

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

COORDINADORES:

ANA LÓPEZ GONZÁLEZ
ICÍAR MARTÍNEZ LÓPEZ



ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE



*Quando sientas que vas a rendirte,
piensa en porqué empezaste.*



© Edita: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
Título original: Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX)
Diseño: Iberoprinter
ISBN: 978-84-09-10765-0
Depósito Legal: M. 23574-2019

1ª Edición: Madrid, septiembre de 2019.

Las conclusiones, hallazgos y comentarios que aparecen en esta obra son propios de los autores, y por tanto son responsabilidad única y exclusiva de los mismos.

COORDINADORES

ANA LÓPEZ GONZÁLEZ

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

ICÍAR MARTÍNEZ LÓPEZ

Hospital Universitari Son Espases. Palma, Illes Balears

AUTORES

MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra

PILAR DÍAZ RUIZ

Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

ANA LÓPEZ GONZÁLEZ

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

ICÍAR MARTÍNEZ LÓPEZ

Hospital Universitari Son Espases. Palma, Illes Balears

ISABEL MOYA CARMONA

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

ANA ONTAÑÓN NASARRE

Hospital Universitario Fuenlabrada. Madrid

PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

ALEJANDRO SANTIAGO PÉREZ

Hospital Infanta Leonor. Madrid

REVISORES

CARLOS GUSTAVO GARCÍA COLLADO

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

COLABORADORES

Los laboratorios farmacéuticos Biogen, Merck Farma, Novartis Farmacéutica, Roche Farma y Sanofi-Genzyme, han participado en las reuniones de consenso y han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Farmacéuticos de Hospital.

ÍNDICE

PRÓLOGO	9
ABREVIATURAS	11
1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA	13
1.1. Pronóstico	
1.2. Diagnóstico	
1.3. Tratamiento	
2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA: NUEVO MODELO CMO	23
2.1. Modelo actual de Atención Farmacéutica	
2.2. Del modelo actual de Atención Farmacéutica al modelo CMO	
3. ESTRATIFICACIÓN DEL PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	33
3.1. Estratificación del paciente	
3.2. Niveles de Atención Farmacéutica	
4. INTEGRACIÓN DE LOS FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL EN LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES	39
4.1. Miembros de los equipos multidisciplinares de Esclerosis Múltiple	
4.2. Aportación de valor del Farmacéutico de Hospital en los equipos asistenciales	
4.3. El equipo multidisciplinar de enfermedades desmielinizantes como "microsistema del conocimiento"	
4.4. Recomendaciones para la integración del Farmacéutico de Hospital en los equipos asistenciales	
5. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE	47
5.1. Consideraciones antes de iniciar un tratamiento	
5.2. Seguimiento del paciente según el tipo de visita	
5.3. Registro de variables en la Historia Clínica	
5.4. Adherencia al tratamiento	
6. ANEXOS	67
Anexo 1. Tratamiento farmacológico	
Anexo 2. Monitorización del riesgo de toxicidad	
Anexo 3. Criterios de derivación al médico	
Anexo 4. Criterios de suspensión del tratamiento	
Anexo 5. Esclerosis Múltiple y planificación familiar	

PRÓLOGO

La misión de la Atención Farmacéutica es contribuir a la mejora de la salud de nuestros pacientes, cubriendo sus necesidades farmacoterapéuticas incorporándose el Farmacéutico de Hospital al equipo asistencial. Su participación, en relación con los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM), comenzó hace más de veinte años con la introducción de las terapias inmunomoduladoras. Sin embargo, no ha sido hasta hace poco más de cinco años cuando dicha implicación ha ido creciendo llegando a ser el farmacéutico, en muchos hospitales, un miembro más del equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes.

En este marco, y dentro del Plan Estratégico de Atención al Paciente Externo (MAPEX), nació el Grupo de Trabajo MAPEX_EM, con el objetivo de avanzar aún más en la atención al paciente con EM aumentando las competencias y la responsabilidad del Farmacéutico de Hospital en su abordaje clínico. Entre los objetivos del Grupo se incluyen distintos proyectos destacando como pilar fundamental la elaboración de la **Guía de Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple**, que aquí se presenta.

El objetivo de esta **Guía Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX-EM)** es definir un conjunto de recomendaciones para establecer un modelo unificado de seguimiento en este grupo de pacientes crónicos y contribuir a una mejora de su estado de salud. La puesta en práctica de las recomendaciones de la Guía al estandarizar las actuaciones profesionales, individualizando en función del paciente/situación clínica/tipo de hospital permite sistematizar las actividades de Atención Farmacéutica. En un futuro, se podrán acreditar las Unidades de Pacientes Externos con la idea de optimizar la atención.

Esperamos que la puesta en práctica de esta Guía de Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple constituya una herramienta clave que facilite el seguimiento de los pacientes y contribuya a una mejora del estado de salud de los mismos.

Desde la Junta de Gobierno de la SEFH se quiere felicitar a los autores del documento por la ilusión generada en los Farmacéuticos de Hospital y por el trabajo realizado en beneficio de los pacientes. Cabe destacar de la Guía que es el resultado del trabajo común de Farmacéuticos de Hospital dedicados al seguimiento de pacientes afectados de esta enfermedad y otros profesionales trabajando en laboratorios farmacéuticos, ambos colectivos con el mismo objetivo común y con enfoques complementarios, de ahí la riqueza del documento.

Montserrat Pérez Encinas
Secretaria SEFH

Ramón Morillo Verdugo
Coordinador Proyecto MAPEX

ABREVIATURAS

ADCC:	Antibody dependent cellular cytotoxicity (Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos)
ADCP:	Antibody dependent cellular phagocytosis (Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos)
AF:	Atención farmacéutica
ALAT:	Alanina aminotransferasa
AP:	Atención Primaria
BOC:	Bandas oligoclonales.
BOCG:	Bandas oligoclonales de IgG
BOCM:	Bandas oligoclonales de IgM
CDC:	citotoxicidad dependiente del complemento
CFyT:	Comisión de Farmacia y Terapéutica
CIS:	Clinically isolated syndrome (Síndrome clínicamente aislado)
CMO:	Capacidad-Motivación-Oportunidad
CMV:	Citomegalovirus
CVRS:	Calidad de Vida Relaciona con la Salud
DHO-DH:	Dehidroorotato-deshidrogenasa
DIS:	Disemination in Space (Diseminación en el espacio)
DIT:	Disemination in time (Diseminación en el tiempo)
DRESS:	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symphoms (Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)
EA:	Efectos Adversos
EDSS:	Expanded Disability Status Scale (escala de discapacidad)
EM:	Esclerosis Múltiple
EMPP:	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMPR:	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
EMR:	formas recurrentes de Esclerosis Múltiple
EMRR:	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
EMSP:	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FEVI:	Fracción eyección ventricular
FH:	Farmacéutico Hospitalario.
FME:	Fármaco modificador de la enfermedad
Gd:	Gadolinio
GPT:	Glutamano piruvato transaminasa
H:	Uso Hospitalario
HC:	Historia Clínica
HCE:	Historia Clínica Electrónica
HIP:	Hojas de Información al Paciente
IFN:	Interferón
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
LCR:	Líquido ceforraquídeo
LMP:	Leucoencefalopatía multifocal progresiva

LSN:	límite superior de la normalidad
MAPEX:	Mapa de Atención Farmacéutica al Paciente Externo
NEDA:	Not Evidence Disease Activity
NRF2:	Vía de transcripción del factor nuclear 2
OF:	Oficina de Farmacia
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PE:	Paciente Externo
PEGIFN:	Peginterferon (interferón pegilado)
PEV:	Potenciales evocados visuales
PRM:	Problema Relacionado con los Medicamentos
PRO:	Patient-Reported Outcomes (resultados percibidos por los pacientes)
RM:	Resonancia Magnética.
SCA:	Síndrome clínico aislado
SDA:	Síndrome desmielinizante aislado.
SEFH:	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SF:	Servicio de Farmacia
SNC:	Sistema nervioso central
ST:	Satisfacción
TAB:	Tasa anualizada de brotes/recaídas
TPMT:	Tiopurina metiltransferasa
TSH:	Tirotropina
UPE:	Unidad de Pacientes Externos
VEB:	Virus Epstein-Barr
VHB:	Virus hepatitis C
VHC:	Virus hepatitis B
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humana.
VJC:	Virus John Cunningham
VVZ:	Virus varicela zóster

1.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA



PILAR DÍAZ RUIZ
ALEJANDRO SANTIAGO PÉREZ



La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), de etiología desconocida.

Para poder realizar una atención farmacéutica (AF) adecuada al paciente con EM es preciso conocer la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico y la terapéutica de esta enfermedad, que presenta gran heterogeneidad¹. En este apartado se resumen aspectos cuyo conocimiento se considera imprescindible como punto de partida en la atención farmacéutica al paciente con EM.

1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EM es una enfermedad grave (reduce la supervivencia de los pacientes que la padecen) y mayoritariamente progresiva (aumenta el grado de discapacidad). Sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta una evolución benigna. Aunque la evolución clínica de la EM sea heterogénea, se suele emplear la clasificación de Lublin y col. (figura 1)². En dicha clasificación se distinguen 4 tipos de evoluciones clínicas, en función de si el progreso de la discapacidad está ligado o no a la aparición de brotes.

Un ataque clínico o brote es un episodio clínico monofásico con síntomas informados por el paciente y hallazgos objetivos que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio focal o multifocal en el SNC, que se desarrolla de forma aguda o subaguda, con una duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, y en ausencia de fiebre o infección. Los nuevos síntomas neurológicos que puedan aparecer en los siguientes 30 días se consideran que forman parte de la misma recaída³.

Los brotes se clasifican en unifocales o multifocales, dependiendo de si los síntomas pueden ser atribuidos a una lesión o a varias, y en mono o multisintomáticos, en función de que las nuevas lesiones provoquen uno o más síntomas¹.

La semiología de la EM es muy amplia ya que puede provocar prácticamente cualquier síntoma neurológico atribuible a una lesión del SNC. En el inicio de la enfermedad el brote debuta con manifestaciones visuales, en el 40% hay síntomas motores y/o sensitivos, el 25% de los pacientes tienen síntomas cerebelosos, el 13% esfinterianos y sólo el 5% presentan síntomas cognitivos en el inicio¹.

Las 4 presentaciones clínicas clásicas de la EM son: la EM Remitente-Recurrente (EMRR), Progresiva Recurrente (EMPR) y las formas progresivas: Secundaria Progresiva (SP) y Primaria Progresiva (EMPP).

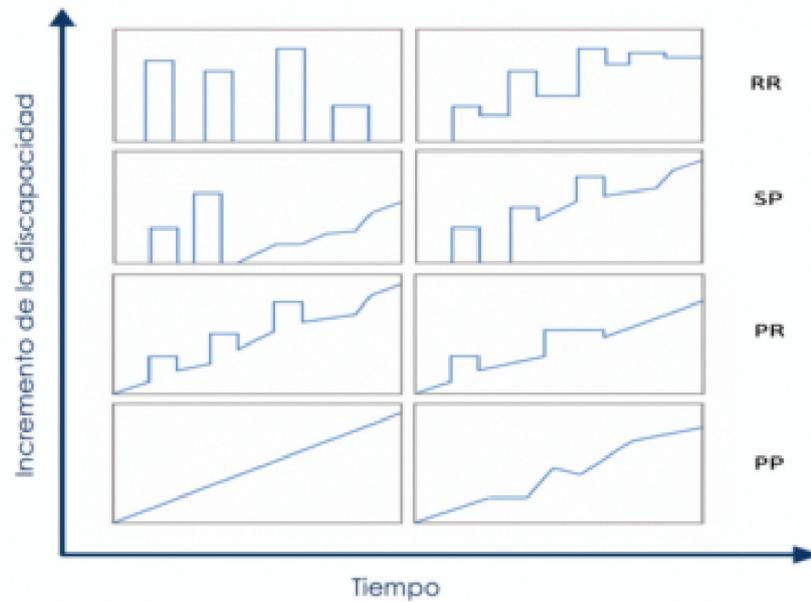


Figura 1. Diferentes evoluciones clínicas de la esclerosis múltiple²

La EMRR es la presentación clínica más frecuente, afectando al 85% de los pacientes diagnosticados de EM. Se caracteriza por presentar brotes intercalados con un periodo de remisión³. La edad media de inicio en la EMRR es los 28 años y es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

En la EMRR las manifestaciones clínicas de los brotes se instauran habitualmente de manera subaguda, en horas o días; seguidas de un periodo de estabilización variable, de unos 7-15 días, con una fase de mejoría posterior que puede llegar a ser total o parcial.

En cuanto a las formas de curso progresivo, nos referimos a un curso de EM caracterizado por un aumento constante de la discapacidad neurológica documentada objetivamente, independientemente de las recaídas. Pueden ocurrir fluctuaciones, períodos de estabilidad y recaídas superpuestas. Se distinguen la EMPP (un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad) y la EMSP (un curso progresivo después de un curso inicial remitente-recidivante)³.

La EMSP se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes del paciente con EMRR, normalmente al cabo de unos 15 años. La EMPP aparece en el 10-20 % de los pacientes afectados de EM, ésta suele debutar en pacientes mayores de 40 años y afecta a ambos sexos por igual. Los síntomas neurológicos tienen una instauración insidiosa y un curso lentamente progresivo durante más de un año⁴. El síntoma de presentación puede ser una paraparesia espástica progresiva (47 %), un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24 %); una forma sensitiva (15 %) o neuritis óptica (5 %). El pronóstico es grave, porque progresan a una discapacidad medida según la Expanded Disability Status Scale (EDSS) de 3, 6 y 8 a los 1,4 años, 4,5 años y 24,1 años, respectivamente.

Por último, la EMPR es una forma infrecuente y grave de inicio de la enfermedad que presentan aproximadamente el 2 % de los pacientes, y en la que, desde el inicio, el deterioro neurológico es progresivo, con numerosos brotes intercalados.

El Síndrome desmielinizante aislado o síndrome clínico aislado (SDA, SCA o CIS –clinically isolated syndrome)⁵ es un cuadro neurológico monosintomático que responde a una única lesión en la sustancia blanca. Las formas clínicas de presentación más frecuente son lesiones de tronco encefálico, neuritis óptica y mielitis. Con frecuencia un SCA representa la primera manifestación de EM, similar a una recaída típica de la esclerosis múltiple (ataque y exacerbación) pero en un paciente que no se sabe que tiene EM³, y es indistinguible de un síndrome desmielinizante agudo que es autolimitado en el tiempo⁶.

Otras formas clínicas de EM son la infanto-juvenil y las llamadas forma atípicas de EM. Son enfermedades muy poco frecuentes, que afectan sobre todo a niños y adultos jóvenes, con una presentación clínica, radiológica y anatomopatológicas características como la Enfermedad de Baló, Enfermedad de Schilder, Enfermedad de Marbug y neuromielitis óptica^{7,8}.

1.2. PRONÓSTICO

El pronóstico de la EM es extraordinariamente variable, aunque se han identificado factores pronósticos que se recogen en la Tabla 1.1.

TABLA 1.1: FACTORES PRONÓSTICOS EN EM^{1, 9-14}

FACTOR PRONÓSTICO	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO
Sexo	Mujer	Varón
Edad de Inicio	Joven	Mayor edad
Forma clínica	EMRR	EMPP
Síntomas de inicio	Sensitivo, neuritis óptica, unisensorial	Piramidal, cerebeloso, polirregional
Signos tras el primer brote	Sin secuelas	Con secuelas
Total de brotes 2 primeros años	Escasos	Frecuentes

1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM requiere de un diagnóstico diferencial con otras patologías infecciosas y autoinmunes que afectan al SNC. El diagnóstico se establece en base a la información que aporta la evaluación clínica del paciente, las imágenes de Resonancia magnética (RM) y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Para ello, desde el año 2001 se emplean los criterios de Mc Donald, que han sido revisados en 2005, 2010 y más recientemente en 2017 (Tabla 2).

Estos criterios tienen como objetivo llegar al diagnóstico temprano de EM, sin que exista una mejor posibilidad diagnóstica. Si se cumplen los criterios y no hay una mejor explicación de la presentación clínica el diagnóstico es «EM». Si es sospechosa, pero los criterios no se cumplen en su totalidad, el diagnóstico es de «EM posible», y si se plantea otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor la presentación clínica el diagnóstico es «no EM».

TABLA 1.2: CRITERIOS DE MC DONALD REVISADOS POR POLMAN¹⁵ ET AL EN 2010 Y ACTUALIZADOS EN 2017³ PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM:	
1	Al menos 2 brotes: con evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o evidencia clínica de una lesión con constatación de historia clínica razonable de un ataque previo. No se necesitan datos adicionales para el diagnóstico.
2	Al menos 2 brotes: con evidencia clínica objetiva de una lesión. Se necesita demostrar DIS por al menos una lesión en T2, como mínimo en 2 zonas típicas de la EM o esperar un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC.
3	Un brote: evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones. La presencia de lesiones tanto asintomáticas como sintomáticas ³ deben ser valoración por RM de criterios de DIS y DIT.
4	Un SCA: con criterios por RM o clínica de DIS, la presencia de bandas oligoclonales específicas en LCR permite un diagnóstico de EM
5	Para el diagnóstico de EMPP: debe existir la presencia de una enfermedad progresiva durante al menos un año (prospectiva o retrospectivamente) y dos de los siguientes requisitos adicionales: a) RMN con 9 o más lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con un PEV positivo; y para DIS con o sin LCR positivo. Se pueden tener en cuenta las lesiones sintomáticas, asintomáticas, corticales y yuxtacorticales para el diagnóstico b) RMN espinal con dos lesiones focales en T2 c) LCR con BOC positivas o índice de IgG elevado.
DIS (Dissemination in Space) Diseminación en el espacio, DIT (Dissemination in time), Diseminación en el tiempo, PEV: Potenciales evocados visuales. BOC: Bandas oligoclonales. (a) A partir de la actualización de 2017, las lesiones sintomáticas pueden usarse para demostrar la DIS o DIT en pacientes con síndrome supratentorial, infratentorial o de médula espinal y las lesiones corticales pueden usarse para demostrar DIS ³ .	

Respecto a las lesiones que aparecen en RM cabe destacar la diferente información que aportan las lesiones que aparecen diseminadas en el tiempo (DIT), que indican una evolución cronológica de la enfermedad y la que aportan las lesiones diseminadas en el espacio (DIS), que hacen referencia a lesiones que se encuentran en diferentes regiones anatómicas del SNC, las cuales indican la multifocalidad de la patología³.

