

Consenso 2024.

## **RECOMENDACIONES PARA EL INICIO DE TERAPIAS DE ALTA EFICACIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE: Consenso 2024**

### **Introducción**

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada del sistema nervioso central, de naturaleza multifactorial. Afecta predominantemente a adultos entre los 20 y 40 años, principalmente a mujeres, y es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en el mundo. En su etiopatogenia se han identificado aspectos genéticos y ambientales que activan mecanismos de daño inflamatorio autoinmune y neurodegeneración progresiva (1).

Clínicamente se manifiesta por episodios clínicos recurrentes (recaídas o brotes) con discapacidad neurológica que tiende a recuperarse parcial o totalmente en etapas iniciales. Sin embargo, en el curso del tiempo el daño acumulado en el sistema nervioso central, que puede ser independiente de las recaídas, va generando discapacidad progresiva. En algunos casos puede debutar con aparición de discapacidad progresiva desde el inicio de la enfermedad (2)(3).

Considerando que la esclerosis múltiple actualmente no tiene cura, la prevención de las recaídas y de la progresión de la discapacidad pasan a ser los elementos centrales del enfrentamiento terapéutico, sin dejar de lado el manejo de factores de riesgo, la rehabilitación, el tratamiento sintomático y de las comorbilidades, incluidas las de salud mental.

En los últimos años se han desarrollado diversos tratamientos con distintos perfiles de eficacia y seguridad, con mecanismos de acción principalmente dirigidos al componente inflamatorio de la enfermedad. Además, la literatura científica al respecto ha crecido de manera importante, disponiendo actualmente de mejor información para el diagnóstico oportuno, el manejo precoz, eficaz e individualizado de nuestros pacientes. Estos nuevos tratamientos han demostrado retrasar el desarrollo de la discapacidad en el tiempo (4)(5)(6).

La prevalencia de la esclerosis múltiple en Chile es aún desconocida, pero en distintos estudios publicados a la fecha fluctúa su prevalencia entre 7 a 48/ 100.000 habitantes, lo cual implica una zona de prevalencia media (7)(8)(9). Diversos estudios han demostrado que el inicio precoz de terapias de alta eficacia se asocia con mejores resultados clínicos, incluyendo una menor progresión de la discapacidad y menor actividad inflamatoria en resonancia magnética. Esta relación también ha sido observada en el contexto nacional. En un estudio chileno reciente, se identificó que los pacientes con acceso temprano a tratamientos de alta eficacia presentaban significativamente menos discapacidad acumulada, comparado con aquellos que iniciaron tratamiento más tardíamente o con medicamentos de menor eficacia. Asimismo, el estudio evidenció importantes inequidades en el acceso, donde factores como el nivel socioeconómico, el tipo de seguro de salud (público vs. privado) y la región de residencia influyeron directamente

en el tiempo de acceso a tratamiento y, por ende, en los desenlaces clínicos a largo plazo (10).

La Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes (SOCHEDM), que agrupa a neurólogos/os del país que tratan a pacientes con esta enfermedad, basados en los datos de la literatura internacional y en la experiencia local, se han reunido periódicamente para establecer recomendaciones de manejo. Una de las actividades realizadas fue el análisis del nivel de recomendación de terapias en base a criterios GRADE durante los años 2021-2022.

El año 2024 un grupo de trabajo de la SOCHEDM se reúne con el objetivo de compilar las recomendaciones y generar un documento de consenso que sirva de orientación para los neurólogos/as del país, profesionales de la salud afines y autoridades de salud.

### **Definiciones de presentación y evolución de la enfermedad para la comprensión y aplicación de las recomendaciones**

La forma de presentación y evolución de la enfermedad puede variar en cuanto a la severidad de los síntomas y signos, frecuencia de recaídas, progresión de discapacidad y compromiso funcional. En este contexto, existe un subgrupo de pacientes que presentan un debut y un curso más agresivo a pesar del uso de terapias modificadoras de enfermedad (7).

A la fecha no existe un consenso global respecto a la definición de agresividad. Se ha planteado por algunos autores mencionar distintamente esclerosis múltiple “agresiva” aludiendo a un curso de la enfermedad rápidamente discapacitante y esclerosis múltiple “altamente activa” en relación a una alta tasa de recaídas, con recuperación incompleta y alta carga y actividad de enfermedad del punto de vista radiológico (8).

