

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SUS EFECTOS
ADVERSOS, 2023**

MARIANELLA SÁNCHEZ COVA

OCTUBRE, 2023

TABLA DE CONTENIDO

<i>TABLA DE CONTENIDO</i>	2
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	5
<i>DEDICATORIA</i>	6
<i>AGRADECIMIENTO</i>	7
<i>CAPÍTULO I</i>	10
<i>EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</i>	10
<i>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</i>	11
1.1.1 Antecedentes del problema.....	11
1.1.2 Delimitación del problema.....	14
1.1.3 Justificación.....	14
<i>1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i> ..	15
<i>1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIACIÓN</i>	15
1.3.1 Objetivo general.....	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
<i>1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES</i>	16
1.4.1 Alcances de la investigación.....	16
1.4.2 Limitaciones de la investigación.....	16
<i>CAPÍTULO II</i>	17
<i>MARCO TEÓRICO</i>	17
<i>2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL</i>	18
<i>2.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE</i>	18
2.2.1 Generalidades sistema nervioso.....	18

2.2.2 Definición.....	20
2.2.3 Prevalencia	20
2.2.4 Etiología.....	20
2.2.5 Tipos.....	21
2.2.6 Síntomas	22
2.2.7 Diagnóstico	22
2.2.8 Tratamiento.....	22
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIOS.....	29
3.3.1 Población	30
3.3.2 Muestra.....	30
3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	30
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	31
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	31
3.5.1 Palabras clave	32
3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	33
3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	35
3.10 ANÁLISIS DE DATOS.....	35
CAPÍTULO IV.....	36
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	36
4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	37
4.1.1 Características generales de los estudios.....	37
4.1.2 Estudios incluidos en la investigación.....	37
CAPÍTULO V DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	46
5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN/EXPLICACIÓN DE LOS.....	47

RESULTADOS	47
5.1.1 Respuesta al tratamiento de la EM	47
5.1.2 Relación del tratamiento con los efectos adversos descritos	50
CAPÍTULO VI	53
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
6.1 CONCLUSIONES	54
6.2 RECOMENDACIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	58
ABREVIATURAS	63
DECLARACIÓN JURADA	65
CARTAS DE APROBACIÓN	67

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Criterios de Inclusión y exclusión.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2. Palabras clave utilizadas en la búsqueda de artículos científicos.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 3. Acrónimo PICO para la pregunta de investigación.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 4. Artículos incluidos para revisión.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 5. Respuesta al tratamiento de la EM.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 6. Efectos adversos presentes en el tratamiento de la EM.....</i>	<i>44</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Estructura de la neurona.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 2. Flujograma PRISMA.....</i>	<i>34</i>

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a cada uno de los doctores que contribuyó con mi formación como futura profesional. A los doctores de simulación, a los de la práctica clínica, al Dr. Joshua Santana por apoyarme y guiarme, tanto a lo largo de la carrera como con la elaboración de este proyecto de investigación. A la Dra. Yazlin Alvarado, Dra María Fernanda Álvarez y Dr. Jorge Fallas, que han estado presentes para escucharme y brindarme un consejo cuando lo he necesitado, y a todos los que de una u otra manera me han ayudado a llegar a ser quien soy el día de hoy.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer primero a Dios, por permitirme estudiar la carrera que me apasiona, por demostrarme que siempre me acompaña y por todas las bendiciones que ha traído mi vida. A mi “Tita” que en paz descansa, Marietta Cedeño Andrade, por haber creído que soy capaz, por todo su cariño, tiempo y dedicación depositada en mí para que llegara a este punto. Quiero agradecer a mis padres, ya que sin ellos nada de esto sería posible, por guiarme con tanto amor y paciencia, enseñarme a luchar por lo quiero y por todo el esfuerzo que hacen para que pueda cumplir mis metas. Finalmente agradecer a mis amigos por ser mi apoyo durante estos años y por haberme permitido concluir esta etapa tan linda junto a ellos.

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa autoinmune que se ha convertido en un desafío de salud pública hoy en día. Los tratamientos para esta entidad han evolucionado a lo largo de los años, sin embargo, no se encuentran exentos de tener el potencial de generar efectos adversos en los individuos.

Objetivo general: Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos.