En el análisis del Líquido cefalorraquídeo (LCR) la mayoría de los pacientes de EM muestran síntesis intratecal de IgG, que proviene de un número reducido de clones de linfocitos B activados y células plasmáticas. Al estudiar las proteínas del LCR, las moléculas de IgG se separan en bandas oligoclonales fácilmente diferenciables del patrón policlonal de un LCR normal. El hallazgo de al menos dos bandas oligoclonales de IgG (BOCG) en el LCR, no presentes en suero (patrón positivo), es el mé-

todo más sensible y específico para demostrar la síntesis intratecal de IgG¹⁵. Esto demuestra que la patología subyacente del paciente es inflamatoria¹⁴ y aunque no es patognomónica de EM, el 90% de los pacientes con esta enfermedad presentan estas BOCG. En cualquier caso, el estudio del LCR puede orientar además hacia otros diagnósticos. Las BOCG predicen con alta sensibilidad y especificidad el desarrollo de EM en los síndromes desmielinizantes aislados (SDA) y mejoran la predicción del riesgo de los datos de resonancia¹⁶. Así, se ha comprobado que más de un 95% de los pacientes con un SDA que tienen BOCG desarrollan EM tras un seguimiento de 6 años. Es decir, tienen un altísimo valor predictivo positivo.

Es frecuente también la presencia de bandas oligoclonales de IgM (BOCM), las presentan del 30-40% de los pacientes con EM y son pacientes con mayor riesgo de brotes y de desarrollo de discapacidad^{16,17}, esto es particularmente evidente en aquéllos en los que las BOCM van dirigidas contra los lípidos¹⁸.

En cuanto al futuro del diagnóstico están en desarrollo diferentes estudios sobre la posible utilidad de otros factores como son algunos biomarcadores, los anticuerpos anti-MOG y los potenciales evocados.

1.4. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en EM es alcanzar el control clínico completo de la enfermedad o estado NEDA (Not Evidence Disease Activity). Normalmente se emplean 2 criterios NEDA:

- NEDA3: el paciente no tiene signos de actividad de la enfermedad en forma de brotes, ni de progresión de la discapacidad neurológica, y ni aparecen nuevas lesiones en la RM o aumentan de tamaño
- NEDA4: además de los criterios para NEDA3 el paciente tampoco tiene aumento de la atrofia cerebral en la RM.

Puede considerarse que el paciente tiene una respuesta aceptable al tratamiento si tiene menos brotes clínicamente evidentes respecto a los que tenía antes de iniciar el fármaco, en un periodo de 2 años de tratamiento^{19,20}.

Para valorar la seguridad y la eficacia del tratamiento es necesario un seguimiento basado en RM y datos clínicos. Se recomienda un control de RM entre 6 meses y un año después del inicio del tratamiento, según el tipo de fármaco. La realización de RM posteriores se basará en características individuales del paciente aunque por consenso se recomienda la realización de, al menos, una RM al año²¹. Por otra parte, es también recomendable la realización de al menos 2 visitas anuales al neurólogo responsable del seguimiento crónico del paciente en tratamiento²³.

El concepto de fallo terapéutico es fundamental a la hora de decidir el mantenimiento o el cambio de un medicamento cuando los efectos esperables no se han alcanzado. No existe un criterio consensuado para su definición, es una decisión médica que debe incluir siempre la valoración de la actividad clínica o de RM²¹.

Las diferentes opciones terapéuticas para la EM se desarrollan con detalle en los Anexos de este documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía diagnóstica y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2014 Barcelona. ISBN: 978-84-7989-825-0. Depósito Legal: M-25550-2014. ProusScience, S.A.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions *Neurology*. 2014; 83: 278-286.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
4. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K et al. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th edition. 2006. Philadelphia. ISBN: 9780443072710. Churchill Livingstone.
5. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, Khaleeli Z, Téllez N, Vellinga MM, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler*. 2009 Dec;15(12):1459-65.
6. Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Bönig L, Wurster U, Bronzlik P, Sühs KW, et al. Clinically Isolated Syndrome According to McDonald 2010: Intrathecal IgG Synthesis Still Predictive for Conversion to Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 27;18(10).
7. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69.
8. Nasehi MM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, Ghofrani M, Ashtari F, Taghdiri MM et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Multiple Sclerosis in Children. *Iran J Child Neurol*. 2017 Spring; 11(2): 37-43.
9. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42.
10. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun; 74(24): 2004-15.
11. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914-1929.
12. Mowry E. Natural history of multiple sclerosis: Early prognostic factors. *Neurol Clin*. 2011; 29: 279-292.
13. Renoux Ch. Natural history of multiple sclerosis: Long-term prognostic factors. *Neurol Clin*. 2011; 29: 293-308.
14. Leray E, Yaouanq J, LePage E, Coustans M, Laplaud D, Oger J et al. Evidence for a two-stage

- disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133 (pt 7): 1900-1913.
15. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69:292-302.
 16. Lourenco P, Shirani A, Saeedi J, Oger J, Schreiber WE, Tremlett H. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):577-84.
 17. Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R et al. Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *Mult Scler* 2011; 17: 303–11.
 18. Ozakbas S, Cinar BP, Özcelik P, Baser H, Kosehasano ullari G. Intrathecal IgM index correlates with a severe disease course in multiple sclerosis: Clinical and MRI results. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Sep; 160:27-29.
 19. Fernández O, Cuevas C, Arcega R, Núñez-Orozco L, Carrasco-Vargas H, Ordoñez-Boschetti L, et al. Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2016; 17(6): 3-22.
 20. Grupo de trabajo de práctica clínica de Esclerosis Múltiple. Guía de actuación en pacientes con esclerosis múltiple. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud; 2016. Disponible en: URL: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/84ccb8bf-a293-11e6-acfb-b7af34d5e321/12_GuiaEsclerosisMultipleCompleto.pdf. Acceso 25/1/2019.
 21. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología (English Edition)* March 2017; 32 (2): 113-119.

2.

**ATENCIÓN
FARMACÉUTICA
NUEVO MODELO
CMO**



ANA LÓPEZ GONZÁLEZ
PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA



Las enfermedades neurodegenerativas son patologías complejas de carácter crónico y con una farmacoterapia en continua evolución. Como consecuencia, es necesario un sistema de cuidados centrado en el paciente por parte de un equipo multidisciplinar en el que la figura del FH adquiere cada vez más relevancia¹.

Actualmente podemos diferenciar dos modelos de AF: el modelo clásico o actual, con iniciativas de normalización^{2,3}, y el modelo CMO, propuesto por Morillo y Calleja⁴. Observamos características comunes en ambos modelos de AF. Cuando se trata de pacientes con Enfermedades Desmielinizantes son las siguientes:

- Desarrollo de una AF dirigida al paciente con Enfermedades Desmielinizantes poniéndolo en el centro y con el objetivo de mejorar sus resultados en salud.
- Consideración del carácter de cronicidad de las patologías neurodegenerativas y aplicar el modelo de selección y AF diseñado por la SEFH⁵.
- Desempeño de la actividad del profesional farmacéutico desde la integración en el equipo de atención al paciente, trabajando coordinadamente con neurólogos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales. Existen experiencias de integración que han arrojado excelentes resultados^{6,7}. En España podemos citar la integración del FH en las Unidades de Esclerosis Múltiple del Hospital Son Espases (C. A. Islas Baleares) o Ntra. Sra. de La Candelaria (C. A. Canarias).
- Manejo de información permanentemente actualizada sobre el estado de salud y los antecedentes del paciente, comorbilidades, parámetros analíticos, farmacoterapia y hábitos de vida, imprescindibles para el desarrollo de una AF de calidad.
- Utilización de la historia clínica del paciente como herramienta de trabajo volcando la información relevante generada en cada consulta de AF. De esta forma, se posibilita el trabajo en coordinación con el equipo asistencial y se facilita la integración y la visibilidad del profesional farmacéutico.
- Implantación de un sistema de estratificación de pacientes.
- Desarrollo de procedimientos que eliminen barreras de acceso del paciente al sistema sanitario (nuevas tecnologías de la información, dispensación domiciliar de medicamentos).

- Necesidad de un profesional farmacéutico formado en técnicas de comunicación, manejo de nuevas tecnologías y que se encuentre en permanente proceso de actualización farmacoterapéutica. Hoy en día, la innovación continua en el área farmacoterapéutica de las enfermedades neurodegenerativas y la evolución que ha experimentado el paciente, cada vez más informado y demandante, exigen un profesional farmacéutico altamente cualificado para alcanzar un óptimo nivel de desempeño, así como de elevada capacitación para el desarrollo de la investigación e innovación.

2.1. MODELO ACTUAL DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

El modelo actual de Atención Farmacéutica al paciente con Enfermedades Desmielinizantes ha evolucionado desde una atención centrada en el medicamento hasta una atención centrada en el paciente. Esta transformación se enmarca en el proceso de cambio del ámbito sanitario, que ha situado al paciente en el centro del sistema y ha incorporado sus necesidades y preferencias a los objetivos de salud. Ese cambio de enfoque ha puesto de manifiesto la necesidad de llevar a cabo un abordaje integral del paciente por parte del FH. Como consecuencia, la SEFH ha desarrollado el proyecto MAPEX, y bajo su paraguas, un nuevo modelo de AF denominado CMO. Dado que el modelo CMO está todavía iniciando su andadura y teniendo en cuenta que el modelo actual de AF predomina en el territorio nacional, nos ocuparemos de este último en primer lugar.

El modelo actual de AF se caracteriza por su heterogeneidad, consecuencia de la diversidad de recursos y niveles de atención en las UPE en los SF españoles. La encuesta recientemente realizada por la SEFH en 142 centros refleja esta realidad⁸.

Así, en la práctica clínica, coexisten distintos niveles de desarrollo de este modelo, desde un primer escalón en el cual el farmacéutico atiende al paciente en la primera visita y en los cambios de tratamiento, hasta niveles superiores de atención con visitas intermedias programadas y utilización de nuevas tecnologías para facilitar el acceso del paciente y proporcionar una atención farmacéutica y un seguimiento continuo a lo largo de su proceso.

Los medios materiales y humanos determinan los distintos niveles de modelos de AF actual. Ante la escasez de medios y la imposibilidad de proporcionar el mismo nivel de atención a todos los pacientes atendidos en las Unidades de Pacientes Externos, surge la necesidad de implantar un sistema de estratificación de pacientes que será abordado más adelante en esta guía.

La actividad del farmacéutico encargado de la atención al paciente con enfermedades neurodegenerativas comienza en los procesos de selección de medicamentos, continúa con la elaboración de protocolos, asistencia a comités multidisciplinares, mejora de circuitos de atención y seguimiento de indicadores de gestión/calidad, entre otros.

Sin embargo, vamos a considerar a efectos prácticos que el modelo actual de AF se inicia con la prescripción del tratamiento a un paciente por parte del médico responsable. Identificamos una fase de AF, previa al inicio del tratamiento, donde la actividad principal es **valorar la adecuación del fármaco** a la forma clínica de la enfermedad y a la situación clínica del paciente. Además, es preciso estudiar **posibles incompatibilidades, contraindicaciones o interacciones** con otros fármacos, suplementos nutricionales, productos de herbolario y otros productos de medicina alternativa.

Así, el modelo actual de AF aspirará a máximos con un abordaje integral que abarque tanto los fármacos modificadores de la enfermedad, moléculas en investigación, medicamentos destinados a tratar los síntomas, brotes y comorbilidades, como las terapias alternativas, la nutrición y el abordaje de aspectos relacionados con el estilo de vida y la actividad física.

Para este modelo son herramientas valiosas los cuestionarios dirigidos a los pacientes para conocer sus preferencias, su apreciación y el valor que otorgan a los cuidados que reciben (cuestionarios de satisfacción, de calidad de vida, cuestionarios PRO), siempre en coordinación con el resto del equipo asistencial.

El modelo actual de AF pivota en torno a la elaboración de un **plan farmacoterapéutico** que contenga las actuaciones necesarias para asegurar la correcta utilización, la adherencia y la seguridad del medicamento, estableciendo las medidas oportunas para evaluar los objetivos y resultados. En ese plan farmacoterapéutico, que incluirá todos los medicamentos que el paciente recibe, se establecerán actuaciones para garantizar su uso adecuado y seguro: información al paciente, recomendaciones de administración, manejo de posibles efectos adversos, interacciones. El plan se diseñará de forma personalizada.

El objetivo de proporcionar esta información al paciente es colaborar en su **empoderamiento**. De ahí la importancia de la entrevista inicial, en la que además de profundizar en las expectativas y dudas del paciente, se establecerán los objetivos terapéuticos y se implicará a este en su propio cuidado y tratamiento.

El modelo de AF actual requiere seguir la evolución del paciente para garantizar la consecución, mantenimiento o modificación de los objetivos terapéuticos fijados. Es necesario tener en cuenta la efectividad y la seguridad del tratamiento, la correcta administración de este, la adherencia y la satisfacción del paciente.

De igual forma deben ser abordadas las visitas de cambio de tratamiento.

Por último, destacar que el modelo actual de AF contempla actuaciones dirigidas a facilitar la accesibilidad. Entre las dimensiones de la **adherencia terapéutica** figuran factores relacionados con el sistema sanitario, entre ellos, la accesibilidad⁹, que adquiere especial relevancia en el paciente con enfermedades neurodegenerativas¹⁰. Por ello es importante desarrollar sistemas alternativos de comunicación con el farmacéutico, para eliminar barreras de acceso debidas a problemas de movilidad y de soporte familiar o social. Tienen cabida, por tanto, en el modelo actual de AF, la utilización de nuevas tecnologías para interactuar con el paciente y de este modo facilitar su acceso al sistema sanitario (App, plataformas informáticas), y sistemas de dispensación domiciliaria (Home Delivery) ligados a una AF telemática.

2.2. DEL MODELO ACTUAL DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL MODELO CMO

El modelo CMO (Capacidad-Motivación-Oportunidad) es un modelo centrado en el paciente. Actualmente, si bien hay equipos que han adoptado el modelo CMO de AF en el paciente con Enfermedades Desmielinizantes, no existen experiencias ni resultados publicados aún, no obstante los resultados son prometedores en otras patologías. En VIH¹¹ se demostró que una AF intensiva, basada en la estratificación del riesgo y la entrevista motivacional, mejoró los resultados en salud en los pacientes VIH+ con mayor riesgo cardiovascular. Esta afirmación se basa en un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado de 12 meses de seguimiento a pacientes VIH. Los pacientes fueron asignados a un grupo control (AF habitual) o al grupo intervención (AF intensiva). El 20,7% de los pacientes redujo su puntuación Framingham de riesgo cardiovascular *alto/muy alto* a *moderado/bajo* frente al 12,5% en el grupo control ($p=0,016$). Basándonos en este estudio, parece razonable extrapolar el modelo CMO a otras patologías en las que la intervención del farmacéutico tiene un papel relevante.

Por ello, en esta guía proponemos líneas de actuación para ayudar/ facilitar su implantación.

El modelo CMO^{12,13} tiene en cuenta los factores que afectan a las necesidades particulares de los pacientes (educacionales, del estado cognitivo-funcional, demográficas, de utilización de recursos sanitarios...) a la hora de centrarnos en aportar más valor a aquellos pacientes que más necesidades tienen. Surge, por tanto, la necesidad de **estratificar o segmentar** a nuestra población para ser **Capaces (C)** de organizar y priorizar recursos.

Sin duda en la pérdida de la **motivación (M)**, que puede condicionar los resultados en salud, aparecen dos elementos: la adherencia y la identificación, prevención y manejo de los efectos adversos. Nuestra nueva herramienta de trabajo es la “entrevista motivacional” que persigue como meta explorar y resolver posibles ambivalencias en los pacientes que supongan obstáculos para el cumplimiento.

Las tecnologías de la información y de la comunicación (TIC)¹⁴ son el conjunto de tecnologías desarrolladas para gestionar información y enviarla de un lugar a otro. En el campo de la salud, las TIC se han posicionado como herramientas clave para mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, además de la salud de la ciudadanía. Facilitan el trabajo de los profesionales, agilizan los procesos, aligeran la burocracia y hacen que los centros sanitarios sean más eficientes.

Otra de las características que reúnen las nuevas tecnologías es la inmediatez, surgiendo así el concepto de **oportunidad (O)**, entendido como estar cerca del paciente cuando éste lo necesite. Tenemos que olvidar pues, la idea de que la Atención Farmacéutica se realiza con el paciente físicamente presente y en el centro hospitalario, para pensar que podemos llevar a cabo nuestra actividad no en el hospital sino desde el hospital y no de forma “episódica” sino “continua”, no sólo conforme a nuestras necesidades, sino sobre todo a las necesidades del paciente. La posibilidad de tomar decisiones en “tiempo real” nos permitirá, sin duda, ser mucho más eficientes de lo imaginado hasta ahora.

Las **oportunidades** se podrían agrupar en diez grupos en cuanto a:

- Modelo de AF
- Proceso de atención, optimizando los procesos de interacción entre profesionales y pacientes
- Competencias, con nuevas formas de incorporar conocimiento, habilidades y aptitudes
- Resultados en salud y económicos, por permitir conocer y evaluar resultados de las intervenciones en salud en el ámbito de la farmacoterapia
- Visibilidad de los farmacéuticos
- Nuevas vías de comunicación
- Integración y coordinación con otros agentes de la salud
- Conocimiento en el ámbito farmacoterapéutico
- Los pacientes

Las nuevas tecnologías y su universalización han generado una transformación social que, lógicamente, tiene efecto en el ámbito de la salud y nos hace enfrentarnos a un nuevo paciente, mucho más informado y más demandante.

Para conseguir ser competentes en estas funciones es imprescindible disponer del mejor conocimiento posible y de las mejores habilidades para aplicarlo.

Nuestra herramienta: la entrevista motivacional¹⁵

El formato más adecuado en la consulta de pacientes externos con Esclerosis Múltiple (EM) es la entrevista semiestructurada o semidirigida. Permite el diálogo abierto entre entrevistado y entrevistador. El contenido fundamental es establecido por el entrevistador, pero deja que el entrevistado elabore sus propias respuestas, lo que permite incluso el alejamiento de la línea de trabajo establecida.

Se compone de dos fases:

- La primera, construcción basándose en la generación de “discrepancias internas” y la visualización de los objetivos que se han de cumplir. Esta fase es la de identificación, planificación y valoración de los objetivos en relación con la farmacoterapia. Las tareas a realizar:
 - Establecer la relación farmacéutico-paciente
 - Obtención de datos
 - Síntesis de la información
 - Delimitar, clarificar y planificar los objetivos
- La segunda, fortalecimiento de compromiso con el cambio. De otra forma, afrontar las resistencias y mantener las fortalezas. De forma global, en esta fase resolutive identificamos los siguientes elementos de ayuda:
 - Enunciar los problemas hallados
 - Informar del plan de actuación
 - Negociar y persuadir
 - Lograr mantener los cambios

Historia orientada por objetivos¹⁵

- **Base de datos del paciente:**
 - Variables demográficas y antropométricas.
 - Historia de la enfermedad anterior y actual.
 - Alergias.
 - Hábitos (alcohol, tabaco, ejercicio) y dieta.

