de la EM del paciente esté al tanto de estas terapias a fin de brindarle el asesoramiento adecuado si es necesario.