Ambas definiciones tienen algunos elementos en común: recaídas frecuentes, recuperación incompleta reflejada en EDSS, alta carga lesional T2 y múltiples lesiones con captación de gadolinio en resonancia magnética. Sin embargo, no se ha establecido un valor de corte específico para el número de recaídas o de lesiones en resonancia, así como tampoco existe una única definición respecto a la adquisición y/o progresión de discapacidad, considerando además que existe una diferencia entre aquellos pacientes que están recibiendo una terapia modificadora de enfermedad y los que no han iniciado aún un tratamiento.

Por mucho tiempo, las recomendaciones y las guías clínicas han apuntado hacia un enfoque terapéutico escalonado, reservando el uso de terapias de alta eficacia para pacientes que fallaban a tratamientos de “primera línea”. Sin embargo, hoy en día existe evidencia contundente respecto al inicio precoz de terapias de alta eficacia en pacientes con factores de mal pronóstico en cuanto al curso de la enfermedad y progresión de discapacidad (6)(9).

En base a la revisión de la evidencia disponible a la fecha, se propone los siguientes criterios a considerar para evaluar agresividad de enfermedad:

Pacientes sin tratamiento:

- Recaídas: >1 recaída en 1 año
- Carga lesional T2 en resonancia magnética >9 lesiones
- Lesiones captando gadolinio: >2 al inicio o precozmente en el seguimiento
- Localización de lesiones: troncoencéfalo y/o médula espinal
- Recaída con EDSS  $\geq$ 3 que no recupera

Además, se deben considerar otros factores de mal pronóstico: sexo masculino, edad > 40 años al inicio de la enfermedad, tabaquismo, comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, obesidad, trastornos psiquiátricos), deterioro cognitivo, presencia “hoyos negros”, bandas oligoclonales, tomografía de coherencia óptica alterado (OCT) y/o potenciales evocados visuales (PEV), entre otros.

### **Metodología de trabajo**

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un equipo elaborador compuesto por: un coordinador SOCHEDDEM, metodólogos, expertos clínicos miembros de SOCHEDDEM, quienes realizaron su declaración de participar. Las reuniones se desarrollaron de manera telemática en modalidad sincrónica. Se discutió cada pregunta de manera abierta y se llegó a conclusión mediante consenso, a través de herramientas de la plataforma utilizada para la reunión telemática.

La siguiente guía de recomendaciones fue realizada durante julio de 2021 y septiembre de 2022.

### **Elaboración de recomendaciones**

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE). Para cada una de las preguntas seleccionadas, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia.

El grupo elaborador formuló las recomendaciones considerando su experiencia clínica, la evidencia respecto a los desenlaces, la viabilidad de implementación, y el uso de recursos.

El equipo elaborador que ha participado del presente documento es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

Listado de Panel Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes  
(Neurologos, Metodólogo)

**Panel de Expertos:** Axel Araya, Jorge Barahona, Claudia Cárcamo, Valeria Charaf, Ethel Ciampi, German Cueto, Violeta Diaz, Ramiro Fernández, Manuel Fruns, Lorna Galleguillos, Marianela Hernández, Gisela Hornung, Marianne Kagi, Fernando Molt, Claudio Navarrete, Carlos Ñancupil, Carolina Pelayo, Mario Rivera, Jacqueline Scherpenisse, Bernardita Soler, José Tirapegui, Rubén Torres.

**Grupo Metodológico:** Ignacio Neumann, Paula Nahuelhual, Francisco Araya.

La evidencia identificada fue evaluada críticamente y resumida en tablas de Evidencia a la Decisión (EtD), siguiendo el enfoque del sistema GRADE y la Lista de Verificación para el Desarrollo de Guías del Guideline International Network.

### **Cómo interpretar las recomendaciones**

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

- **Fuerte:** indican que existe una alternativa claramente superior, por lo que seguir la recomendación es la conducta más apropiada en TODAS o CASI TODAS LAS CIRCUNSTANCIAS O CASOS. Salvo casos muy justificados, la gran mayoría de las personas deberían recibir el curso de acción recomendado. Este tipo de recomendación puede ser Fuerte a Favor o Fuerte en Contra de la intervención.
- **Condicional:** seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la MAYORÍA DE LOS CASOS, pero se requiere considerar y entender la evidencia de efectos, valores y preferencias, costos y disponibilidad de recursos en que se sustenta la recomendación. Estas recomendaciones se generan cuando existe incertidumbre respecto de cuál alternativa resulta mejor, por lo tanto, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintas personas o circunstancias. Para aplicar una recomendación condicional puede ser importante conversar con la persona los potenciales beneficios y riesgos de la intervención propuesta, y tomar una decisión en conjunto que sea coherente con las preferencias de cada persona. Este tipo de recomendación puede ser Condicional a Favor o Condicional en Contra de la intervención.
- **Buenas prácticas clínicas:** Son recomendaciones excepcionales relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud para las cuales no es necesario realizar una búsqueda de evidencia.