Metodología de la investigación: se realiza una revisión sistemática mediante el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), de carácter cualitativo referente a información obtenida de las bases de datos BVS, PubMed, Google Académico y SciELO.

Resultados y discusión: se analizó un total de 11 artículos referentes a los efectos adversos que produce tratamiento de la EM, tomando un cuenta una población de 4521 individuos a los que se les haya recetado tratamiento para dicha patología localizados en Brasil, Australia, España, Suiza, Alemania, Estados Unidos, Dinamarca y Chile.

Conclusiones: los fármacos moduladores de la enfermedad tienen una adecuada respuesta al tratamiento con elevado nivel de evidencia, sin embargo, se clasifica su línea de tratamiento según la cantidad y gravedad de efectos adversos que presenta cada fármaco.

Palabras clave: esclerosis múltiple, tratamiento, efectos adversos.

ABSTRACT

Introduction: multiple sclerosis is a degenerative autoimmune disease that has turned into a public health challenge. The treatment for this entity evolved over the years, however, it is not exempt from having the potential to generate adverse effects on individuals.

General objective: Determine the treatment response in patients with multiple sclerosis and its adverse effects.

Research methodology: a systematic review was carried out using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method, of a qualitative nature referring to information obtained from databases: BVS, PubMed, Google Scholar and SciELO databases.

Discussion and results: a total of 11 articles referring to the adverse effects produced by the treatment of multiple sclerosis were analyzed, taking into consideration a population of 4521 individuals who have been prescribed treatment for said pathology located in Brazil, Australia, Spain, Switzerland, Germany, United States. United States, Denmark and Chile.

Conclusions: disease modulating drugs have an adequate response to treatment with a high level of evidence, however, their line of treatment is classified according to the number and severity of the adverse effects that each drug presents.

Keywords: multiple sclerosis, treatment, adverse effects.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

La bibliografía consultada incluye artículos científicos de los últimos diez años que contienen las variables del problema de investigación planteado tanto a nivel nacional como internacional. Teniendo en cuenta que las opciones de tratamiento para esclerosis múltiple (EM) son limitadas en el país, Valverde (2013), compara los medicamentos aprobados para su uso en las diferentes formas de esclerosis múltiple (EM), partiendo de un análisis de datos que tiene como objetivo buscar el adecuado control farmacológico para los pacientes según su estadio. (*Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple*, 2013).

Los aspectos inmunológicos de la EM han generado avances significativos sobre el conocimiento de la patogénesis de dicha enfermedad. Es claro que las células T son el centro de esta, dada la respuesta positiva a los agentes terapéuticos que actúan y las modulan, tal y como lo menciona Cuevas (2017). Sin embargo, aunque su papel esté bien establecido, aún no es claro cómo inducen a la respuesta anómala de la EM. (*Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales*, 2017). México.

En este mismo año, Vásquez et al. (2017) analizó el perfil demográfico y clínico de la EM donde observa una prevalencia e incidencia nacional superior en comparación a la mayoría de países centroamericanos, excluyendo Panamá, cuyos datos son similares. Concluye que esto se debe principalmente al poco fraccionamiento y alcances en la cobertura con la que cuentan los asegurados actualmente, punto importante a reforzar en el sistema de seguridad social. (*Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017*).

Custodio et al. (2018) señala la problemática que implica el deterioro cognitivo secundario a la patología para los pacientes, presente en un 40 a 65% de estos afectando la velocidad de procesamiento de información, atención compleja, memoria, fluencia verbal y funciones ejecutivas. Concluye que, aunque actualmente no se cuente con un tratamiento específico para dichas alteraciones, los fármacos modificadores de la enfermedad pueden tener una influencia favorable, por sus efectos en la reducción de la atrofia cerebral y actividad inflamatoria. (*Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple*, 2018). Lima, Perú.