- Pruebas de laboratorio.
- Farmacoterapia previa y actual, incluyendo reacciones adversas y cumplimiento terapéutico.
- **Listado de objetivos.** Consiste en elaborar un listado de objetivos que se han de conseguir y que requieran nuestra atención y seguimiento. En este sentido, cualquier síndrome, síntoma, situación social o familiar, resultado anómalo de laboratorio o limitación física que pueda influir en la consecución del objetivo terapéutico marcado puede resultar valioso. El listado de objetivos debe ser un documento dinámico, pero, a su vez, estandarizado, en el que dichos objetivos deben estar clasificados según un orden de prioridad y en activos o inactivos. Es fundamental que estos objetivos estén, en su mayoría, alineados con los del resto del equipo asistencial que atiende a los pacientes de nuestra área de trabajo y que, lógicamente, los **frutos de nuestra** actuación también sean conocidos por el equipo.
- **Notas de evolución.** Las notas de evolución son un registro cronológico de la información obtenida de cada entrevista que nos permite conocer la evolución del paciente. Existen muchas maneras de llevar a cabo este seguimiento.

Clásicamente, se ha utilizado mucho la metodología SOAP, acrónimo que hace referencia un modo de clasificar la evolución del paciente:

- S: subjective (datos subjetivos). Problemas y síntomas del paciente y del equipo sanitario.
- O: objective (datos objetivos). Signos clínicos, resultados de analíticas, pruebas diagnósticas, signos vitales, etc.
- A: assessment (valoración). Evaluación e interpretación de datos objetivos y subjetivos.
- P: plan (plan). Desarrollo de un plan de actuación para los problemas detectados.

En relación con la comunicación con el equipo asistencial, el método ISBAR podría ser el más adecuado:

- I: introduction
- S: situation
- B: background
- A: assessment
- R: recommendation

BIBLIOGRAFÍA

1. Schultz J, Weber C, Kamholz J. Letter to the Editor: The Emerging Role of Pharmacists in the Multidisciplinary Care of Patients with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*. 2016;18(5):219-220.
2. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002. Disponible en: <https://www.sefh.es> [accedido: 20 de agosto de 2018].
3. Climente Martí M y Jiménez Torres NV. Manual para la Atención Farmacéutica. Tercera edición. Edita: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia, 2005. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpeset.pdf. [accedido: 20 de agosto de 2018]
4. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA. Introducción. En: *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria*. Badalona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L; 2016
5. Plan estratégico sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico [citado 26 julio de 2016]. Disponible en: www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf
6. Hanson, R L.; Habibi, M; Khamo, N; Abdou, S; Stubbings, J. Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Mar 15;71(6):463-9
7. Taddei-Allen P, King M, Oelofsen M, Page R, Implementing a Pharmacist-Led Multiple Sclerosis Specialty Pharmacy Clinical Outreach Program. Poster NASP 2017
8. Resultados de la encuesta del proyecto MAPEX. Disponible en: <http://sefh.es/mapex/index.php/documentacion> [accedido: 12 de julio de 2018]
9. World Health Organization.((2003)(.Adherence to long-term therapies : evidence for action / [(edited by Eduardo Sabate)(.Geneva : World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/42682>. [accedido: 20 de agosto de 2018]
10. Chiu C, Bishop M, Pionke JJ, Strauser D, Santens RL. Barriers to the Accessibility and Continuity of Health-Care Services in People with Multiple Sclerosis: A Literature Review. *Int J MS Care*. 2017 Nov-Dec;19(6):313-321.
11. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés A, Martín-Conde T, Callejón-Callejón G, Cid-Silva, Moriel-Sánchez C, Tortajada-Goitia B, Almeida-González CV. Effect of a Structured Pharmaceutical Care Intervention versus Usual Care on Cardiovascular Risk in HIV Patients on Antiretroviral Therapy: INFAMERICA Study. *Annals of Pharmacotherapy* 2018, Vol. 52 (11) 1098-108
12. Morillo-Verdugo R, Sáez-de la Fuente J, Calleja-Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp*. 2015; 39(4):189-191
13. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA. Introducción. En: *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria*. Badalona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L; 2016. P. 5-12
14. Monte Boquet E, Fernández Lisón L, C. Oportunidad. En: *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria*. Badalona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L; 2016. P. 87-11
15. Morillo-Verdugo R, Robustillo Cortés, A. Motivación. En: *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria*. Badalona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L; 2016. P.

3.

**ESTRATIFICACIÓN
DE PACIENTES
CON EM**



ICÍAR MARTÍNEZ LÓPEZ
ANA LÓPEZ GONZÁLEZ



La OMS define como enfermedad crónica a las afecciones de larga duración y, por lo general, de progresión lenta¹. Aunque no hay un consenso acerca del plazo a partir del cual una enfermedad pasa a considerarse crónica, por término es toda enfermedad que tenga una duración mayor a seis meses. Esta definición incorpora numerosas patologías, entre ellas la EM.

La gestión del paciente crónico se configura como uno de los retos más importantes a los que deberán aportar soluciones las organizaciones sanitarias. En este marco, y alineados con las necesidades del sistema sanitario, la SEFH, elaboró en 2012 su Plan Estratégico para la Atención Farmacéutica al paciente crónico², bajo el título "Orientación centrada en el paciente: la estratificación como herramienta del nuevo modelo de atención". Este documento pretende mejorar la atención a los pacientes crónicos, incluidas enfermedades neurológicas como la EM.

Este apartado de la guía tiene la finalidad de intentar normalizar y homogenizar las intervenciones de AF que son necesarias para garantizar los mejores resultados de salud en el paciente con EM.

La AF se debe adaptar a las necesidades de cada paciente y al modelo de AF realizado en cada hospital. Para que pueda ser extrapolable a todos los escenarios, se ha establecido un modelo básico, medio o alto de actividad.

En el siguiente apartado, se detalla la estratificación del paciente con EM y la AF a desarrollar.

3.1. ESTRATIFICACIÓN DEL PACIENTE

Para poder identificar qué atención se debe realizar en un determinado tipo de paciente es necesario, como en el resto de las patologías crónicas, estratificar las necesidades de asistencia sanitaria según las características del paciente y los cuidados que precisa.

La estratificación tiene que adaptarse a los cambios en la situación fisio-patológica del paciente y debe repetirse en el tiempo cuando ésta se modifique (es un proceso dinámico/evolutivo). No depende del tiempo desde el diagnóstico de la EM.

Para establecer los diferentes grados de complejidad de pacientes hemos adaptado el modelo planteado de la SEFH de "Orientación centrada en el paciente: la estratificación como herramienta del nuevo modelo de atención" y los "Criterios de estratificación poblacional establecidos en la Estrategia de Atención al paciente Crónico de Castilla y León"^{3, 4}, basados en GRGs o Clinical Risk Groups (Grupos de riesgo clínico en inglés). El objetivo en ambos documentos es clasificar a las personas

en categorías clínicas excluyentes, a partir de la información disponible. En este caso proponemos establecer tres grados según la complejidad de los pacientes:

GRADO 1 (representa entre 65- 80 % de los pacientes): Pacientes con EM estable y sin comorbilidad:

- Deberá valorarse la necesidad de medicación para síntomas asociados a la EM y la optimización del fármaco modificador de la enfermedad (FME).

GRADO 2 (del 20-30 %): Pacientes con EM y pluripatológicos con enfermedad avanzada pero estable. Este grupo incluye:

- Necesidad de vigilancia estrecha de los síntomas y de medicación para síntomas menores.
- Educación al paciente para la detección de los potenciales efectos adversos e interacciones.
- Fomentar la adherencia en pacientes donde se han detectado problemas.
- Régimen de medicación complejo.
- Condiciones de comorbilidad.

GRADO 3 (1-5 %): Pacientes crónicos / pluripatológicos complejos, este criterio incluye:

- Enfermedad avanzada.
- Condiciones de comorbilidad complejas.
- Aspectos psicosociales complejos.
- Edad avanzada, grado de discapacidad neurológica.

Una vez identificadas las necesidades de atención farmacoterapéutica según el grado de complejidad del paciente se debe realizar la AF adaptada al grado de complejidad que se desarrolle en el Hospital.

3.2. NIVELES DE ATENCIÓN FARMACEÚTICA

La disponibilidad de tiempo y de persona formada en atención farmacoterapéutica en pacientes con EM no es uniforme en los diferentes hospitales españoles. Por ello, independientemente del nivel en que se estratifique el paciente, en cada visita se debe optimizar la AF, según el grado de complejidad desarrollado en el hospital. La AF incluirá la polimedicación y comorbilidad del paciente, y se realizará con especial hincapié en la medicación directamente relacionada con la EM (tratamiento síntomas mayores y menores).

Para optimizar los recursos de cada hospital se han considerado tres posibles escenarios con una gradación en tres niveles de AF. El nivel 3 corresponde a una AF más básica y el nivel 1, de máxima complejidad. Cada nivel es requisito mínimo para el nivel siguiente.

AF-MAPEX EM BÁSICA, NIVEL 3:

El seguimiento farmacoterapéutico debe incluir:

- Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según parámetros clínicos, individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos

Información al paciente:

- Educación a través del desarrollo de información personalizada y presencial, oral y escrita, a los pacientes (y/o cuidadores). Se incluirá las hojas de información al paciente (HIP) realizadas por el grupo MAPEX EM-SEFH⁴.

Coordinación con el equipo asistencial:

- Integración de la información e intervenciones en la Historia Clínica Electrónica

AF-MAPEX EM MEDIA, NIVEL 2:

(añadido a los pasos del nivel anterior y realizado por el FH).

Seguimiento farmacoterapéutico:

- Conciliación del tratamiento en cada visita.
- Desarrollo de Planes de Acción/alianzas con los diferentes niveles asistenciales para asegurar la adecuación y adherencia a los tratamientos de los pacientes:
- Contacto interniveles (farmacia comunitaria, farmacia de atención primaria, nivel sociosanitario,...).

Información al paciente:

- Implantación de hojas de información al paciente incluyendo toda su medicación domiciliaria (EM y comorbilidades).

Coordinación con el equipo asistencial:

- Seguimiento con Hospital de día o consultas de enfermería para el correcto uso de dispositivos de administración de la medicación.
- Valorar el seguimiento de los pacientes a través de la aplicación de nuevas tecnologías (dispositivos móviles, televisión, eHealth2, mHealth3,...).
- Coordinación con las oficinas de farmacia, médicos y farmacéuticos de atención primaria y enfermería para la notificación y el seguimiento de las actividades realizadas.

AF-MAPEX EM ALTA, NIVEL 1:

(añadido a los pasos del nivel anterior y realizado por el FH)

Seguimiento farmacoterapéutico:

- Revisión y validación del tratamiento: evaluar la seguridad, efectividad y adecuación según parámetros clínicos.

Información al paciente:

- Información básica sobre los tratamientos relacionados con todas las patologías crónicas (EM y comorbilidades), en especial con refuerzo al cumplimiento e identificación y manejo de PRM.
- Educación sanitaria general no relacionada con el medicamento (vida saludable, dieta, cumplimiento, responsabilidad).

Coordinación con el equipo asistencial:

- Evaluar los pacientes crónicos con las unidades clínicas para realizar estrategias de optimización (deprescripción, simplificación, adecuación,...).

BIBLIOGRAFÍA

1. Warren, Kenneth G. II. Multiple sclerosis 2.Risk factors!. 2001 ISBN 92 4 156203 X (NLM Classification: WL 360) Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42394/924156203X_en.pdf
[Accedido: 15 Enero 2019].
2. Guía de práctica farmacéutica esclerosis múltiple. 2016. Depósito legal: M-1729-2016. Disponible en: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2924/esclerosis_multiple_25-10-2016.pdf
[Accedido: 15 Enero 2019].
3. Modelo de selección y atención farmacéutica de pacientes crónicos de La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2013. Depósito legal: M-25474-2013 ISBN: 978-84-695-8597-9
Disponible en:
https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
[Accedido: 15 Enero 2019].
4. Estrategia de Atención al PACIENTE CRÓNICO en Castilla y León. 2014. Disponible en:
<http://www.aeesme.org/wp-content/uploads/2014/11/Estrategia-Atencion-Paciente-Cronico-CyL.pdf> (Accedido: 15 Enero 2019).

4.

INTEGRACIÓN DE LOS FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL EN LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES



ANA LÓPEZ GONZÁLEZ
ISABEL MOYA CARMONA



El abordaje coordinado y multidisciplinar de la atención a los pacientes con EM, con establecimiento de relaciones entre profesionales de diferentes disciplinas, tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La incorporación gradual de los farmacéuticos en los equipos multidisciplinarios está documentada en diversos estudios. Ya existen experiencias positivas tras la integración de un farmacéutico en un equipo de EM multidisciplinar, así tras aplicar un modelo de asistencia, en el que se incluían farmacéuticos, personal de enfermería y médicos, se demostró una mejora en la adherencia de los pacientes con EM¹. También, en otras áreas en las que se trabaja con pacientes crónicos, de otras patologías, se ha determinado el rol potencial que podría tener un farmacéutico en la atención multidisciplinar². En los resultados de este estudio, se identificó la necesidad de ampliar las funciones del farmacéutico especialista, programando sesiones clínicas con los médicos, la realización de auditorías sobre el uso de medicamentos, la optimización del registro de los medicamentos, así como, la proporción de información especializada sobre medicamentos.

En nuestro medio³ tenemos experiencias de integración entre farmacia comunitaria (Islas Baleares), agentes sanitarios del COF de Baleares, los hospitales Son Llàtzer y Son Espases de Palma de Mallorca, y la Asociación Balear de Esclerosis Múltiple (Abdem), quienes han creado un grupo de trabajo sobre la atención multidisciplinar del paciente con EM. El objetivo del grupo es mejorar la calidad de vida del paciente y ofrecer una atención más cercana y especializada. Este modelo de integración entre médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios se ha dado a conocer a través de un curso organizado por el COF de Baleares en el que, además de explicar las diferentes funciones de cada profesional sanitario en el abordaje de esta enfermedad, se dieron a conocer diferentes protocolos de indicación farmacéutica en síntomas menores para pacientes con EM.

Estos y muchos otros trabajos concluyen que el farmacéutico añade valor a los equipos multidisciplinarios al dar respuesta a necesidades no cubiertas por otros profesionales, tanto en tareas asistenciales como organizativas y por otra parte en áreas de docencia e investigación.

4.1. MIEMBROS DE LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los Equipos de Enfermedades Desmielinizantes se constituirán, al menos, por los siguientes profesionales:

- Médicos especialistas en Neurología y Radiología.
- Farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria.
- Personal de enfermería especialista en la patología.
- Psicólogos clínicos.
- Investigadores del área de Enfermedades Desmielinizantes.

El Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), (<https://www.cemcat.org/es/centro-multidisciplinar>), pone en práctica una filosofía de atención sanitaria centrada en la persona donde se profundiza en la transversalidad e interdisciplinariedad.

Forman parte del equipo del Cemcat, neurólogos e investigadores, neuropsicólogos, enfermeros, auxiliares, fisioterapeutas, así como una logopeda, una terapeuta ocupacional y una trabajadora social. También impulsa iniciativas de gestión clínica que involucran a todos los equipos asistenciales y se mantiene una relación continuada con otras áreas implicadas en beneficio de los pacientes con EM, por ejemplo, con la Unidad de Resonancia Magnética.

4.2. APORTACIÓN DE VALOR DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LOS EQUIPOS ASISTENCIALES

- Evaluar y seleccionar medicamentos para el tratamiento de patologías desmielinizantes, así como participar en la elaboración de protocolos y algoritmos de uso de los mismos, aportando información objetiva de eficacia y seguridad.
- Colaborar con el equipo médico en la selección de la farmacoterapia del paciente de forma individualizada, según la situación clínica del paciente.
- Validar el tratamiento y la medicación de soporte; revisar las precauciones antes del inicio de un nuevo tratamiento y monitorizar el riesgo de toxicidad farmacológica.
- Realizar el seguimiento farmacoterapéutico del paciente con especial control de la adherencia, interacciones y conciliación de la medicación.
- Ser agente sanitario de referencia en la educación e información al paciente con enfermedades desmielinizantes, especialmente para prevenir y/o manejar la aparición de efectos adversos y optimizar la administración de los tratamientos.
- Medir y evaluar resultados en salud.

Además, los farmacéuticos podemos aportar una visión integral del contexto sanitario. Nuestros Servicios de Farmacia⁴ son elementos vertebradores del funcionamiento del Hospital, tenemos el privilegio de ser nexo de unión de varios entornos, ser grandes conocedores de la situación y tener una visión global del centro.

Con estas premisas, el potencial humano⁴ del que disponemos y el conocimiento que generamos, gestionamos y transmitimos, tenemos una excelente oportunidad de intervención añadiendo conocimiento de valor en los equipos multidisciplinares.

4.3. EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES COMO “MICROSISTEMA DE CONOCIMIENTO”

El trabajo en equipo multidisciplinar⁵ es la base organizativa imprescindible de cualquier proyecto complejo. Para garantizar los mejores resultados posibles, un “microsistema” debe contar con un grupo de profesionales técnicamente preparados, que compartan valores y que sepan colaborar entre ellos con el fin de conseguir los objetivos deseados, y por ello el conjunto debe sonar como una orquesta⁵.

Peter Drucker se considera uno de los padres del management actual y ya en los años 80' escribió: “Dentro de 20 años las empresas de fabricación se parecerán a un hospital, una universidad o una orquesta sinfónica, al igual que ellas la empresa típica estará basada en conocimiento⁶.”

Sin embargo, quien populariza las organizaciones que aprenden es *Peter Senge* en su libro *La Quinta Disciplina*⁶.

Por analogía, los equipos multidisciplinares podrían ser organizaciones que aprenden y expertos en cinco actividades principales⁶:

- Resolución sistemática de problemas.
- Experimentación de nuevos enfoques.
- Aprovechamiento de su propia experiencia y pasado para aprender.
- Aprender de las experiencias y prácticas más apropiadas de otros equipos multidisciplinares.
- Transmitir el conocimiento a lo largo de toda la organización.

La pertenencia a estos microsistemas de conocimiento, mejoraría la satisfacción de los profesionales que participan, se conseguirían mejores resultados en salud, que si se realizara el trabajo de forma fragmentada, dada la complejidad de la patología y del sistema sanitario. Estos equipos multidisciplinares sitúan al paciente en el centro de un proceso estructurado de toma de decisiones.