(En el documento original en extenso de RECOMENDACIONES PARA EL INICIO DE TERAPIAS DE ALTA EFICACIA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE, están todas las referencias por cada RECOMENDACIÓN TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA)

## **RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS**

A continuación se presentan las recomendaciones elaboradas a partir del trabajo realizado con metodología GRADE (anexo 1)

### **RECOMENDACIÓN 1:**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de cladribina por sobre interferón beta 1 (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja de los efectos)

#### **Comentarios:**

En pacientes en edad fértil con deseo de embarazo a mediano plazo pudieran beneficiarse del uso de Cladribina, planificando embarazo seis meses posterior a completar el tratamiento.

### **RECOMENDACIÓN 2:**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de fingolimod por sobre interferón beta 1 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja de los efectos)

#### **Comentarios:**

Fingolimod no puede ser utilizado durante el embarazo, por lo que interferón podría ser una mejor alternativa en mujeres en edad fértil

Adicionalmente, pacientes con antecedentes de patología macular o bradiarritmia, podrían experimentar efectos adversos serios con fingolimod por lo que se requiere de vigilancia adicional.

### **RECOMENDACIÓN 3:**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de natalizumab por sobre interferón beta 1 (recomendación condicional, certeza de la evidencia baja de los efectos)

#### **Comentarios:**

Pacientes con EMRR activa o agresiva podrían obtener un mayor beneficio con el uso de natalizumab desde la primera línea.

Adicionalmente, el natalizumab podría tener menos efectos adversos en personas que no son portadoras del virus JC.

### **RECOMENDACIÓN 4**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de alemtuzumab por sobre interferón beta 1 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja de los efectos)

### **RECOMENDACIÓN 5**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de ocrelizumab por sobre interferón beta 1 (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja de los efectos)

#### **Comentarios recomendación 4 y 5 :**

Pacientes en edad fértil con enfermedad muy activa y con deseo de embarazo a mediano plazo pudieran beneficiarse del uso de alemtuzumab o de ocrelizumab (ninguno de los fármacos puede administrarse durante el embarazo), Además ambas intervenciones podrían ser alternativas para continuar el tratamiento en personas con enfermedad que son portadoras del virus JC y se encuentran con natalizumab.

#### **RECOMENDACIÓN 6:**

En personas con EMRR, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de ofatumumab por sobre Teriflunomida (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja de los efectos)

#### **Comentarios:**

Teriflunomida actualmente existe en Canasta GES de EMRR.

#### **RECOMENDACIÓN 7:**

En personas con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa, el panel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Desmielinizantes sugiere el uso de siponimod en vez de mantener terapia con tratamiento de primera línea (recomendación condicional, certeza de la evidencia muy baja de los efectos)

#### **Comentarios:**

En la actualidad no existe ninguna cobertura específica para personas con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa.

#### **Otras consideraciones de terapias según actividad de Esclerosis Múltiple.**

##### **EM RR sin factores de riesgo de mal pronóstico o de alta actividad**

En este tipo de EM se recomienda uso de terapias de moderada efectividad como Cladibrina, Fingolimod o Dimetilfumarato.

##### **EM de alta actividad o agresiva, según definición previa**

En este tipo de EM, según la recomendación Grade y de expertos, se recomienda uso de fármacos de alta efectividad como Ocrelizumab, Ofatumumab, y Natalizumab (con Ac Anti VJC negativos) y Alemtuzumab.

##### **EM Secundaria Progresiva activa**

En este tipo de EM el estudio GRADE y la opinión de expertos recomienda el uso de Siponimod. No hay evidencias del uso de otras terapias. No existe evidencia para recomendar que personas que estén recibiendo terapias de segunda línea puedan beneficiarse o no de cambiarse a siponimod.