Bajo ese mismo contexto, Bravo y Álvarez (2019) evidencian la manera en la que influye esta pérdida de autonomía como consecuencia del deterioro cognitivo mencionado anteriormente, tanto en los portadores de la enfermedad como en sus familiares, así como también la necesidad de apoyo emocional y adaptaciones en el hogar como ensanche de puertas, barandas o elevadores, para sobrellevar la situación. En su estudio cualitativo interpretativo se especifican las distintas áreas de intervención y cuidados que requieren estos pacientes dado a sus limitaciones. (*Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género*, 2019). Granada, España. Es necesario resaltar que los pacientes con EM tienen un alto riesgo de desarrollar comorbilidades agudas o crónicas, generando un impacto sobre la discapacidad y mortalidad de estas personas. Es por esto por lo que Cárdenas et al. (2020) evidencia cómo el adecuado diagnóstico y tratamiento de dichas complicaciones asociadas pueden mejorar potencialmente la calidad de vida de los individuos que lo padecen. (*Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple*, 2020).

El enfoque en el tratamiento debe además de tratar las enfermedades asociadas, permitir la mejoría de las manifestaciones clínicas causadas por el proceso de desmielinización y daño axonal que ocurre en el sistema nervioso central consecuentes a la EM. Dentro de este marco,

Arteaga et al. (2020), concluye que el manejo farmacológico del dolor proporciona mejores resultados si se realiza de manera escalonada hasta alcanzar su dosis máxima, así como que es necesario un tratamiento integral e individualizado para lograr el mayor bienestar posible del paciente. (*Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple*, 2020).

La alimentación se considera un complemento al tratamiento farmacológico de diferentes enfermedades, entre ellas la EM. Sedeño et al. (2020) indica los diferentes aspectos nutricionales que mostraron eficacia en disminuir la progresión la patología tales como zinc, fibra, probióticos, aceite de oliva, cacao, salmón y cúrcuma. (*Nutrientes y alimentos en la esclerosis múltiple*, 2020). Caracas, Venezuela.

La calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto para tomar en cuenta al referirse a enfermedades progresivas como la EM. Dolores et al. (2021) señala la afección significativa que presentan estos pacientes dando como resultado el área más afectada a nivel de limitaciones físicas producidas por la enfermedad y dentro del aspecto mental, mayor afectación de la función cognitiva. (*Evaluación de la calidad de vida en Esclerosis Múltiple a través del MSQOL-54 y su relación con la salud de la persona*, 2021).

En el caso de la vitamina D, esta tiene un efecto inmunomodulador en el sistema inmune, favoreciendo un estado antiinflamatorio. Es por esto por lo que Padrones (2022) realiza una revisión sistemática a partir de bases científicas para indagar sobre los efectos relacionados a esta patología, en la que concluye que no se ha podido evidenciar con datos estadísticos una relación directa entre unos niveles bajos de vitamina D con el progreso de la enfermedad. (*Revisión bibliográfica: efectos de la Vitamina D en la esclerosis múltiple*, 2022).

1.1.2 Delimitación del problema

La presente investigación se realiza con el fin de analizar diferentes bases de datos referentes a un total de 4521 personas portadoras de EM, que se les haya recetado tratamiento para dicha patología, los estudios se contemplan durante los años 201-2024 y se localizan en Brasil, Australia, España, Suiza, Alemania, Estados Unidos, Dinamarca y Chile. La revisión del tema se lleva a cabo durante los años 2023-2024.

1.1.3 Justificación

La EM es uno de los trastornos neurológicos más comunes hoy en día y un desafío para la salud pública alrededor del mundo. Debido a las diferentes limitaciones que conlleva, los pacientes se enfrentan a dificultades tales como realizar tareas cotidianas e incluso puede ser discapacitante si no se trata a tiempo, dado a que es una enfermedad degenerativa y progresiva. Cuenta con gran trascendencia social, no sólo por la cantidad de personas que la padecen, sino también porque se diagnostica comúnmente en adultos jóvenes.

La evidencia científica le brinda mayor seguridad al profesional de la salud a la hora de elegir un plan de tratamiento individualizado, con la menor cantidad de reacciones negativas posible, que al mismo tiempo proporcione los resultados deseados para el control de la enfermedad. Por esta razón, se busca investigar los principales fármacos utilizados, la respuesta al tratamiento y cómo sus efectos adversos influyen sobre dichos pacientes.

Al tratarse de una revisión sistemática permite utilizar los avances en la ciencia y herramientas a nuestro alcance para tomar decisiones informadas en base a los datos obtenidos, tomando en cuenta el riesgo-beneficio y de esta forma evitar comprometer innecesariamente la salud de los

pacientes ya que las consecuencias asociadas al tratamiento pueden ser graves e incluso mortales.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos? 2023.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos, 2023.