TABLA 4.1

		NIVEL BÁSICO	NIVEL MEDIO	NIVEL AVANZADO
ÁMBITO ASISTENCIAL³	SELECCIÓN DE TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> - Validar el tratamiento y comprobar que la prescripción se adapta a los criterios establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) o los Comités Regionales - Validar la prescripción mediante la revisión de la Historia Clínica (HC). 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar con el EA los tratamientos, en cuanto a necesidad, indicación clínica y seguimiento de efectos secundarios, obteniendo la información de la HC. - Participar en la elaboración de protocolos y algoritmos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Participar en la selección del tratamiento en el marco colaborativo de los grupos/comités de trabajo multidisciplinares de enfermedades desmielinizantes. - Participar en las sesiones clínicas y en la toma de decisiones. - Establecer contactos puntuales con los hospitales de referencia.
	INICIO DE TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> - Revisar la HC para identificar las comorbilidades y precauciones necesarias antes del inicio de un tratamiento. - Explicar y/o consensuar con el EA el soporte escrito que se entrega a los pacientes desde el SF. - Coordinar con el EA, las consultas del paciente, optimizando la agenda del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Colaborar con el EA y el paciente en la elección de su tratamiento, considerando las diferentes alternativas disponibles. - Aplicar modelos de estratificación del paciente para establecer la frecuencia en el seguimiento de los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Colaborar con el EA en el diseño de estrategias preventivas para monitorizar el riesgo de toxicidad farmacológica. - Utilizar la Historia Clínica Electrónica (HCE) como apoyo para el registro de actuaciones y como medio de comunicación con los miembros del equipo.
	SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar seguimiento de efectos adversos, toxicidades, adherencia e interacciones farmacológicas. - Notificar errores de medicación a través de sistemas de notificación del hospital y/o autonómicos. - Compartir con el EA resultados de la evaluación de la respuesta clínica del paciente al tratamiento prescrito a nivel hospitalario. 	<ul style="list-style-type: none"> - Compartir con el EA resultados de la evaluación de la respuesta clínica del paciente al tratamiento prescrito en el hospital. - Establecer protocolos de seguimiento general del paciente, coordinándose con el resto de profesionales del EA. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponer de consultas monográficas de FH especializadas en EM. - Establecer reuniones periódicas con el EA para el seguimiento de pacientes a los que se ha individualizado el tratamiento o se han utilizado medicamentos en situaciones especiales. - Compartir con el EA los resultados de la respuesta clínica de los pacientes a los tratamientos prescritos en los diferentes niveles asistenciales.
ÁMBITO DOCENTE³	<ul style="list-style-type: none"> - Asistir a las sesiones clínicas del EA. - Realizar cursos y asistir a jornadas para una formación continuada en la patología. - Realizar iniciativas formativas en habilidades de comunicación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Programar sesiones clínicas con el EA sobre temas de interés para los farmacéuticos y para el resto de profesionales. - Establecer un plan de formación que guíe la rotación de los FIR en los Comités Multidisciplinares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Impartir sesiones formativas a pacientes, cuidadores y asociaciones de pacientes junto al EA. - Establecer un sistema de evaluación de los residentes mediante casos clínicos. 	
ÁMBITO I +D +i³	<ul style="list-style-type: none"> - Elaboración de abstracts para congresos nacionales e internacionales. - Colaborar y difundir las iniciativas propuestas por nuestra sociedad científica (día de la adherencia SEFH). 	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar de estudios descriptivos de nuestra población y de calidad de vida. - Establecer con el EA variables para medir resultados en salud. 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilizar la tecnología e identificar los factores de riesgo en pacientes susceptibles de ayuda farmacoterapéutica, la gestión e interpretación masiva de datos y evidencias científicas así como de la monitorización de fármacos. 	

4.4. RECOMENDACIONES PARA LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LOS EQUIPOS ASISTENCIALES

Tomando como base el Modelo de Mejora Continua de la Integración del farmacéutico Especialista en el Equipo Asistencial SEFH³, las recomendaciones se han clasificado en 3 niveles: básico, intermedio y avanzado, que se proponen como una línea de mejora continua para alcanzar niveles máximos de integración posible. Por ello se trata de niveles progresivos, es decir, el nivel avanzado de integración incluye también las recomendaciones del nivel básico e intermedio (consultar tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanson, R. L., Habibi, M., Khamo, N., Abdou, S., & Stubbings, J. Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(6), 463-469.
2. Bajorek B, LeMay K, Gunn K, Armour C. The potential role for a pharmacist in a multidisciplinary general practitioner super clinic. *Australas Med J.* 2015; 8(2):52-63
3. Modelo de Mejora Continua de la Integración del farmacéutico Especialista en el Equipo Asistencial. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-integracion-del-farmacéutico-especialista.pdf> [Accedido: 15 Enero 2019].
4. López-González AM, Sánchez-Sánchez MT. La gestión del conocimiento como herramienta clave para la mejora de las organizaciones sanitarias. *Farm Hosp* 2007;31:3-4
5. Cómo superar el trabajo fragmentado de las Unidades de Hospitalización. Disponible en: <http://gestionclinicavarela.blogspot.com/2018/12/como-superar-el-trabajo-fragmentado-de.html> [Accedido: 22 Enero 2019].
6. López-González A. La revolución del conocimiento. En *Doble dosis: ser bueno ya no basta*. Madrid: Ed. Let s health; 2013 p. 65-76

5.

**ATENCIÓN
FARMACÉUTICA AL
PACIENTE CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**



MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO
ANA ONTAÑON NASARRE



La entrada del paciente con EM en el circuito de AF de la Unidad de Pacientes Externos (UPE) tiene lugar con la prescripción del tratamiento por parte del médico responsable. En la mayoría de ocasiones estos tratamientos requieren una aprobación administrativa individualizada de Comisiones Hospitalarias, Órganos de Dirección Hospitalaria o incluso Comisiones Autonómicas, en función de cada Comunidad Autónoma y Hospital.

Para dar trámite a esta prescripción, la solicitud de tratamiento debe incluir un conjunto mínimo de datos que permita la validación del tratamiento por parte del FH (consultar tabla 5.2).

Con esta información, el FH debe comprobar que el tratamiento elegido se adecúa a las características del paciente y a la forma clínica de la enfermedad, tramitando en este caso un informe favorable a las instancias correspondientes.

Una vez obtenida la autorización del tratamiento por parte del organismo competente, se archiva la solicitud y se registra al paciente en el sistema de gestión de pacientes externos, asignándole una cita para realizar la visita inicial. El médico prescriptor en cada visita médica de seguimiento debe confirmar su prescripción o bien solicitar un cambio o suspensión de la misma.

Las citas del paciente con EM en la UPE tienen dos objetivos, dispensar la medicación prescrita y proveer de la AF adecuada para conseguir los objetivos terapéuticos deseados.

El régimen de citas para la dispensación de medicación dependerá de la gestión de cada hospital y de cada comunidad autónoma.

Las visitas de AF se harán coincidir con las fechas en las que el paciente debe acudir a la UPE para la dispensación de medicación y en función de la actividad que se vaya a desarrollar en cada una de ellas, se clasifican en cuatro tipos:

- VISITA DE INICIO DE TRATAMIENTO
- VISITA DE SEGUIMIENTO
- VISITA DE CAMBIO DE TRATAMIENTO
- VISITA DE FINALIZACIÓN

La frecuencia de las visitas de AF dependerán del nivel de AF-MAPEX de la UPE y del grado de estratificación del paciente en función de la complejidad terapéutica del mismo. En la tabla 5.1 se muestra el número de visitas mínimo recomendado por MAPEX EM en función del grado de estratificación del paciente y el nivel asistencial AF MAPEX EM.

TABLA 5.1
VISITAS DE AF DE SEGUIMIENTO RECOMENDADAS POR MAPEX EM

GRADO DE ESTRATIFICACIÓN	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	BÁSICO	MEDIO	ALTO
GRADO 1	1 VEZ AL AÑO	2 VECES AL AÑO	EN CADA VISITA
GRADO 2	2 VECES AL AÑO	3 VECES AL AÑO	EN CADA VISITA
GRADO 3	3 VECES AL AÑO	4 VECES AL AÑO	EN CADA VISITA

5.1. CONSIDERACIONES ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO (FASE PREVIA)¹

5.1.1. CONJUNTO MÍNIMO DE DATOS Y TRÁMITE ADMINISTRATIVO DE AUTORIZACIÓN

TABLA 5.2
FASE PREVIA (I): CONJUNTO MINIMO DE DATOS

	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
A1	Registrar los datos de la solicitud relacionados con: Paciente (Nombre y apellidos, HC, fecha de nacimiento, sexo, datos de contacto) Enfermedad (forma clínica y fecha diagnóstico) Fármaco prescrito (principio activo, dosis, pauta, vía de administración) Médico responsable	✓		
A2	Descripción clínica del caso	✓		
A3	Comprobar adecuación del tratamiento prescrito Verificar ausencia de alergia/contraindicación mayor	✓ ✓		
A4	Comprobar que se dispone de la autorización del FME por parte del organismo competente/tramitar solicitud (según proceda)	✓		
A5	Verificar el consentimiento informado (si procede)	✓		
A6	Registrar al paciente en el sistema de gestión de PE	✓		
A7	Asignar una cita de inicio en la UPE	✓		

✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel

5.1.2. PREPARACIÓN DEL PACIENTE Y PRE-VALIDACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se recomienda realizar este proceso de forma previa a la visita de inicio. El objetivo es recabar la mayor información posible sobre el paciente a través de las fuentes de datos disponibles, para así poder dedicar más tiempo a la entrevista motivacional en la primera visita.

Las fuentes de datos disponibles para que el FH realice la pre-validación: historia clínica tanto de atención primaria como especializada, autorización de los Comités, informes médicos, programa de gestión de pacientes externos, registro de pruebas complementarias y registro electrónico de dispensaciones en Oficina de Farmacia (OF).

En caso de detectar alguna incidencia, se debe contactar con el neurólogo por los cauces establecidos en cada hospital y resolverla de forma previa a la visita de inicio.

La fase previa (trámite administrativo y preparación del paciente) aplica tanto a un inicio de tratamiento de un paciente nuevo como a un paciente conocido que cambia de tratamiento. En este último caso, se reevalúan todos los ítems para poder validar el nuevo tratamiento.

TABLA 5.3
FASE PREVIA (II): PREPARACIÓN DEL PACIENTE (PRE-VALIDACIÓN)

	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
B1	Efectividad: Parámetros clínicos basales EDSS Nº de brotes, TAB, Nº lesiones en RM (y si captan Gd)	✓ ✓		
B2	Seguridad:			
B2.1	Alergias	✓		
B2.2	Comorbilidades	✓		
B2.3	Contraindicaciones y precauciones para el fármaco prescrito (consultar anexo 1-tabla A.5)	✓		
B2.4	Estado de vacunación (si procede)	✓		
B2.4	Monitorización basal de pruebas complementarias (consultar anexo 2)	✓		
B3	Tratamientos concomitantes	EM H	EM H y no H	Todos
B4	Otras acciones:			
B4.1	Derivar al neurólogo en caso de detectar alguna incidencia	✓		
B4.2	Registrar los datos revisados hasta el momento en HCE		✓	
<i>✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel</i>				

5.2. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE SEGÚN EL TIPO DE VISITA: ATENCIÓN FARMACÉUTICA CONTINUADA¹

5.2.1. VISITA DE INICIO. PACIENTE NUEVO

La información necesaria para la validación se completará durante la entrevista con el paciente si fuese necesario. Se debe prestar especial atención a:

- Comorbilidades: para identificar situaciones que aunque no contraindiquen totalmente el uso de un fármaco requieran intensificar el seguimiento (consultar tablas A.5 y A.6 de los anexos).
- Tratamiento concomitante: el paciente con EM puede estar recibiendo tratamiento para otras patologías o bien tratamiento sintomático en función de la discapacidad acumulada. Hay pacientes que recurren al

uso de terapias alternativas, suplementos alimenticios y fitoterapia. Es relativamente frecuente que los pacientes no comuniquen que toman estos productos, puesto que al no ser medicamentos no perciben que puedan perjudicar su salud. Durante la entrevista clínica de las distintas visitas el FH debe hacer hincapié en la revisión de estos productos y de posibles interacciones.

- Adherencia al tratamiento domiciliario: si el paciente recibe tratamiento para otras patologías, se recomienda verificar las dispensaciones realizadas en la OF y visualizar la HCE de AP si se dispone de acceso. La detección de una adherencia subóptima al tratamiento crónico puede resultar útil para orientar la entrevista hacia este aspecto y establecer medidas desde el principio con el fin de prevenir una falta de cumplimiento del FME.
- Información al paciente sobre el modo de administración del fármaco, incluyendo manejo de los dispositivos de administración si procede, condiciones de conservación, reacciones adversas más frecuentes, cómo manejarlas y cuándo debe acudir al FH o al médico. La educación al paciente constituye un pilar fundamental para evitar problemas mayores de seguridad y de adherencia que puedan repercutir en la efectividad del tratamiento. Toda la información que se facilite debe proporcionarse tanto de forma verbal como escrita. (Se dispone de hojas de información al paciente elaboradas por el grupo MAPEX-EM de la SEFH)²
- La misma información que se ofrece al paciente se debe ofrecer al familiar/cuidador en caso de que sea éste el que se encargue de gestionar la medicación o parte de las visitas al SF.
- Variables PRO: La CVRS puede verse mermada desde etapas muy iniciales de la enfermedad, incluso en pacientes sin discapacidad debido a varios motivos, como el impacto emocional que supone el diagnóstico, la incertidumbre sobre la evolución futura de la enfermedad, las secuelas residuales de los brotes previos, el inicio de un tratamiento crónico en paciente joven que no tomaba medicamentos previamente y los efectos secundarios de los mismos³. Medir la CVRS al inicio del tratamiento es útil para conocer qué aspectos impactan más en la percepción que tiene el paciente sobre su salud.

Con toda la información obtenida tanto en las fases previas como de la entrevista clínica y en ausencia de incidencias, se estaría en condiciones de validar el tratamiento y proceder a su dispensación.

TABLA 5.4
VISITA DE INICIO

	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
C1	Revisión y registro de datos:			
C1.1	Registrar fecha de inicio de tratamiento	✓		
C1.2	Completar revisión de datos de efectividad, seguridad y farmacoterapia de fase previa si procede (procesos B1-B3)	✓		
C1.3	Conocer los síntomas relacionados con EM que tiene el paciente		✓	
C1.4	Adherencia: verificar registro de dispensaciones en OF para fármacos concomitantes (sí procede y en caso de disponer de acceso)			✓
C2	Entrevista clínica:			
C2.1	Evaluar el grado de conocimiento de la enfermedad	✓		
C2.2	Evaluar el grado de conocimiento del tratamiento prescrito	EM H	EM H/no H	Todos
C2.3	Medir PROs: CVRS basal		✓	
C3	Validación del tratamiento:			
C3.1	Actualizar historia farmacoterapéutica en programa de PE	✓		
C3.2	Validar los fármacos prescritos (indicación, principio activo, dosis, posología, vía de administración)	EM H	EM H/no H	Todos
C3.3	Revisar interacciones farmacológicas	✓		
C3.4	Revisar interacciones fitoterapia, suplementos...		✓	
C3.5	Evaluar necesidad de tratamiento adicional para síntomas no tratados		EM	Todas
C3.6	Identificar necesidad de medidas anticonceptivas	✓		
C3.7	Comprobar criterios de derivación al neurólogo	✓		
C3.8	Dispensación de la medicación y registro	✓		
C4	Información al paciente:			
C4.1	Funcionamiento de la UPE (cartera de servicios, horarios, visitas, farmacéutico de referencia, contacto)	✓		
C4.2	Empoderamiento del paciente o cuidador:			
	Información sobre los tratamientos	EM H	EM H/no H	Todos
	Información sobre dispositivos administración	✓		
	Información sobre automanejo de efectos secundarios leves		✓	
	Información sobre patologías	EM	Comorb-EM	Todas
	Educación sanitaria general (dieta, ejercicio, responsabilidad)	✓		
C4.3	Verbal y escrita (HIP-MAPEX EM, recursos 2.0, webs, apps....)	✓		
C5	Coordinación asistencial:			
C5.1	Programar la fecha de inicio del tratamiento con neurólogo, enfermería, hospital de día, ingreso...	✓		
C5.2	Integración en el equipo asistencial multidisciplinar o unidad de EM	✓		
C5.3	Información al paciente consensuada	✓		
C5.4	Integrar las notas evolutivas e intervenciones del FH en la HCE visibles para el resto de profesionales		✓	
C5.5	Plan farmacoterapéutico orientado por objetivos	✓		
C5.6	Reuniones periódicas con el equipo	✓		
C5.7	Vía de comunicación interna y rápida del grupo		✓	
C6	Otras acciones:			
C6.1	Estratificar al paciente		✓	
C6.2	Promoción de la adherencia	✓		
C6.3	Derivar al neurólogo en caso de detectar alguna incidencia	✓		
C7	Oportunidades:			
C7.1	Colaborar con asociaciones de pacientes		✓	
C7.2	Cursos para pacientes, jornadas			✓
C7.3	Crear la figura del paciente experto			✓
C7.4	Ofrecer al paciente plataformas de acceso al FH para consultar dudas, más allá de las citas de AF de seguimiento planificadas: consulta telefónica, mail eHealth (apps, comunidades virtuales)	✓	✓	
C7.5	Potenciar la AF proactiva en hospital de día, visitas no presenciales telefónicas, telefarmacia...		✓	
C7.6	Programas de continuidad asistencial con farmacéuticos de AP y OF			✓

✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel

El objetivo a alcanzar en esta primera visita es asegurar que el paciente¹:

- Conoce su enfermedad.
- Conoce que el objetivo del tratamiento no es curar sino disminuir la frecuencia y gravedad de los brotes y la progresión de la discapacidad.
- Entiende cómo debe manejar su tratamiento: administración, conservación, identificación de efectos secundarios más frecuentes, su manejo y cuándo debe consultar al FH o a su médico.
- Comprende la importancia de la adherencia al tratamiento y su contribución a la efectividad y resultados esperados.
- Conoce a su farmacéutico de referencia y el funcionamiento de la UPE del SF.

En la primera visita, e independientemente del grado de estratificación, se debe ofrecer al paciente y cuidador alguna plataforma de acceso al FH para consultar dudas, más allá de las citas de AF de seguimiento planificadas. Valorar la herramienta que mejor se adapte a cada tipo de paciente y nivel de educativo.