## **EM y Embarazo**

En personas con EM de alta actividad, en edad fértil y deseo de embarazo a mediano plazo, podrían utilizar Ocrelizumab o Alemtuzumab como terapias de alta efectividad, pero las evidencias actuales no permiten el uso de Fingolimod, Anti CD 20, ni Alemtuzumab durante el embarazo.

### **Uso de terapias de alta efectividad en EM desde el inicio de la enfermedad**

Existe suficiente evidencia de que el uso de terapias de alta eficacia en EM desde el inicio, independiente del tipo de actividad de la enfermedad, disminuye la progresión a esclerosis múltiple secundaria progresiva y la acumulación de discapacidad a mediano y largo plazo, en comparación con iniciar tratamiento con terapias de mediana eficacia.

Se recomienda considerar como estrategia terapéutica el inicio precoz de terapias de alta eficacia en pacientes con EM con factores de riesgo de mal pronóstico o de alta actividad de la enfermedad.

### **Equipos Multidisciplinarios especializados**

La EM es una enfermedad compleja, multifactorial, con un amplio abanico de presentaciones clínicas, varios diagnósticos diferenciales y que requiere un manejo individualizado según las características de cada paciente. Cada tratamiento aporta sus propias complejidades en cuanto a eficacia, efectos adversos y requerimientos de monitorización. El diagnóstico y manejo de esta patología debe ser realizado idealmente por neurólogos con experiencia y formación en el tema, insertos en equipos multidisciplinarios. En el curso de la evolución de la EM se requerirá manejo de neurología, neuro radiología, fisiatría, enfermería, kinesiólogía, terapia ocupacional, psicología, urología, psiquiatría, servicio social, nutrición, médicos de atención primaria e incluso en ocasiones el apoyo de cuidados paliativos y el programa de postrados.

### **Manejo de Factores de Riesgo y Consideraciones Especiales**

El manejo de la EM incluye desde un inicio el manejo de factores de riesgo y de las comorbilidades. El manejo de los factores de riesgo implica corregir hipovitaminosis D3, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, falta de sueño, exposición a tóxicos y compensar comorbilidades.

Se debe preconizar un adecuado programa de inmunizaciones.

Se debe analizar en conjunto con el paciente factores relacionados con la fertilidad y deseos de embarazo, tomando en consideración sus aspiraciones, al momento de establecer las estrategias terapéuticas.

### **Comentarios Finales**

La propuesta de este Comité de la SOCHEDM tiene como objetivo contribuir a actualizar las recomendaciones de manejo de la Esclerosis Múltiple en Chile. Asumimos que en la medida que

el conocimiento científico en esta patología continúe creciendo, se requerirán actualizaciones periódicas de este documento y respecto a la forma de poder trabajar junto a nuestros pacientes en el restablecimiento de su salud en todas sus dimensiones.

## **Bibliografía**

1. Daniel S, Reich, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169–80.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928.
3. Giovannoni G, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864211066751.
4. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380–1390.e2.
5. Freeman L, et al. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing–remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2022;36:1285–129.
6. Spelman T, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1197–204.
7. Henríquez K, Molt F, Gajardo J, Cortés B, Ramirez-Santana M. Sociodemographic and clinical characteristics of people with multiple sclerosis and neuro-myelitis optica spectrum disorder in a central northern region of Chile: A prevalence study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;61:103750.
8. Fernandez R. Esclerosis Múltiple en Magallanes. En: Arriagada R, Nogales-Gaete J, eds. *Esclerosis Múltiple: Una Mirada Ibero-Panamericana*. New York: Demos Medical Publishing; 2008.
9. Galleguillos L, Valdés J, Cavada G. Epidemiology of relapsing remitting multiple sclerosis in Chile between 2010 and 2021 (P047/790). *Mult Scler J*. 2023. doi:10.1177/13524585231196192.
10. Ciampi E, Soler B, Uribe-San-Martin R, Jürgensen L, Guzman I, Keller K, et al. Socioeconomic, health-care access and clinical determinants of disease severity in multiple sclerosis in Chile. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;78:104918.
11. Correale J, Rush CA, Barboza A. Are highly active and aggressive multiple sclerosis the same entity? *Front Neurol*. 2023;14:1132170.
12. He A, Merkel B, Brown JW, Ryerson LZ, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307–16.
13. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020;26(9):1352458520925369.
14. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Madrid: SEN; 2023. ISBN: 978-84-19069-82-5.