1.3.2 Objetivos específicos

- a. Identificar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple.
- b. Describir los efectos adversos del tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple.
- c. Relacionar el tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple con sus efectos adversos.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

El objetivo principal de la presente revisión sistemática se basa en relacionar los efectos adversos con las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de EM. Esto permite determinar si el beneficio de cada fármaco descrito es mayor que su riesgo potencial, para de esta forma justificar por medio de un consolidado de datos científicos la elección de tratamiento para cada paciente, así como también facilitar la toma de decisiones con respecto al abordaje terapéutico de dicha patología.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

La limitación principal a la hora de realizar la investigación fue cantidad de artículos disponibles relacionados con el objetivo de la revisión sistemática, ya que, aunque el tema ha sido ampliamente analizado, a la hora de tomar en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, gran cantidad de artículos dentro de las bases de datos consultadas no cumplían con la información necesaria para poder ser tomados en cuenta. Otra limitación fue que la mayoría de las fuentes consultadas a la hora de la recolección de datos se basaban únicamente en la efectividad del tratamiento, sin tomar en cuenta los efectos adversos, por lo que de igual forma se tuvo que descartar esa información.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 EL CONTEXTO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.2.1 Generalidades sistema nervioso

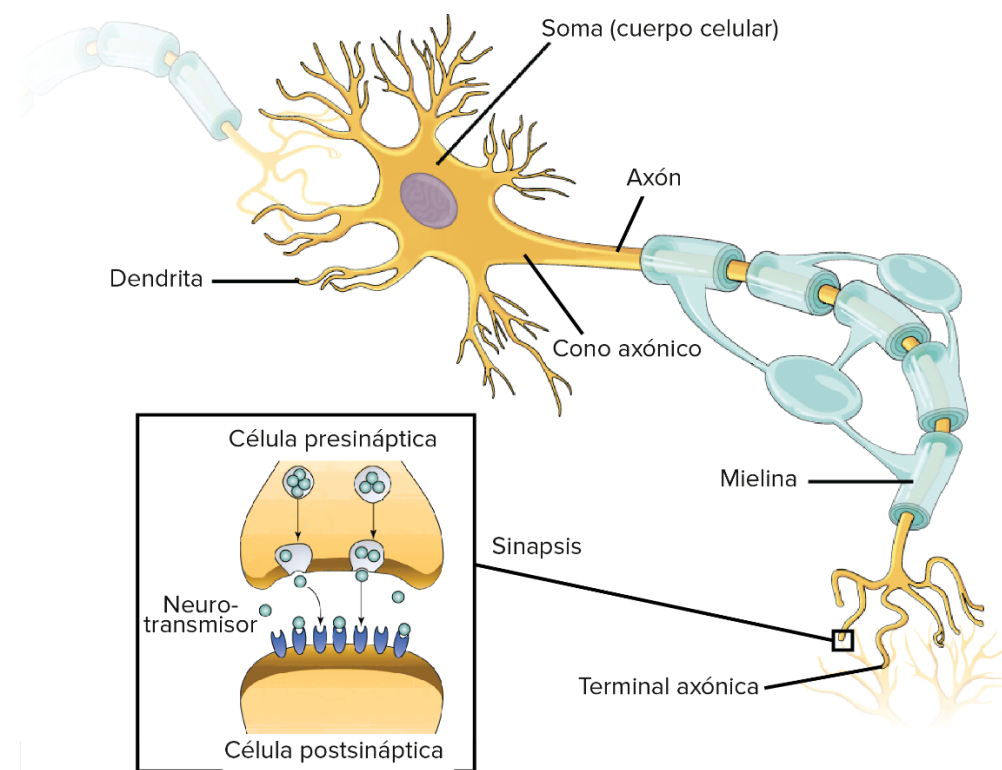
El sistema nervioso se divide en dos partes, central (SNC), compuesto por el encéfalo y médula espinal, y periférico (SNP) integrado por los nervios que se ramifican de la médula espinal hacia los diferentes tejidos. Su unidad básica es la neurona, encargada de procesar y transmitir información, compuesta por un cuerpo celular o soma, dendritas, axón y botones terminales. Las conexiones interneuronales se denominan sinapsis y se calcula que cada persona tiene 100.000 millones de neuronas generando aproximadamente 100 billones de estas. (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 2019).