5.2.2. VISITA DE SEGUIMIENTO. PACIENTE CONOCIDO

Mediante las visitas de seguimiento a la UPE, regladas en base al nivel de AF-MAPEX EM y el grado de estratificación del paciente, el FH podrá verificar si se están cumpliendo los objetivos esperados en cuanto a aspectos básicos relacionados con:

- Efectividad: la respuesta al tratamiento viene determinada por variables clínicas (nº y gravedad de los brotes y/o TAB y escala EDSS). Las variables radiológicas, en concreto la RM, suponen una prueba complementaria de apoyo a la toma de decisiones terapéuticas ^{4,5}.
- Seguridad: el FH debe hacer hincapié en el seguimiento de la toxicidad de una forma proactiva, el cumplimiento de la monitorización analítica que establece el plan de gestión de riesgos de cada fármaco (consultar anexo 2) y la detección de nuevas interacciones.
- Se debe reevaluar de forma periódica la técnica de administración, el estado de las zonas de inyección, así como el estado del dispositivo si procede.
- Adherencia: al tratarse de un proceso dinámico puede variar con el tiempo por múltiples motivos, por lo que hay que medirla periódicamente (consultar apartado 5.4).

- La CVRS al igual que la adherencia es un proceso dinámico y empeora con el acúmulo de discapacidad, pero también puede verse afectada por los efectos adversos de los medicamentos⁶. Debe medirse periódicamente.
- La satisfacción reportada por el paciente ofrece información sobre su percepción en cuanto al beneficio que le está aportando el FME, como le afectan los efectos secundarios y la comodidad de administración. Dado que la satisfacción global con el tratamiento puede condicionar el cumplimiento, medirla ayuda a detectar situaciones potenciales que pueden derivar en una falta de adherencia⁶.

En muchas ocasiones, a las visitas de AF de seguimiento acude un familiar o cuidador en lugar del paciente, lo que imposibilita la evaluación completa de todos los ítems.

En el caso de pacientes con FME que no requieren visitas regulares al SF (de administración intravenosa o de duración limitada en el tiempo), se recomienda implementar procedimientos que permitan realizar un seguimiento adecuado (entrevistar al paciente en hospital de día, telefónicamente o mediante plataformas de eHealth).

El seguimiento farmacoterapéutico debe realizarse de forma sistemática, dejando constancia escrita en la HCE y continuada en el tiempo.

TABLA 5.5 VISITA DE SEGUIMIENTO				
	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
D1	Fecha de visita	✓		
D2	Actualizar el registro de datos:			
D2.1	Historia farmacoterapéutica	✓		
D2.2	Efectividad:			
	EDSS	✓		
	Nº brotes y fecha		✓	
	TAB			✓
	RM: nuevas lesiones (Gd) y fecha			✓
D2.3	Seguridad:			
	Alergias y comorbilidades	✓		
	Efectos adversos	✓		
	Monitorización parámetros analíticos (consultar anexo 2)	✓		
	Virus JC (si procede)			✓
	Mantenimiento de medidas anticonceptivas eficaces			✓
D2.4	Adherencia:			
	Tratamiento inmunomodulador	fracaso	sospecha	✓
	Tratamiento concomitante			✓

D3	Entrevista clínica:			
D3.1	Resolver dudas sobre los tratamiento	✓		
D3.2	Medir PROs: CVRS, ST, etc...			✓
D4	Validación del tratamiento:			
D4.1	Revisión de las zonas de inyección		✓	
D4.2	Reevaluación de la técnica de administración (si procede)			✓
D4.3	Detectar posibles nuevas interacciones farmacológicas	✓		
D4.4	Detectar posibles nuevas interacciones con fitoterapia, suplementos...		✓	
D4.5	Cumplimiento de la monitorización de seguridad en los plazos marcados en FT		✓	
D4.6	Evaluar necesidad de iniciar nuevos tratamientos para comorbilidades		EM	Todas
D4.7	Comprobar criterios de derivación al neurólogo (anexo 3)	✓		
D4.8	Dispensación de la medicación y registro	✓		
D5	Información al paciente: seguir procesos C4			
D6	Coordinación asistencial: seguir procesos C5			
D7	Otras acciones:			
D7.1	Reevaluar el grado de estratificación		✓	
D7.2	Resto de acciones según procesos C6 de la visita de inicio	✓		
D8	Oportunidades: seguir procesos C7			
<i>✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel</i>				

Dentro del equipo multidisciplinar, deben existir unos criterios consensuados en cuanto a los siguientes aspectos:

- Criterios de derivación al médico por parte de FH. Consultar anexo 3 para más información.
- Criterios de cambio de tratamiento.
- Criterios de suspensión de tratamiento tanto definitiva como temporal (y en este último caso, cuándo reiniciar). Consultar anexo 4 para más información.

Los criterios de derivación del paciente al neurólogo son aplicables tanto en la fase previa como en cada una de los tipos de visitas.

5.2.3. VISITA DE CAMBIO DE TRATAMIENTO. PACIENTE CONOCIDO¹

Cuando el médico responsable del paciente decide cambiar el FME, éste debe informar al FH y solicitar la autorización de la terapia a la Comisión pertinente de forma similar a un paciente nuevo.

Motivos de cambio de tratamiento:

Por fracaso terapéutico: cuando un FME no alcanza los efectos esperados tras un periodo suficiente de tratamiento (al menos 6-12 meses) a pesar de una adherencia óptima, se optará por otro fármaco con mecanismo de acción diferente, mayor eficacia y en algunas ocasiones un perfil de seguridad más controvertido (escalado terapéutico) en el supuesto de que el paciente sea candidato a seguir recibiendo FME⁷.

El cambio por ineficacia será una decisión médica que debe incluir siempre la valoración de la actividad clínica y/o de neuroimagen (esta última como apoyo a la toma de decisiones) ⁷.

A pesar de que no existe un consenso claro en cuanto al concepto de fracaso terapéutico al FME, se puede considerar que ⁴:

- Una frecuencia igual o mayor al número de brotes clínicamente evidentes antes de iniciar el tratamiento en un período de 2 años, o bien ≥ 2 brotes o recaídas/año es indicativo de mala respuesta.
 - Existe progresión de la discapacidad cuando aumenta en un punto la EDSS de forma mantenida durante 6 meses consecutivos respecto a la EDSS basal en los sujetos con una EDSS $\leq 5,5$. En sujetos con una EDSS >5 se considera fracaso el aumento de 0,5 puntos en dicha escala.
 - Existe actividad en RM si el paciente presenta una nueva lesión T1 hiperintensa captante de Gd y/o >2 lesiones T2 nuevas respecto a una RM previa realizada entre 1 y 2 años antes.
- Por toxicidad o intolerancia: los pacientes que sufren efectos adversos clínicos o analíticos graves o que limiten la CVRS del paciente son candidatos a cambiar el fármaco por otro con distinto mecanismo de acción.
 - Por conveniencia: la vía de administración no es criterio suficiente para motivar un cambio de tratamiento en ausencia de fallo terapéutico o efectos adversos graves. Sin embargo, cuando se barajan varias alternativas en una misma línea de tratamiento sí puede tenerse en cuenta la comodidad para el paciente con la intención de adaptar el tratamiento a sus preferencias y asegurar la adherencia al mismo.
 - Por deseo gestacional: la recomendación general es suspender el FME ante planificación del embarazo. En algunos casos particulares de pacientes con enfermedad muy activa podría valorarse el beneficio/riesgo de cambiar a FME de bajo riesgo para la gestación ⁸ (consultar anexo 5).

Ante un cambio de tratamiento se debe prestar atención al adecuado cumplimiento del periodo de lavado de los fármacos (consultar anexo 5).

5.2.4. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

- Suspensión por evolución a fase progresiva de la enfermedad: cuando el paciente evoluciona hacia una fase progresiva de la enfermedad en la que existe aumento de la discapacidad sin relación con brotes (EDSS $>5,5-6$) se debe suspender el FME, puesto que se entiende que la actividad

**TABLA 5.6
VISITA DE CAMBIO**

	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
E1	Indicar motivo de cambio de tratamiento (fracaso, reacciones adversas, por conveniencia o por deseo gestacional)	✓		
E2	Tramitación de la solicitud: seguir procesos A1-A6			
E3	Revisión y registro de datos: seguir procesos B1-B4			
	Registrar RAM severas con tratamiento anterior	✓		
	Registrar adherencia con el tratamiento anterior	✓		
	Cumplimiento del periodo de lavado (si procede)	✓		
E4	Entrevista clínica: seguir procesos C2			
E4.1	Conocer el grado de motivación del paciente para iniciar un nuevo tratamiento	✓		
E4.2	Medida PROs (CVRS, ST con FAME previo)		✓	
E5	Validación del tratamiento: seguir procesos C3			
E6	Información al paciente: seguir procesos C4			
E7	Coordinación asistencial: seguir procesos C5			
E8	Otras acciones: seguir procesos C6			
E8.1	Establecer medidas preventivas y/o correctivas (tiempos de monitorización, tratamiento sintomático de efectos secundarios, seguimiento estrecho de la adherencia, seguimiento de nuevos síntomas y CVRS...)		✓	
E8.2	Notificación pertinente a Sistema Español de Farmacovigilancia (si procede)	✓		
E9	Oportunidades: seguir procesos C7			

✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel

inflamatoria en esta fase es mínima y el balance beneficio/riesgo de mantener el tratamiento ya no es favorable. Si el paciente a pesar de estar en una forma SP continúa teniendo actividad, se pueden mantener aquellos FME que tengan indicación en formas progresivas secundarias con actividad ⁷.

- Suspensión relacionada con la seguridad: El médico será el que decida si la reacción adversa o la aparición de una comorbilidad debe conllevar una suspensión definitiva o temporal del fármaco teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo. En caso de suspensión por toxicidad transitoria hay que consensuar con el neurólogo las condiciones de reinicio de tratamiento si procede.

La aparición de reacciones adversas deben notificarse debidamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

- Suspensión por falta de adherencia: una falta de adherencia superior al 25% de forma mantenida en el tiempo podría ser un criterio de suspensión del fármaco^{1,9}.
- Suspensión por decisión propia del paciente: en los casos en los que el

paciente decide abandonar el tratamiento, será necesario informar al paciente que esta decisión puede condicionar la evolución de la enfermedad y se deberá notificar al médico.

- Suspensión por deseo gestacional o embarazo confirmado: es recomendable que la paciente suspenda el tratamiento al decidir planificar el embarazo y dejar de utilizar método anticonceptivo, pero debe tenerse en cuenta que a veces puede tardar meses en concebir y es posible que aparezcan brotes en este periodo (consultar anexo 5 para más información).

TABLA 5.7
VISITA DE SUSPENSIÓN

	PROCESO	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
		BÁSICO	MEDIO	ALTO
F1	Revisión y registro de datos:			
	Fecha de suspensión	✓		
	Registrar motivo de suspensión	✓		
	Fecha de reinicio (si procede)			✓
F2	Entrevista clínica en situaciones específicas			
F2.1	Toxicidad grave:			
	Notificación Sistema Español de Farmacovigilancia	✓		
	Registrar todas las reacciones adversas		✓	
	Evaluar la técnica de administración (si procede)		✓	
	Registrar si supone suspensión definitiva o transitoria		✓	
	Registrar fecha prevista del fin del periodo de lavado (si procede)		✓	
	Medir PROs: CVRS, ST con el FAME, etc...			✓
F2.2	Abandono tratamiento o falta de adherencia:			
	Identificar la causa que motiva esta situación	✓		
	Registrar el grado de adherencia global (registros dispensación)		✓	
	Informar al paciente de los riesgos de esta conducta	✓		
	Confirmar que el médico conoce esta situación	✓		
	Medir PROs: CVRS, ST con el FME, etc...			✓
F2.3	Deseo gestacional o embarazo confirmado			
	Visita presencial o telemática			✓
	Confirmar que el médico conoce esta nueva situación de la paciente		✓	
	Verificar que se ha cumplido periodo de lavado (si procede)		✓	
	Fecha prevista del parto			✓
	Asesorar sobre la medicación contraindicada en el embarazo y aquella que se debe emplear con precaución			✓
	Planificación de la lactancia			✓
	Asesorar sobre fármacos contraindicados en la lactancia			✓
	Fecha prevista del reinicio del FME			✓
F3	Otras acciones: Notas clínicas en HCE	✓		
F4	Coordinación asistencial: según procesos C5			
F5	Oportunidades: según procesos C7			

✓: El proceso incluido en cada nivel es requisito mínimo para el siguiente nivel

5.3. REGISTRO DE VARIABLES EN LA HISTORIA CLÍNICA DEL SERVICIO DE FARMACIA

En la HC debe figurar la actividad de la consulta de AF para el paciente con EM con un registro de variables que permitan un seguimiento farmacoterapéutico adecuado. Estas variables están relacionadas con datos del paciente como son: datos demográficos, grado de estratificación y esquema terapéutico.

Otros datos que deben registrarse son los relacionados con el propio seguimiento farmacoterapéutico, como son: datos de seguridad, efectividad y adherencia. En función del nivel de AF-MAPEX EM se registrarán datos relacionados con la medicación de disposición hospitalaria para EM en el caso de NIVEL 3, de toda la medicación prescrita relacionada con EM para el NIVEL 2 y del esquema farmacoterapéutico global en el caso del NIVEL 1.

TABLA 5.8
VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE

VARIABLES DE PACIENTE	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	3. BÁSICA	2. MEDIA	1. ALTA
EDAD	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO
SEXO	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO
TIPO DE EM	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO
FECHA DIAGNÓSTICO (AÑOS DE EVOLUCIÓN)	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO	VISITA DE INICIO
COMORBILIDADES	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	EN CADA VISITA
TRATAMIENTO PRESCRITO PARA EM	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO PARA EM	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO
ESQUEMA FARMACOTERAPÉUTICO	TRATAMIENTO PARA EM H	TRATAMIENTO PARA EM H Y NO H	TRATAMIENTO GLOBAL DEL PACIENTE
GRADO DE ESTRATIFICACIÓN		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	EN CADA VISITA

TABLA 5.9
VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

VARIABLES DE EFICACIA	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	3. BÁSICA	2. MEDIA	1. ALTA
EDSS		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	TRAS CADA EVALUACIÓN CLÍNICA
TASA ANUALIZADA DE BROTES		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	TRAS CADA EVALUACIÓN CLÍNICA
NUEVAS LESIONES RM CAPTACIÓN CONTRASTE		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	TRAS CADA EVALUACIÓN CLÍNICA CON RM

TABLA 5.10
VARIABLES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

VARIABLES DE SEGURIDAD	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	3. BÁSICA	2. MEDIA	1. ALTA
EFFECTOS ADVERSOS	MEDICACIÓN PARA EM H	MEDICACIÓN PARA EM H Y NO H	ESQUEMA FARMACOTERAPÉUTICO GLOBAL
INTERACCIONES	MEDICACIÓN PARA EM H	MEDICACIÓN PARA EM H Y NO H	ESQUEMA FARMACOTERAPÉUTICO GLOBAL
PERIODO DE LAVADO	VISITA DE CAMBIO	VISITA DE CAMBIO VISITA SUSPENSIÓN	VISITA DE CAMBIO VISITA SUSPENSIÓN
VIRUS JC		AL INICIAR 2º LINEA DE TRATAMIENTO	TRAS CADA EVALUACIÓN CLÍNICA
LINFOCITOS		AL INICIAR 2º LINEA DE TRATAMIENTO	SEGÚN MONITORIZACION
FUNCIÓN HEPÁTICA	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	SEGÚN MONITORIZACION

TABLA 5.11
VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO

VARIABLES DE ADHERENCIA	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	3. BÁSICA	2. MEDIA	1. ALTA
MEDIDA DE LA ADHERENCIA	ANTE FALTA DE EFICACIA	EN LA 1º VISITA DE SEGUIMIENTO TRAS INICIO/CAMBIO ANTE FALTA DE EFICACIA Y SOSPECHA DE MALA ADHERENCIA	EN CADA VISITA
MÉTODO DE MEDIDA DE ADHERENCIA	RECUESTO DE DISPENSACIONES	RECUESTO DE DISPENSACIONES ENCUESTA VALIDADA REBISMART™	RECUESTO DE DISPENSACIONES ENCUESTA VALIDADA REBISMART™

TABLA 5.12
VARIABLES RELACIONADAS CON LOS RESULTADOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES (PROs)

VARIABLES PROs	NIVEL DE AF-MAPEX EM		
	3. BÁSICA	2. MEDIA	1. ALTA
CALIDAD DE VIDA		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA INICIO Y CAMBIO POSTERIORMENTE ANUAL
MÉTODO PARA MEDIR CVRS		ENCUESTA VALIDADA (CUESTIONARIO GENÉRICO)	ENCUESTA VALIDADA (CUESTIONARIO GENÉRICO + ESPECÍFICO)
SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO		VISITA DE INICIO VISITA DE CAMBIO	VISITA INICIO Y CAMBIO POSTERIORMENTE ANUAL
MÉTODO PARA MEDIR LA ST		ENCUESTA VALIDADA	ENCUESTA VALIDADA

5.4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

El término adherencia puede entenderse como el cumplimiento (tomar la medicación de acuerdo con la pauta prescrita en cuanto a dosis y frecuencia) y su persistencia (desde el inicio hasta la discontinuación de la terapia indicada)^{10,11}.

La falta de adherencia es una de las principales causas de fracaso terapéutico (tasas **61- 88%**)¹². Es muy importante educar y concienciar al paciente que debe seguir de manera estricta el tratamiento.

Entre los principales factores que se relacionan con una adherencia subóptima se encuentran los efectos adversos y los olvidos^{13,14,15,16}. Los inmunomoduladores orales parecen mejorar las expectativas de los pacientes en términos de tolerabilidad y adherencia frente a sus homólogos autoinyectables, sin embargo, la bibliografía aún muestra datos contradictorios al respecto¹⁷.

No existe consenso respecto al **umbral mínimo** de referencia para considerar a un paciente como adherente. Se acepta un umbral $\geq 80\%$ dado que en los estudios se ha visto que cuando un paciente tiene una adherencia menor a un 80 %, se pierde la capacidad del tratamiento para prevenir la actividad de la enfermedad, lo que genera incertidumbre sobre la efectividad de los tratamientos¹⁸. Suspender un inmunomodulador durante >90 días duplica el riesgo de brote y puede empeorar la calidad de vida del paciente.

La adherencia óptima se asocia significativamente a mejores resultados clínicos y económicos. Los pacientes adherentes generan un ahorro medio en los costes de la EM del 22 %^{19,20}.

La frecuencia con la que se debe medir la adherencia durante el seguimiento depende del nivel de AF-MAPEX EM que se esté aplicando (consultar tabla 5.11). Ante la falta de eficacia de un tratamiento se recomienda medirla siempre y tenerla en cuenta en la toma de decisiones. Así, hay hospitales que incluyen en sus protocolos de uso de los FME la falta de adherencia $>25\%$ mantenida en el tiempo como un posible criterio de retirada del fármaco⁹.

En general, se recomienda **usar dos métodos combinados**: uno que evalúe el cumplimiento y otro las posibles barreras.

TABLA 5.13
MÉTODOS PARA MEDIR LA ADHERENCIA EN EM ^{16,21,22}

MÉTODO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Recuento de comprimidos	Sencillo Económico Fácil de aplicar	Requiere tiempo Alterable por el paciente No detecta pautas erróneas
Entrevista Cuestionarios: -Morisky-Green -MS-TAQ	Sencillos Económicos Fácil de aplicar Permite evaluar las causas de la no adherencia	Subjetivo Alterable por el paciente Diferentes resultados según la herramienta utilizada Susceptible de error al aumentar el tiempo entre visitas (sesgo de memoria)
Registro de dispensaciones (TPM) * (PDC)	Sencillo Económico Fácil de obtener el dato Permite estimar adherencia y persistencia	Sólo aplicable cuando se tiene acceso en la historia clínica Falta de actualización en las prescripciones No siempre detecta pautas erróneas No garantiza que el paciente tome la medicación
Registro de administraciones (Rebismart™)	El más objetivo Aportado por el laboratorio	Disponibles sólo para Rebif® Requiere tecnología específica
Medication event monitoring systems (MEMS)	Registro fecha/hora	Alterable por el paciente Caro, requiere de tecnología específica No detecta pauta erróneas
<p>* TPM: tasa de posesión de medicación (cociente entre el número total de días suministrados y el tiempo, en días, entre la primera y la última fecha de dispensación) PDC: proporción de días cubiertos (cociente entre el número total de días suministrados y un intervalo de tiempo fijo; por ejemplo, 365 días). Es frecuente ver PDC como una variable complementaria a TPM ya que da una idea de la persistencia al referirse a un tiempo fijo y ofrece mayor consistencia en comparaciones</p>		

Consejos a tener en cuenta ¹⁶:

- Un buen plan educativo sobre la enfermedad, los tratamientos y su automanejo trabajado desde el punto de vista multidisciplinar, debe ser parte del tratamiento de fondo de la EM. Aumentar el empoderamiento y la motivación del paciente tiene repercusión positiva sobre la adherencia.
- Promoción de la adherencia en los programas de AF continuada ²³.
- Tratar de individualizar la terapia a las necesidades del paciente sin perder de vista la conveniencia.
- Asociar el tratamiento en alguna rutina diaria del paciente. Involucrar a la familia.
- Evaluar las posibles causas que llevan al paciente a no cumplir correctamente y tratar de corregirlas mediante técnicas conductuales, emocionales y organizativas. No culpabilizar al paciente.
- Apoyo de las nuevas tecnologías:
 - Ofrecer al paciente alguna plataforma de acceso al farmacéutico en caso de necesidad.

- Orientar en la búsqueda de información de calidad.
- Apps de ayuda a la adherencia en EM: aunque existen múltiples Apps de ayuda en el abordaje del paciente con esclerosis múltiple, la revisión sistemática llevada a cabo por Giunti et al.²⁴ concluye que si bien el uso de las aplicaciones mHealth es atractivo, el alcance de las mismas no parece adaptarse a las necesidades de las personas con esclerosis múltiple en su totalidad. Algunas de las aplicaciones analizadas en la revisión como "con la EM", "Control EM", o "Multiple Sclerosis", "MSCall" se están utilizando en nuestro entorno, así como otras: "myBETAapp", "vivir con EM", "Nabelia", "MS Dialog", "Care Zone", etc²⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación Pharmaceutical Care. Guía de Práctica Farmacéutica Esclerosis Múltiple. Barcelona: Fundación Pharmaceutical Care España; 2016. P. 3-26. Disponible en: URL: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2924/esclerosis_multiple_25-10-2016.pdf [Accedido: 24 enero 19].
2. Hojas de información al paciente de Esclerosis Múltiple de la SEFH. Disponible en: <https://www.sefh.es/informacion-al-paciente-hojas-de-informacion-detalle.php> [Accedido: 24 enero 19].
3. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. Rev Neurol. 2010; 51:279-288.
4. Grupo de trabajo de práctica clínica de Esclerosis Múltiple. *Guía de actuación en pacientes con esclerosis múltiple*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud; 2016. Disponible en: URL: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/84ccb8bf-a293-11e6-acfb-b7af34d5e321/12_GuiaEsclerosisMultipleCompleto.pdf [Accedido: 24 enero 19]
5. Fernández O, Cuevas C, Arcega R, Núñez-Orozco L, Carrasco-Vargas H, Ordoñez-Boschetti L, et al. Esclerosis múltiple: situación actual y tendencias futuras. Revista Mexicana de Neurociencia. 2016; 17(6): 3-22.
6. Álvarez Payero M, Piñero Corrales G, Durán Piñero G, Suarez Artime P. Resultados centrados en el paciente: calidad de vida. En: Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria Contribuyendo a los resultados en salud (nº3). Barcelona; Bayer Hispania; 2015. P. 103-124.
7. García-Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología 2017; 32:113-9.
8. Herrera Varo N. Embarazo y lactancia en esclerosis múltiple. En: Manejo del paciente con esclerosis múltiple en Atención Primaria: diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Madrid: Luzán 5, S. A; 2017. P. 43-47.

9. Comisión para el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Subdirección Xeral de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Gallego de Saúde SERGAS. Protocolos esclerosis múltiple: fármacos autorizados y criterios de uso recomendados. Disponible en: https://www.sergas.es/cas/documentacionTecnica/docs/Farmacia/Esclerosis/ProtTratEM_V07_02.pdf. [Accedido: 24 enero 2019].
10. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:691-705.
11. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JI, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013; 51(Suppl 3):S11-21.
12. Menzin J, Caon C, Nichols C, White LA, Friedman M, Pill MW. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(Suppl A):S24-40.
13. Saiz A, Mora S, Blanco J. Cumplimiento terapéutico con terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio COMPLIANCE. *Neurología* 2015;30: 214-22.
14. Tremlett H, Van der Mei I, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Dwyer T, et al. Adherence to the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: contrasting factors affect stopping drug and missing doses. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17: 565-76.
15. Wicks P, Brandes D, Park J, Liakhovitski D, Koudinova T, Sasane R. Preferred features of oral treatments and predictors of non-adherence: two web-based choice experiments in multiple sclerosis patients. *Interact J Med Res* 2015;4:e6.
16. Álvarez Payero M, Piñeiro Corrales G. Adherencia en esclerosis múltiple. En: Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R, grupo de adherencia ADHEFAR de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice; 2017.
17. Munsell M, Frean M, Menzin J, Phillips A. An evaluation of adherence in patients with multiple sclerosis newly initiating treatment with a self-injectable or an oral disease-modifying drug. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11; 55-62.
18. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4:1-9.
19. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011;28:51-6.
20. Lizán L, Comellas M, Paz S, Poveda JL, Meletiche DM, Polanco C. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Dec 4;8:1653-64.
21. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
22. Wicks P, Massagli M, Kulkarni A, Dastani H. Use of an online community to develop patient reported outcome instruments: the Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MSTAQ). *J Med Internet Res* 2011;13:e12.
23. Monte Boquet E, Fernández Lisón LC. Oportunidad. En: El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona: EUROMEDICE, Ediciones médicas, S.L; 2016. P. 87-113.

24. Giunti G, Guisado Fernández E, Dorronzoro Zubiete E, Rivera Romero O. Supply and demand in mHealth Apps for persons with multiple sclerosis: systematic search in App stores and scoping literature review. *JMIR mHealth and Uhealth* 2018; 6: e10512.

6.

ANEXOS



PILAR DÍAZ RUIZ
MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO
ANA ONTAÑON NASARRE



ANEXO 1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EM

Con la atención farmacéutica al paciente con EM se pretende optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico una vez diagnosticada la enfermedad. Actualmente, se recomienda instaurar el tratamiento de forma temprana, siempre que exista actividad de la enfermedad, entendiendo por esta la aparición de un brote o una nueva lesión radiológica en el último año¹.

A.1.1 TRATAMIENTO DEL BROTE

El tratamiento del brote se dirige a mitigar el proceso inflamatorio del SNC mediante fármacos antiinflamatorios como los corticoides. Se emplea 1 g de metilprednisolona intravenosa cada 24 horas, diluida en 250 ml de suero fisiológico y administrada en perfusión lenta (1-3h) durante 3-5 días, seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente. La misma dosis se puede ofrecer por vía oral^{1,2,3}.

Si al retirar los corticoides reaparecen los síntomas se puede volver a repetir una nueva dosis de metilprednisolona similar a la anterior^{1,3}. En brotes graves que no responden a pulsos de metilprednisolona endovenosa se ha postulado la utilización de plasmaferesis⁴.

A.1.2 TRATAMIENTO PARA MODIFICAR LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Existen tratamientos que modifican la historia natural de la EM⁵, actualmente los tratamientos aprobados para la EM en España están indicados mayoritariamente para la EM que cursa con brotes (EMR), principalmente EMRR, en el caso de la EMSP hay pocos tratamientos que se puedan emplear y en la EMPP sólo ocrelizumab ha demostrado ser eficaz. Las terapias disponibles son inmunomoduladoras o inmunosupresoras, en función de la inhibición inmunológica que provoquen al paciente.

Existen terapias para la EM en las que el posicionamiento terapéutico habitual es prescribirlas desde el diagnóstico inicial, incluso algunas indicadas para tratar el SCA, estas terapias se denominan terapias de primera línea (Tabla A.1).

La presencia de brotes o nueva actividad en RM a pesar del tratamiento con FME de 1ª línea, precisaría de un cambio de terapia, bien a otro fármaco de la misma línea o si la situación clínica lo precisa a fármacos de mayor eficacia denominados FME de 2ª línea (Tabla A.2). Los FME de 2ª línea pueden también ser prescritos como terapia de inicio en caso de que la agresividad de la enfermedad así lo requiera. La elección de un fármaco concreto depende de varios factores, desde la grave-

dad clínica, la rapidez esperable del efecto, la presencia de anticuerpos contra el virus JC o la existencia de comorbilidades^{1,5}.

Cabe mencionar que existen otros tratamientos inmunosupresores sin aprobación oficial para el uso en EM pero de los que se dispone de una amplia experiencia clínica o de estudios controlados en diversas fases²²⁻²⁴, este sería el caso de: ciclofosfamida, rituximab y trasplante de células hematopoyéticas.

Las tablas A.1 y A.2 recogen indicaciones de FT⁶⁻²¹ de los FME empleados en EM, así como recomendaciones de uso avaladas por diferentes sociedades científicas.^{1,65}

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLÓGIA	INDICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN
Azatioprina ⁶	Imurel®	2,5 mg/kg/día repartido en 3 tomas. VÍA ORAL (ajustar dosis en función de la actividad del enzima TPMT ^a)	EMR	INMUNOSUPRESOR: Inhibe la síntesis <i>de novo</i> de la purina y la interconversión de los nucleótidos de purina, incorporándose a los ácidos nucleicos y contribuyendo al efecto inmunosupresor del medicamento.
Acetato de glatiramero ^{1, 7,8,22}	Copaxone® Glatiramero MYLAN®	40 mg 3 veces a la semana en días no consecutivos VIA SUBCUTÁNEA	EMR , SCA ¹	INMUNOMODULADOR con mecanismo de acción no bien definido. Se piensa que actúa modificando los procesos inmunes que en la actualidad se cree que son los responsables de la patogénesis de la EM.
		20 mg /24h VIA SUBCUTÁNEA	EMRR, SCA ¹ (INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FT: EMSP con brotes y EM infantojuvenil^{1,22})	
Dimetilfumarato ⁹	Tecfidera®	1º semana 120 mg/12h a partir de 2º semana 240 mg/12h VÍA ORAL	EMRR	INMUNOMODULADOR con mecanismo de acción no bien definido. Actividad mediada por la activación de la NFR2 ^b . El dimetilfumarato regula al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes.
Interferon beta 1 a ^{10,11,22}	Avonex®	30 mcg/ semana VÍA INTRAMUSCULAR	EMRR, SCA ¹ (INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FT: EMSP con brotes y EM infantojuvenil^{1,22})	INMUNOMODULADOR con mecanismo de acción no bien definido. Se piensa que actúa modificando los procesos inmunes que en la actualidad se cree que son los responsables de la patogénesis de la EM.
	Rebif®	22 mcg o 44 mcg 3 veces por semana en días no consecutivos. VIA SUBCUTÁNEA		
Interferón ^{1,12,13} beta 1b	Betaferon®, Extavia®	8 MUI(250 mcg)/48 h VÍA SUBCUTÁNEA		
Peginterferón I beta 1 a ¹⁴	Plegridy®	Semana 0: 63 mcg Semana 2: 94 mcg A partir de Semana 4: 125 mcg/14 días VÍA SUBCUTÁNEA	EMRR	
Teriflunomida ¹⁵	Aubagio®	14 mg c/24h VÍA ORAL	EMRR	INMUNOSUPRESOR Inhibe el enzima mitocondrial DHO-DH ^c , necesaria para la síntesis <i>de novo</i> de la pirimidina, bloqueando la proliferación de linfocitos B y T activados. Su eficacia en EM puede estar relacionada con la reducción del número global de linfocitos.

a. TPMT: tiopurina metil transferasa; b.NRF2: vía de transcripción del factor nuclear 2; c. DHO-DHdehidroorotato-deshidrogenasa

TABLA A.2 FME DE SEGUNDA LÍNEA PARA EM				
PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA	INDICACIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN
Alemtuzumab ¹⁶	Lemtrada®	Mes 0: 12 mg/24h, 5 días consecutivos Mes 12: 12 mg/24h 3 días consecutivos VIA INTRAVENOSA Pueden administrarse 2 ciclos adicionales de 12mg, 3 días (intervalo de mínimo de 12 meses respecto a ciclo anterior)	EMRR con enfermedad activa. (Indicación restringida por motivos de seguridad en el momento de edición de esta guía) ^d	INMUNOSUPRESOR anticuerpo monoclonal humanizado anti CD 52, produce citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B. Se supone que sus efectos inmunomoduladores se obtienen a través de la depleción y repoblación de linfocitos.
Cladribina ¹⁷	Mavenclad®	3,5 mg/kg de peso corporal en 2 años AÑO 1 y AÑO 2: 1,75 mg/kg En MES 0, SEM 1 (dosis distribuida en 10 o 20 mg /24h durante 5 días), se repite pauta en MES 1, sem 1, de cada año. VIA ORAL	EMR muy activa ^a .	INMUNOSUPRESOR: análogo de nucleósido de la desoxiadenosina, que induce apoptosis celular a través su forma fosforilada. Produce una depleción selectiva de las células T y B en proceso de división no.
Fingolimod ¹⁸	Gilenya®	0,5 mg /24h VIA ORAL	EMRR muy activa ^a tras fracaso de 1 ciclo completo de FME, en adultos. (INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FT: EM infanto-juvenil muy activa ^{a7})	INMUNOSUPRESOR: Modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución de los linfocitos.
Mitoxantrona ¹⁹	Novantrone®	12 mg/m ² cada 3 meses. Dosis máxima acumulada de por vida < 72 mg/m ² VÍA INTRAVENOSA	EMRR y EMSP refractarios a otros tratamientos y con elevada actividad clínica, en adultos	INMUNOSUPRESOR que inhibe la síntesis del ADN, ARN y la topoisomerasa II. La mitoxantrona ha mostrado inhibir in vitro las células B, las células T, la proliferación de macrófagos y así como interferir en la presentación de antígeno entre otras.
Natalizumab ²⁰	Tysabri®	300 mg/4 semanas VÍA INTRAVENOSA	EMRR en adultos tras fracaso de otros tratamientos o en casos de EMRR grave de evolución rápida	INMUNOSUPRESOR inhibidor selectivo de las integrinas humanas (alfa 4), suprime la actividad inflamatoria e inhibe el reclutamiento de células inmunes hacia los tejidos inflamados.
Ocrelizumab ²¹	Ocrevus®	300 mg día 1 y día 14, posteriormente 600 mg c/6 meses comenzando a los 6 meses de la dosis inicial (intervalo mínimo recomendado: 5 meses) VÍA INTRAVENOSA	EMR activa y EMPP temprana con actividad inflamatoria en pruebas de imagen.	INMUNOSUPRESOR que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20. Reduce de forma selectiva los linfocitos B que expresan CD20, a través de ADCP ^b , ADCC ^c , CDC ^d y apoptosis.
Rituximab ^{1,68-70}	Mabthera® Truxima® Rixathon®	Posología empleada en EM: 1.000 mg día 1 y día 14. Posteriormente 1.000 mg en semana 24 y c/ 24 semanas. VÍA INTRAVENOSA	INDICACIÓN NO INCLUIDA EN FT: EMR activa y EMPP	INMUNOSUPRESOR que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20.

a. Definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente; b. ADCP fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, c. ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; d. CDC: citotoxicidad dependiente del complemento, d: Desde 12/4/2019 hasta fecha de edición existe restricción en su uso por motivos de seguridad⁷² a: "Pacientes adultos con EMRR con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado".

Otro factor importante a la hora de conseguir una adecuada respuesta terapéutica a los FME es la tolerancia que el paciente pueda mostrar a los mismos. Conocer los efectos adversos más frecuentes de cada uno de ellos (tabla A.3) y tomar medidas para prevenirlos o detectarlos de forma precoz es fundamental para conseguir una adecuada adherencia al tratamiento y por tanto alcanzar la máxima eficacia terapéutica.