La neurona envía un mensaje a otra por medio de una señal eléctrica que se traslada a través de la longitud de su axón, prolongación cubierta por una vaina de mielina que actúa como un aislante eléctrico y favorece la conducción de los impulsos. Si un axón no está rodeado por mielina se dice que está desmielinizado, generando como consecuencia un enlentecimiento o interrupción de la comunicación a nivel neuronal.

En el axón terminal, la señal eléctrica se convierte en química. Los mensajeros químicos denominados neurotransmisores son los encargados de llevar dicha señal liberada y se encuentran en la sinapsis neuronal, espacio entre el extremo de un axón y la punta de una dendrita de la siguiente neurona. Esta señal vuelve a cambiar de química a eléctrica y continúa viajando entonces a través de la neurona, pasando por el mismo proceso de conversión a medida que se traslada a las neuronas adyacentes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 2019).

Figura 1.

Estructura de la neurona.



Fuente: (Khan Academy, 2022).

La figura 1 describe la estructura de la neurona, compuesta por múltiples dendritas, un cuerpo celular o soma, un axón y su terminal axónica. De igual forma hace referencia a la vaina de mielina que recubre el axón y a la manera en que los neurotransmisores o mensajeros químicos viajan de una célula presináptica a una postsináptica.

2.2.2 Definición

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, crónica, que afecta el SNC. Según la RAE (2023), el término esclerosis significa “Endurecimiento patológico de un órgano o tejido”, refiriéndose en este caso a los lugares de cicatrización que se generan a consecuencia de la desmielinización de las fibras nerviosas en el encéfalo y médula espinal. “Múltiple” hace referencia a la numerosa cantidad de áreas afectadas.

2.2.3 Prevalencia

La prevalencia se define como “medida de personas en un grupo específico que tienen o tuvieron cierta afección o factor de riesgo en un momento específico o durante un período determinado” (NIH, 2023, p.1). Se calcula como la proporción de casos de dicha patología con respecto a la población en el lugar de estudio (RAE,2023). Según la OMS (2023), más de 1,8 millones de personas a nivel mundial padecen la enfermedad. Es importante destacar que puede llegar a afectar a individuos de cualquier edad, sin embargo, es más común en mujeres y adultos jóvenes.

2.2.4 Etiología

La razón que desencadena el ataque del sistema inmune a la mielina se desconoce, sin embargo, hay factores a nivel ambiental capaces de aumentar el riesgo de desarrollar la patología tales como el tabaquismo, la deficiencia de vitamina D debido a sus efectos inmunomoduladores, exposición al virus de Epstein-Barr, obesidad e ingesta excesiva de sal. (OMS, 2023).

2.2.5 Tipos

Actualmente, la EM se clasifica dentro de tres tipos según las definiciones del Comité Aceso Internacional sobre Pruebas Clínicas de la Esclerosis Múltiple (2023):

1. **Síndrome clínico aislado:** es el primer episodio de una enfermedad desmielinizante de carácter inflamatorio a nivel de SNC. Conlleva riesgo de desarrollar EM.
2. **Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR):** también llamada EM recidivante, es la forma más frecuente, siendo el diagnóstico inicial en aproximadamente el 85% de los casos. Los síntomas aparecen en brotes, que son episodios de nuevos síntomas o empeoramiento de previos que se manifiestan por más de 24h, con la posibilidad de recuperarse por completo o dejar secuelas. Es importante distinguir el brote del pseudobrote, definido como el empeoramiento de un síntoma presente anteriormente, que al corregir el factor que lo desencadenó, el paciente vuelve a su situación de base.

Este tipo de esclerosis se clasifica en dos grupos: activa, si el paciente tiene brotes o si la resonancia magnética muestra lesiones nuevas. Si, por el contrario, el paciente no cuenta con estas características, se considera no activa.

3. **Esclerosis múltiple progresiva:** cuando el paciente experimenta un deterioro de su discapacidad de manera gradual. Si este ocurre desde el inicio se denomina esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), la cuál suele afectar a ambos sexos por igual y aparecer a edad tardía, siendo el diagnóstico inicial de aproximadamente 15% de los casos. Si dicho deterioro sucede tras un período inicial de EMRR, se denomina esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP).