TABLA A.3 EFECTOS ADVERSOS PRINCIPALES DE LOS FME EN EM		
PRINCIPIO ACTIVO	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES	EFECTOS ADVERSOS GRAVES POCO FRECUENTES
Acetato de glatirámero ^{7,8}	Infecciones, dolor en el lugar de inyección linfadenopatía, modificación del peso corporal, ansiedad, depresión, dolor de cabeza, palpitaciones, taquicardia, diplopía y temblor.	Cáncer de piel (frecuencia desconocida).
Alemtuzumab ¹⁶	Infecciones, linfopenia, leucopenia, hipertiroidismo y otras alteraciones tiroideas, diarreas, vómitos, síndrome pseudogripal, disnea y tos.	Listeriosis, meningitis. Bajo riesgo de LMP.
Azatioprina ⁶	Infecciones, trombocitopenia, leucopenia y alteraciones hepáticas.	Neoplasias, síndrome de Steven Johnson, DRESS, daño hepático grave.
Cladribina ¹⁷	Linfopenia y herpes zóster.	Neoplasias malignas (riesgo desconocido). Bajo riesgo de LMP.
Dimetilfumarato ⁹	Gastroenteritis, dispepsia, gastritis, diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rubefacción, sofocos, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, cetonas en orina y albuminuria.	LMP (frecuencia no conocida).
Fingolimod ¹⁸	Gripe, sinusitis, dolor de cabeza, tos, diarrea, alopecia, prurito, eczema, disnea, hipertensión, dolor de espalda, astenia, visión borrosa y elevación de las enzimas hepáticas.	Infecciones, edema macular y bloqueo auriculoventricular transitorio al inicio del tratamiento. Riesgo muy bajo de LMP.
Interferón beta 1a ¹⁰	Síndrome pseudogripal, depresión, alteraciones tiroideas, náuseas, vómitos, diarreas y celulitis en zona de inyección.	Microangiopatía trombótica y fallo hepático
interferón beta 1a ¹¹		
Interferón beta 1b ^{12,13}		
Peginterferón beta 1a ¹⁴		
Mitoxantrona ¹⁹	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis, mucositis, alopecia, eritema, Insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia sinusal, electrocardiograma anormal, hipotensión, toxicidad hepática, renal y mielosupresión.	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda (frecuencia desconocida). Se han comunicado casos de muerte súbita en pacientes con EM sin conocerse la relación causal con mitoxantrona (frecuencia desconocida)
Natalizumab ²⁰	Infección urinaria, inflamación de garganta o congestión nasal, escalofríos, urticaria, dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, dolor óseo/muscular, fiebre y cansancio.	Riesgo de LMP. Anemia grave.
Ocrelizumab ²¹	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe. Disminución de IgM en sangre. Reacciones relacionadas con la perfusión.	Bajo riesgo de LMP. Se han notificado algunos casos de reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) que provocaron hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte, en pacientes tratados con otros anticuerpos anti-CD20
Teriflunomida ¹⁵	Infecciones, neutropenia, anemia, cefalea, ansiedad, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión, alopecia, fragilidad capilar y acné.	Pancreatitis e infecciones graves

a.LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva; b.DRESS: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

A.1.3 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En el tratamiento de los pacientes con EM es frecuente que además de los FME se prescriban tratamientos para tratar los síntomas derivados de la propia enfermedad. De nuevo, el abordaje de los mismos es multidisciplinar²⁵⁻²⁸. En la tabla A.4 se describen los tratamientos farmacológicos más usados para el control de los síntomas más frecuentes asociados a esta patología.

TABLA A.4
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE^{1,25-50,71}

SÍNTOMA	TRATAMIENTO	POSOLÓGIA	OBSERVACIONES
ESPASTICIDAD	BACLOFENO ^{29,70}	5 mg/8 horas hasta alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día repartidos en 3 o 4 tomas. Vía oral. Uso intratecal: consultar FT ⁷⁰	Vía oral: incrementar 15 mg/día cada 3 días, hasta la mínima dosis con efecto óptimo. Discontinuar progresivamente en 1-2 semanas, excepto en emergencias por toxicidad o sobredosis. Uso intratecal: En espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra con catéter intratecal colocado en zona lumbar y de recarga periódica.
	TIZANIDINA ³⁰	12-24 mg repartidos en 3 o 4 tomas (máximo 36 mg/día). Vía oral.	Iniciar con dosis de hasta 6mg/día e incrementar progresivamente cada 3-4 días o semanalmente hasta llegar a dosis óptima.
	TETRAHIDROCANABINOL /CANNABIDIOL ³¹	4-12 pulsaciones al día. Spray oral, 1 pulsación (0,1mL) contiene 2,7/2,5 mg.	Titular hasta alcanzar la dosis óptima, que es la máxima dosis tolerable para el paciente (Dosis máxima: 12 pulverizaciones al día)
	DIAZEPAM ³²	10-20 mg/día. Vía oral.	Espasticidad nocturna.
	CLONAZEPAM ³³	2-8 mg/día. Vía oral.	
	GABAPENTINA ³⁴	900 a 3600 mg/día. Vía oral.	Dolor por espasticidad.
	DANTROLENO ^{35,1}	25-400 mg/día. Vía intravenosa.	Dolor asociado a contracciones musculares en pacientes en sillas de ruedas.
TOXINA BOTULÍNICA ³⁶	Dosis altas: 100 a 200 UI por músculo. Vía Intramuscular.	Se administra en músculos seleccionados (2-3 puntos) El inicio del efecto comienza a las pocas semanas y dura de dos a tres meses.	
FATIGA	AMANTADINA ³⁷	100-200 mg/día. Vía oral.	Provoca insomnio, no administrar por la tarde o noche.
	FLUOXETINA ³⁸	20 mg/día. Vía oral.	Mejoran fatiga asociada a somnolencia nocturna.
	PAROXETINA ³⁹	20 mg/día. Vía oral.	
	SERTRALINA ⁴⁰	50 mg/día. Vía oral.	
	MODAFINILO ⁴¹	200 a 400 mg/día. Vía oral.	
ISONIAZIDA ⁴²	La dosis entre 300-1.200 mg/día. Vía oral.	No hay evidencia de su eficacia. Debe administrarse simultáneamente piridoxina como profilaxis de neuropatía.	
TEMBLOR	PROPRANOLOL ⁴³	160 a 240 mg/día. Vía oral.	Precisa dosis altas que limitan su aplicación debido a sus efectos depresores cardiovasculares.
	PRIMIDONA ⁴⁴	25-500 mg/día. Vía oral.	Puede reducir el temblor, pero suele provocar simultáneamente sedación.
	FAMPRIDINA ⁴⁵	10 mg /12h. Vía oral.	Se valora la respuesta en 14 días. Si no hay mejoría se debe retirar. Contraindicado en epilepsia.
TRASTORNO DE LA MARCHA	OXIBUTININA ⁴⁶	15-20 mg/día,(repartidos en 3 o 4 tomas respectivamente, o administrados en 1 única toma nocturna). Tras control inicial puede instaurarse dosis reducida de mantenimiento. Vía oral.	Indicados en hiperreflexia del detrusor con pequeño volumen residual post-miccional. Si el volumen residual es superior a 100 mL se recomienda combinar con sondaje intermitente. Si existe disinergia del esfínter externo del detrusor puede emplearse medicación antiespástica (baclofeno, tizanidina) y alfa bloqueantes (terazosina, doxazosina, tamsulosina).
	TOLTERODINA ⁴⁷	1-2 mg, 2 veces al día. Vía oral.	Como terapia de 2ª línea se emplean antidepresivos tricíclicos como imipramina y nortriptilina, así como toxina botulínica, cannabinoides o capsaicina intravesical.
	CLORURO DE TROSPÍO ⁴⁸	20 mg/12h. Vía oral.	
	MIRABEGRON ⁴⁹	50 mg/24h. Vía oral.	

A.1.4 CONTRAINDICACIONES MAYORES Y PRECAUCIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS FME EN PACIENTES CON EM

Al iniciar la terapia con FME en EM hay que tener en cuenta sus contraindicaciones y se deben tomar las precauciones oportunas para minimizar la toxicidad asociada al tratamiento farmacológico. Como norma general, los FME están contraindicados en hipersensibilidad al fármaco (principio activo o excipientes), en infecciones graves activas y en la lactancia^{1,6-26}. En el embarazo sólo está indicado el uso con precaución del acetato de glatirámero (Tabla A.9). También se deben extremar las precauciones en pacientes inmunodeprimidos y ante la presencia de neoplasias activas.

En la tabla A.5 se recogen las contraindicaciones mayores para los diferentes FME y precauciones importantes que hay que tomar a la hora de prescribirlos, según sus

respectivas fichas técnicas. Aún así, en la elección del tratamiento farmacológico para la EM han de tenerse en cuenta las comorbilidades del paciente y los potenciales efectos adversos del FME que se prescriba.

TABLA A.5 CONTRAINDICACIONES MAYORES Y PRECAUCIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS FME EN PACIENTES CON EM ⁶⁻²⁶														
	IFN BETA 1A IM	IFN BETA BETA 1A SC	IFN BETA 1B	PEGIFN BETA 1A SC	ACETATO GLATIRAMERO	TERIFLUNOMIDA	DIMETILFUMARATO	AZATIOPRINA	FINGOLIMOD	CLADRIBINA	MITOXANTRONA	NATALIZUMAB	ALEMTUZUMAB	OCRELIZUMAB
EDEMA MACULAR O UVEITIS									NARANJA					
ENFERMEDADES CARDIOLÓGICAS	NARANJA	NARANJA	NARANJA	NARANJA	NARANJA				ROJO		ROJO			
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL ACTIVA GRAVE							NARANJA							
ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA	ROJO	ROJO	ROJO	ROJO										
ENFERMEDAD TIROIDES		NARANJA	NARANJA	NARANJA									NARANJA	
ENFERMEDAD RESPIRATORIA						NARANJA			NARANJA					
EPILEPSIA	NARANJA		NARANJA	NARANJA										
HIPOPROTEINEMIA GRAVE						ROJO								
INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE	NARANJA	NARANJA	ROJO	NARANJA		ROJO	NARANJA	NARANJA	ROJO	ROJO	NARANJA		NARANJA	
INSUFICIENCIA RENAL GRAVE	NARANJA	NARANJA	NARANJA	NARANJA	NARANJA	ROJO			NARANJA	ROJO	NARANJA		NARANJA	
PANCREATITIS								ROJO						
SEROLOGÍA POSITIVA A VHB								NARANJA	NARANJA	NARANJA			NARANJA	NARANJA
SEROLOGÍA POSITIVA A VHC									NARANJA	NARANJA			NARANJA	
SEROLOGÍA POSITIVA VIH									NARANJA	ROJO		NARANJA	ROJO	
SEROLOGÍA POSITIVA A VJC								NARANJA	NARANJA	NARANJA		NARANJA		NARANJA
SEROLOGÍA NEGATIVA A VVZ								NARANJA	NARANJA	NARANJA		NARANJA	NARANJA	
VACUNAS VIRUS VIVOS						ROJO	ROJO	ROJO	ROJO	ROJO	ROJO	NARANJA	ROJO	ROJO

ROJO: Contraindicación, consultar FT; NARANJA: Precaución, consultar FT; BLANCO: SIN información específica en FT

ANEXO 2. MONITORIZACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD

<p style="text-align: center;">TABLA A.6 MONITORIZACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD DE LOS FME 1,2 6-26</p>			
RECOMENDACIONES GENERALES	BASAL	DURANTE EL TRATAMIENTO	TRAS LA SUSPENSIÓN
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Función hepática ✓ Función renal ✓ Hemograma ✓ RM (< 3 meses previos) ✓ Serología (VIH, VVZ, VHB, VHC, sarampión) ✓ Descartar embarazo ✓ Alergias ✓ Estado de vacunas: <ul style="list-style-type: none"> • Vacunas vivas contraindicadas • Vacuna varicela (si procede). • Vacuna hepatitis B (si procede) • Esperar 4-6 semanas para iniciar el fármaco tras vacunas ✓ Descartar contraindicaciones (infecciones activas y/o latentes, neoplasias, cardiopatías, etc...) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Mantener medidas anticonceptivas (incluidos los hombres en el caso de teriflunomida, azatioprina, cladribina y mitoxantrona)
RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS POR FÁRMACO	BASAL	DURANTE EL TRATAMIENTO	TRAS LA SUSPENSIÓN
Interferones	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Función tiroidea 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analítica (hemograma, función hepática, renal con sedimento de orina) en los meses 1,3,6 y después semestrales ✓ Función tiroidea cada 6-12 meses ✓ Revisión estado zonas inyección de forma semestral ✓ Anticuerpos antiinterferón anualmente 	
Acetato de glatirámero		<ul style="list-style-type: none"> ✓ No necesidad de monitorización analítica. A decisión del clínico ✓ Revisión estado zonas inyección de forma semestral 	
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presión arterial ✓ ALT/GPT ✓ Recuento sanguíneo completo ✓ Cribado tuberculosis (a valorar en zonas endémicas). Si necesidad de tratamiento esperar 1 mes para iniciar teriflunomida 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presión arterial: controlar de forma periódica ✓ Analítica (función renal y hepática) cada 15 días durante 6 meses; después, cada 2 meses hasta completar el año. A partir del año semestrales o según síntomas clínicos. Hemograma cada 3 meses. <ul style="list-style-type: none"> • Transaminasas: si elevaciones entre 2 y 3 veces el límite superior normal (LSN), realizar un control semanal. Si elevaciones >3 veces LSN: suspender • Hemograma: si linfopenia (<500 x10⁶/l) mantenida: suspender hasta recuperación 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Niveles séricos de fármaco hasta <0,02µg/ml en caso de procedimiento de eliminación acelerada
Dimetil fumarato	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Análisis orina 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analítica (hemograma, función renal y hepática) mensual durante 3 meses y después cada 3-4 meses <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma: si linfopenia (<500 x10⁶/l) mantenida más de 6 meses: suspender. • Si se continua con el tratamiento con <500 x10⁶/l linfocitos: intensificar control de LMP • Evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes con recuentos linfocitarios ≥500 x10⁶/l y < 800 x10⁶/l durante más de 6 meses. • Si elevación de transaminasas ≥3 veces el LSN y aumento de los niveles de bilirrubina total (≥2 veces el LSN): suspender ✓ RM de control según protocolo local (intensificar si riesgo elevado de LMP) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si cambio a otro FME asegurar periodo de lavado para recuperación de linfocitos

Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Análisis de orina ✓ Actividad TPMT para dosificación adecuada 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemograma cada 15 días durante los primeros 2 meses, cada mes durante los siguientes 2 meses y luego cada 2 meses. ✓ Función hepática cada 4-8 semanas ✓ Revisión de lesiones malignas en piel y ganglios semestrales 	
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ECG y presión arterial ✓ Vacuna varicela (si serología negativa de VVZ). Esperar 4-6 semanas para iniciar el fármaco tras vacuna ✓ Evaluación oftalmológica ✓ Evaluación dermatológica ✓ Ac anti-VJC 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ECG, frecuencia cardíaca y presión arterial cada hora durante 6 horas tras la 1ª dosis o tras interrupción de tratamiento^a ✓ Analítica (hemograma, función renal y hepática) al mes y cada 3 meses hasta completar el año, después semestrales o si signos de infección. <ul style="list-style-type: none"> • Si linfocitos <200x10⁹/l: suspender hasta recuperación • Si elevación de transaminasas >5 veces el LSN de forma repetida: suspender y reiniciar cuando se normalicen. ✓ RM de control según protocolo local (intensificar si riesgo elevado de LMP) ✓ Vigilancia infecciosa: educación al paciente ✓ Evaluación oftalmológica a los 3 meses y después anualmente (si uveítis o diabetes intensificar controles) ✓ Evaluación dermatológica: cada 6-12 meses. No exposición solar sin crema de protección 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Vigilancia infecciosa durante 2 meses ✓ Si cambio a otro FME asegurar periodo de lavado de 6 semanas para eliminación del fármaco y hasta recuperación de linfocitos
Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Linfocitos deben estar en rango antes de comenzar en el año 1 y al menos 800 células/mm³ antes de comenzar en el año 2 ✓ Peso del paciente en cada año (dosificación/peso) ✓ Vacuna varicela (si procede). Esperar 4-6 semanas para iniciar el fármaco tras vacuna ✓ Cribado hepatitis B y C cada año ✓ Cribado tuberculosis cada año 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analítica a los 2 y 6 meses después del inicio en cada año de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> • Si linfocitos <500 células/mm³, se debe vigilar activamente • Si linfocitos <200 células/mm³, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes zóster durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4. • Si Child-Pugh >6: suspender ✓ RM de control según protocolo local (intensificar si riesgo elevado de LMP) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ No requiere monitorización analítica adicional ✓ Cribado oncológico estándar después del tratamiento
Mifoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dosis limitante de 72mg/m² ✓ Medir FEVI 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemograma previo y tras 10 días de cada administración. Ajuste de dosis según grado de inmunosupresión ✓ Control cardiológico de la FEVI antes de cada infusión 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Control cardiológico (FEVI) anual hasta 5 años tras la última dosis administrada ✓ Riesgo neoplasias hematológicas
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Screening para la cuantificación del riesgo de LMP: <ul style="list-style-type: none"> • Ac anti- VJC basal • RM (< 3 meses previos) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Premedicación + vigilancia de hipersensibilidad hasta 1h post-infusión ✓ Parámetros hepáticos: cada 3-6 meses ✓ Ac anti- VJC (si negativos o si > 2 años de tratamiento en pacientes con índice bajo): cada 6 meses ✓ RM de control: cada 12 meses (si riesgo LMP: cada 3-6 meses) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Periodo de lavado de 3 meses si cambio a otro FME (atención al riesgo de brote) ✓ Periodo lavado 1-3 meses si deseo gestacional ✓ Riesgo de LMP hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Historia patologías autoinmunes previas ✓ Función tiroidea + niveles TSH.(Opcionalmente añadir: hormona T4 libre y anticuerpos anti-tiroideos) ✓ Análisis orina ✓ Cribado virus papiloma humano ✓ Cribado de tuberculosis ✓ Cribado hepatitis B y C ✓ Vacuna varicela (si serología negativa de VVZ). Esperar 6 semanas para iniciar el fármaco tras vacuna ✓ Prueba embarazo previa a cada ciclo ✓ Opcional: cribado VEB, CMV y triptasa 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Premedicación + vigilancia de TA y frecuencia cardíaca durante la infusión ✓ Analítica (hemograma, función renal, hepática y de orina) mensual ✓ Función tiroidea + niveles TSH cada 3 meses. ✓ Cribado virus papiloma humano anual ✓ Profilaxis herpes durante tratamiento y hasta 1 mes después de cada ciclo como mínimo. ✓ Revisión piel en cada visita para identificación Petequias (+ educación al paciente) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hasta 4 años después de la última infusión: <ul style="list-style-type: none"> • Analítica mensual (hemograma, función renal, hepática y de orina) • Función tiroidea + niveles TSH cada 3 meses • Vigilancia de infecciones, Petequias y autoinmunidad
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analíticas previas a cada ciclo ✓ Serología VHB: valorar profilaxis si precisa 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Premedicación + vigilancia de hipersensibilidad hasta 1h post-infusión ✓ RM de control según protocolo local (intensificar si riesgo elevado de LMP) ✓ Analítica según práctica clínica habitual ✓ Cribado cáncer mama según protocolo local 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Si cambio a otro FME asegurar periodo de lavado hasta recuperación de linfocitos
<p>^a Náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura e infecciones</p> <p>^b Interrupción de 1 día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento; >7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento; > 2 semanas después de un mes de tratamiento.</p>			

ANEXO 3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL MÉDICO

TABLA A.7 CRITERIOS DERIVACIÓN AL MÉDICO	
CRITERIOS GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Alergias • Sospecha de brote • Contraindicaciones al fármaco • Reacciones adversas graves • Enfermedad concomitante que pueda interferir con el correcto cumplimiento del tratamiento. • Embarazo o planificación • Interacciones graves que requieran de monitorización, suspensión o cambio de alguno de los fármacos implicados
CRITERIOS ESPECÍFICOS	
Interferones	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión grave o ideación suicida • Síndrome pseudogripal que limite la CVRS del paciente • Alteraciones hepáticas o renales • Leucopenia • Lesiones purpúricas, alteraciones graves en la zona de inyección
Acetato de glatirámero	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías • Edema facial • Palpitaciones/arritmias, dificultad para respirar • Lipoatrofia severa • Linfadenopatías
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencias • Linfopenia, neutropenia • Infecciones • Alteraciones hepáticas • Insuficiencia renal • Hipertensión de nueva aparición • Aftas bucales, reacciones cutáneas • Hipoproteïnemia grave • Parestesias en manos, dolor muscular intenso • Intolerancia hereditaria a la galactosa (contraindicada)
Dimetilfumarato	<ul style="list-style-type: none"> • Rubefacción intensa que dure más de lo habitual, picor intenso • Trastornos gastrointestinales severos (vómitos, dolor abdominal intenso o diarreas a pesar de escalada dosis, ingesta con alimentos grasos y/o que no mejoren con el tiempo o con tratamiento sintomático) • Linfopenia, leucopenia • Alteraciones hepáticas
Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> • Infección o sospecha de infección, fiebre • Linfopenia • Neoplasia activa • Intolerancia a la fructosa (contraindicada)
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías, arritmias • Infección o sospecha de infección, fiebre • Linfopenia grave mantenida • Alteraciones hepáticas • Alteraciones oculares o cambios en la piel • Neoplasia activa
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Infección o sospecha de infección, fiebre • Neoplasia activa • Alteraciones hepáticas, ictericia • Empeoramiento de síntomas que puedan sospechar de LMP
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Infección o sospecha de infección, fiebre • Sangrado, petequias o hematomas • Elevación creatinina, hematuria , proteinuria • Dificultad respiratoria, tos • Alteraciones tiroides • Neoplasia activa
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Infección o sospecha de infección, fiebre • Linfopenia severa, neutropenia • Neoplasia activa

ANEXO 4. CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO

TABLA A.8 CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO	
CRITERIOS GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Por embarazo (habitualmente suspensión temporal) o lactancia • Por fracaso terapéutico • Por progresión de la enfermedad en ausencia de actividad clínica ni radiológica: fase progresiva • Reacciones de hipersensibilidad u otra toxicidad grave (grado 3-4) relacionada con el fármaco • Aparición de comorbilidad que contraindique el inmunomodulador • Falta de adherencia >25% mantenida en el tiempo • Por decisión del paciente
CRITERIOS ESPECÍFICOS ⁶⁻²⁶	
Interferones	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso una vez que se ha utilizado la dosis más alta autorizada • Depresión severa, intento o ideación suicida • Hepatitis • Síndrome gripal severo • Aparición de epilepsia no controlada • Síndrome nefrótico
Acetato de glatirámero	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía • Lipoatrofia severa, necrosis cutánea
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> • Pancitopenia • Infección grave (hasta su resolución) • Toxicidad hepática: elevación de transaminasas ≥ 3 veces el límite superior normal (LSN) y aumento de ≥ 2 veces el LSN de los niveles de bilirrubina total • Neuropatía periférica severa • Tos persistente y disnea • Estomatitis ulcerosa, reacciones cutáneas graves
Dimetil fumarato	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia gastrointestinal grave • Linfopenia $< 500 \times 10^6/l$ mantenida 6 meses • Infección grave (hasta su resolución) • Elevación de enzimas hepáticas ≥ 3 veces el LSN • Sospecha de LMP
Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia • Linfopenia • Toxicidad hepática
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de infecciones oportunistas • Toxicidad hepática: si elevación transaminasas > 5 veces LSN de forma repetida • Linfopenia $< 200 \times 10^6/l$ • Edema macular • Sospecha de LMP
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de beneficio terapéutico tras 6 meses de tratamiento • Decisión del paciente al no querer asumir riesgo de LMP si Ac VJC positivos (aunque el riesgo sea bajo) • Riesgo elevado de LMP^a o sospecha de LMP • Toxicidad hepática grave • Infecciones oportunistas • Anemia hemolítica
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones activas graves (hasta su resolución) • VIH+ • Nefropatía (enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular)^b • Púrpura trombocitopénica immune • Trastornos tiroideos graves
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha de LMP • Reactivación VHB • Infección grave
<p>a.Los factores de riesgo asociados al desarrollo de LMP son la presencia de anticuerpos virus JC, duración del tratamiento a partir de 2 años, y tratamiento previo con otro inmunosupresor.</p> <p>b.NO es motivo de suspensión pero habría que valorar con precaución la continuidad de tratamiento</p>	

ANEXO 5. ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y PLANIFICACIÓN FAMILIAR

La EM afecta predominantemente a adultos jóvenes, con una edad media de presentación en torno a los 30 años y un franco predominio femenino, el 20% de estas mujeres experimentará su primer embarazo después del inicio de la enfermedad⁵⁰.

No se trata de una enfermedad hereditaria, pero existe una predisposición genética, de manera que el riesgo de un hijo de padecer EM si uno de sus padres está afecto es del 2-5% (siendo mayor si es madre-hija), pudiendo llegar hasta el 20-30% si ambos progenitores presentan la enfermedad, disminuyendo el riesgo de padecerla de forma marcada con el paso de los años (a medida que el hijo crece)^{51,52}. El marcador genético más identificado relacionado con la transmisión familiar es el HLA DR2 (DRB1).

La EM parece no afectar en si misma a la fertilidad de los pacientes⁵⁷, aunque hay estudios que reflejan un mayor uso de técnicas de reproducción asistida entre estas pacientes en probable relación a los problemas de disfunción sexual^{58,59}. Los métodos de fertilización aumentan significativamente la actividad de la EM tanto clínica como radiológicamente sobre todo en los 3 primeros meses tras un ciclo fallido de GnRH-agonistas, lo cual no ocurre con el uso de GnRH-antagonistas.⁶²

En cuanto al efecto del embarazo en la enfermedad hay estudios que sugieren una evolución más benigna en aquellas pacientes que han tenido uno o más hijos antes o después del diagnóstico⁵³. También se describe un efecto protector de la maternidad en casos de SCA⁵⁴. Durante el embarazo la TAB suele disminuir (reducción del 70% en el 3º trimestre) con un incremento de la misma tras el parto. Posteriormente, la tasa de brotes se normaliza y llega a ser semejante a la presentada durante el año previo al embarazo. Con respecto a la discapacidad no se ha demostrado empeoramiento atribuible al embarazo^{55,56}.

El otro aspecto sería el efecto de la EM sobre el embarazo, en este sentido los datos publicados sugieren que la EM no conlleva mayor número de abortos ni partos pretérmino, tampoco hay aumento de malformaciones. Sí parece existir una cierta tendencia a un número más elevado de intervenciones obstétricas (cesárea, fórceps)^{57,58,59}

Los FME, en general no son seguros en el embarazo por lo que el tratamiento debe interrumpirse con la antelación suficiente para garantizar el adecuado desarrollo del embrión. En la tabla A.9 se muestran recomendaciones e información sobre los efectos en cuanto a fertilidad, riesgo en el embarazo y lactancia de los diferentes FME en EM.

Por último, cabe mencionar el tratamiento del brote en el embarazo. Es importante tener en cuenta que deben evitarse los corticoides durante el primer trimestre pues es el momento en que se produce la organogénesis y han sido descritas alteraciones genitales en estudios en animales⁵⁰. Como alternativa se pueden usar inmunoglobulinas a dosis de 0,4 g/kg durante 5 días. En el segundo y tercer trimestre los pulsos de corticoides pueden emplearse a las dosis habituales.

En base a la relevancia de todos estos aspectos comentados, el deseo de gestar ha de ser consultado y tenido en cuenta en la consulta de atención farmacéutica tanto de inicio como de seguimiento farmacoterapéutico para informar de forma adecuada a nuestras pacientes en edad fértil^{60,61} y garantizar su seguridad terapéutica en la gestación.

PRINCIPIO ACTIVO	PERIODO DE LAVADO	LACTANCIA	FERTILIDAD	RECOMENDACIONES
Acetato de glatirámero ^{7,8}	No precisa	PRECAUCIÓN, valorar riesgo beneficio. No hay datos sobre la excreción en leche materna.	Los estudios realizados no han mostrado toxicidad para la reproducción.	No ha mostrado toxicidad en embarazo, valorar riesgo beneficio.
Alemtuzumab ¹⁴	4 meses	DESACONSEJADA hasta 4 meses después de cada ciclo. Valorar riesgo/beneficio para el niño.	Se desconoce si existe efecto en fertilidad humana durante el periodo de exposición.	Solo administrar si los posibles beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.
Azatioprina ⁶	3 meses	CONTRAINDICADA	Puede afectar a fertilidad.	CONTRAINDICADO EN EMBARAZO Teratogénico y embriotóxico. Evitar embarazo hasta 3 meses después de última dosis, tanto hombres como mujeres. Se desaconsejan dispositivos anticonceptivos intrauterinos.
Cladribina ¹⁷	6 meses	CONTRAINDICADA hasta 1 semana después de la última dosis de cada ciclo.	Son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana.	CONTRAINDICADO EN EMBARAZO hasta 6 meses después de la última dosis, tanto hombres como mujeres. Puede interaccionar con anticonceptivos hormonales, emplear método de barrera durante el tratamiento y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento.
Dimetilfumarato ⁹	0-1 mes	DESACONSEJADA	Los estudios preclínicos no sugieren que se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad	No se recomienda su uso en embarazo, valorar riesgo beneficio. No interacciona con anticonceptivos hormonales.
Fingolimod ¹⁸	2 meses	CONTRAINDICADO	Los estudios preclínicos no sugieren que pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad.	Durante el tratamiento, las mujeres no deben quedarse embarazadas y se recomienda una anticoncepción activa. En caso de embarazo se recomienda la interrupción del tratamiento. Teratogénico en animales, se excreta por leche materna y atraviesa barrera placentaria. No interacciona con anticonceptivos hormonales.

Interferón beta 1 α ¹⁰	0-1 mes	DESACONSEJADA		Contraindicado su inicio durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento valorar riesgo/beneficio. No se han observado efectos teratogénicos ni efectos en el desarrollo fetal. Puede incrementarse el riesgo de aborto
interferón beta 1 α ¹¹			Parece no afectar a fertilidad masculina ni femenina.	
Interferón beta 1 β ^{12,13}			Efectos anovulatorios a dosis elevadas	
Peginterferón beta 1 α ⁴				
Mitoxantrona ¹⁹	6 meses	CONTRAINDICADA	Puede afectar a fertilidad femenina. Amenorrea transitoria o indefinida.	CONTRAINDICADO EN EMBARAZO Genotóxico y teratogénico. VARONES: evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis. MUJERES en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba del embarazo antes de cada dosis y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, al menos, 4 meses tras finalizar el tratamiento.
Natalizumab ²⁰	3 meses	DESACONSEJADA	Se considera improbable que afecte a la fertilidad en los seres humanos tras la administración de la dosis máxima recomendada.	Los datos publicados no sugieren un efecto en el embarazo. Se excreta por leche materna
Ocrelizumab ²¹	12 meses	DESACONSEJADA	Los estudios preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos de acuerdo a los estudios de fertilidad masculina y femenina	Se debe evitar el uso de durante el embarazo, valorar riesgo beneficio. Se excreta por leche materna y atraviesa la placenta.
Teriflunomida ¹⁵	Hasta niveles inferiores a 0,02 mg/L	CONTRAINDICADA	Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad	CONTRAINDICADO EN EMBARAZO VARONES: riesgo bajo de toxicidad embriofetal Lavado forzado: con colestiramina o carbón activado

BIBLIOGRAFÍA

- García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología*. 2017;32(2):113-119.
- Burton JM1, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD006921.
- Multiple sclerosis in adults: management. Clinical Guideline. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2014.
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2011). *Neurology* 2011; 76(3): 294-300.
- García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*. Julio/agosto de 2010; 25(6): 378-90.
- Imurel® ficha técnica. Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50043/FT_50043.pdf. [accedido: 19 de julio de 2018]
- Copaxone® 20 mg/mL ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/65983/FichaTecnica_65983.html. [accedido: 19 de junio de 2018]

8. Copaxone® 40 mg/mL ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/79515/FichaTecnica_79515.html. [accedido: 19 de junio de 2018]
9. Tecfidera®, ficha técnica, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf. . [accedido: 19 de junio de 2018]
10. Avonex®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf. [accedido: 19 de junio de 2018]
11. Rebif®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf. [accedido: 19 de junio de 2018]
12. Betaferon®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf. [accedido: 19 de junio de 2018]
13. Extavia®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf [accedido: 19 de junio de 2018]
14. Plegridy®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf. [accedido: 19 de junio de 2018]
15. Aubagio®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf [accedido: 19 de junio de 2018]
16. Lemtrada®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf [accedido: 19 de junio de 2018]
17. Mavenclad® ficha técnica, disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_es.pdf [accedido: 19 de junio de 2018]
18. Gilenya®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf [accedido: 19 de junio de 2018].
19. Novantrone®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/57408/FichaTecnica_57408.html [accedido: 19 de junio de 2018]
20. Tysabri®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf [accedido: 19 de junio de 2018]
21. Ocrevus®, ficha técnica, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171231001/FT_1171231001.pdf [accedido: 20 de junio de 2018]
22. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18 (1): 116-127.
23. Boster A, Edan G, Frohman E et al. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008; 7: 179- 83
24. Martin R. Anti-CD25 (daclizumab) monoclonal antibody therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Immunology* 2012; 142: 9-14.

25. Correia JÁ, Airas L ,Bartholome E et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 43: 139-168.
26. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011; 29; 449-63.
27. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol*. 2010; 9:1189-99.
28. Khan F, Tuner-Stokes L, Klipatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de abril de 2007; (2): CD006036.
29. Iloresal® ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72098/72098_ft.pdf. [accedido: 24 de enero 2019]
30. Sirdalud®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/58314/FichaTecnica_58314.html. [accedido: 18 de julio de 2018]
31. Sativex®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72544/FT_72544.pdf. [accedido: 24 de enero de 2019]
32. Diazepam®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39905/39905_ft.pdf. [accedido: 24 de enero de 2019]
33. Rivotril®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/52334/FichaTecnica_52334.html.pdf [accedido: 24 de enero de 2019]
34. Neurontin®, ficha técnica, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60621/FichaTecnica_60621.html.pdf [accedido: 24 de enero de 2019]
35. Dantrolene®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/01/WC500180480.pdf [accedido 24 de enero de 2019]
36. Botox®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs//ft/70602/FT_70602.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
37. Amantadine Level®, ficha técnica, disponible en: <http://www.ern.es/wp-content/uploads/2012/09/FT-AMANTADINE.pdf> . [accedido 24 de enero de 2019]
38. Fluoxetina ®, ficha técnica disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62661/62661_ft.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
39. Paroxetina®, ficha técnica, disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66218/66218_ft.pdf. [accedido 24 de enero de 19]
40. Sertralina®, ficha técnica disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68140/FT_68140.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
41. Modafinilo®, ficha técnica disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75919/FT_75919.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]

42. Cemidon®, ficha técnica, disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40689/40689_ft.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
43. Sumila®, ficha técnica, disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/42506/42506_ft.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
44. Mysoline, ficha técnica, disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2002/11/25/14831.pdf>. [accedido 24 de enero de 2019]
45. Fampyra®, ficha técnica, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
46. Ditropan®, ficha técnica, disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57185/FT_57185.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
47. Detrusitol®, ficha técnica, disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62022/FT_62022.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
48. Uraplex, ficha técnica disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61058/FT_61058.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]
49. Betmiga®, ficha técnica disponible en :
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112809010/FT_112809010.pdf. [accedido 24 de enero 2019]
50. Guía de Actuación en Pacientes con Esclerosis Múltiple. Servicio canario de Salud. I.S.B.N.: 978-84-16878-00-0, disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/84ccb8bf-a293-11e6-acfbb7af34d5e321/12_GuiaEsclerosisMultipleCompleto.pdf. [accedido (24 de enero de 2019]
51. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995;377(6545): 150-1.
52. Herrera BM, Ramagopalan SV, Orton S, Chao MJ, Yee IM, Sadovnick AD, Ebers GC. Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. *Neurology* 2007; 69(12): 1208-12.
53. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(5): 285-91.
54. Ponsonby AL, Lucas RM, van der Mei IA, Dear K, Valery PC, PenderMP, Dwyer T. Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology* 2012; 78(12): 867-74.
55. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinvis-Tourniaire P, Adeleine P. Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain: A Journal of Neurology* 2004; 127(Pt 6): 1353-60.

56. Midaglia L, Muñoz García D. Embarazo y esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple* 2011; 20.
57. Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. *s.l. : Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2014; 20 (1 *Neurology of Pregnancy*): 42–59.
58. Ferrero S, Pretta S, Ragni N, et al. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive Biology* 2004; 115:3-9. 125. Lu E, Wang BW, Guimond C, Synnes A, Sadovnick D, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy. *Neurology* 2012; 79(11): 1130–5.
59. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011; 17:958–63.
60. Ebrahimi N, Herbristrit S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2015; 21(2):198– 205.
64. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. 2012, Club Francophone de la Sclérose En Plaques (CFSEP). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2012; 83(8): 796-802.
65. Grupo de trabajo de práctica clínica de Esclerosis Múltiple. Guía de actuación en pacientes con esclerosis múltiple. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de Salud; 2016. Disponible en: URL: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/84ccb8bf-a293-11e6-acfb-b7af34d5e321/12_GuiaEsclerosisMultipleCompleto.pdf [accedido 24 de enero de 2019]
66. Yusta Izquierdo A. Evaluación y control del paciente con esclerosis múltiple. En: *Manejo del paciente con esclerosis múltiple en Atención Primaria: diagnóstico, pronóstico y seguimiento*. Madrid: Luzán 5, S. A; 2017. P. 33-35.
67. Banwell B., Arnold D., Bar-Or A y cols. Effects of fingolimod on MRI outcomes in patients with pediatric onset multiple sclerosis: Results from phase 3 paradigms study. *Neurology* 2018 90:15 Supplement 1. Disponible en: <https://submissions.mirasmart.com/Verify/AAN2018/submission/temp/radEE49E.pdf> [accedido (24 de enero 2019)]
68. Alping P., Frisell T., Novakova L., et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*. 2016;79(6):950–958
69. Bassem I. Yamout, Nabil K. El-Ayoubi, Johny Nicolas, Yehya El Kouzi, Samia J. Khoury, and Maya M. Zeineddine, "Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study," *Journal of Immunology Research*, vol. 2018, Article ID 9084759, 9 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9084759>.
70. Salzer J., Svenningngsson R., Alping P., et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*. 2016;87(20):2074–2081
71. Baclofeno GES, ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es//cima/pdfs/es/ft/73598/FT_73598.pdf. [accedido 24 de enero de 2019]

72. Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-6-2019-alemtuzumab.htm [accedido 17 de julio de 2019]