2.2.6 Síntomas

El síntoma inicial más frecuente en pacientes con EM es la alteración de la sensibilidad, en forma de hormigueo o parestesia parcial a nivel facial, extremidades superiores, inferiores y el torso, que al ocurrir por debajo de la línea horizontal del mismo indica que la lesión está en la médula espinal. Los problemas para deambular y de coordinación son característicos de una afectación de la sensibilidad profunda. (Levin, 2023).

Añadido a dicha sintomatología, es común que se presenten trastornos visuales, fatiga extrema, problemas de movilidad y equilibrio, espasticidad, ataxia, alteraciones de los esfínteres, disfunción sexual, alteración intestinal, disfagia, dolor, neuralgia del trigémino, depresión, disartria, vértigo y/o disfunción respiratoria, consecuente a la desmielinización a nivel de SNC. La patología puede generar debilidad muscular a nivel de extremidades, siendo causa más frecuente de discapacidad en estas condiciones. (Levin, 2023).

2.2.7 Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico, basado en la presencia de síntomas y datos en el examen físico sugestivos de EM, añadido a la posibilidad de utilizar pruebas complementarias como resonancia magnética, punción lumbar y potenciales evocados visuales, auditivos o somatosensoriales. (Martínez et al. 2015).

2.2.8 Tratamiento

El tratamiento farmacológico para la EM se divide en tres clases:

1. Tratamiento del brote.
2. Tratamiento modificador del curso de la enfermedad.

3. Tratamiento sintomático.

1. Tratamiento del brote

Tomando en cuenta la evidencia científica proporcionada, el tratamiento de elección en el primer caso son los corticoides, concretamente metilprednisolona administrada por vía intravenosa, de 3 a 5 días a una dosis de 500 o 1000mg. Si el brote no responde a este tratamiento, se puede considerar otro ciclo de metilprednisolona o realizar una plasmaféresis, técnica en la cual se extrae la sangre, se separa el plasma y se devuelven las células sanguíneas reemplazando el mismo por albúmina. (Valverde, 2013).

2. Tratamiento modificador de la enfermedad

Alemtuzmab

Es un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de EMRR en fase activa. Se administra por vía intravenosa, 12 mg/día en dos ciclos de tratamiento, el primer año una infusión al día durante 5 días. Tras doce meses, el segundo ciclo consta de una infusión al día durante 3 días. Los pacientes deben recibir antes de la administración, corticoesteroides los primeros tres días de cada ciclo de tratamiento. Dentro de los efectos adversos se encuentra que puede desencadenar enfermedades de tipo autoinmune y se debe prestar atención a la aparición de síntomas que alerten sobre púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, nefropatía, trastornos de la tiroides e infecciones graves. (Valverde, 2013).

Dimetilfumarato

El Dimetilfumarato está indicado para el tratamiento de la EMRR. Se administra inicialmente 120mg dos veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis se debe incrementar a 240 mg dos veces al día. La linfopenia es usual, por lo que se debe realizar un hemograma cada 3 meses para vigilar el posible descenso linfocitario y en caso de ser necesario, considerar la suspensión del medicamento.

Fingolimod

El Fingolimod es un inmunomodulador encargado de disminuir el paso de los linfocitos al SNC, indicado como tratamiento encargado de reducir la frecuencia de las recidivas en la EM. Se administra por vía oral, 0.5 mg al día y su tilización puede llegar a asociarse a efectos adversos como arritmias, mayor riesgo de infecciones, hepatopatía, edema macular, carcinoma de células basales y aumento en la presión arterial. (Valverde, 2013).

Interferón beta

Este inmunomodulador ha demostrado eficacia en la reducción de brotes, aparición de nuevas lesiones y progresión de la discapacidad. Hay dos tipos de interferón beta: beta 1-a y beta 1-b. El interferón beta 1-b se administra por vía subcutánea, mientras que el interferón beta 1-a se puede administrar intramuscular o subcutáneo dependiendo de su formulación.

El efecto secundario más frecuente es el llamado síndrome pseudogripal que consiste en febrícula, cefalea mialgias, sin embargo, su intensidad tiende a disminuir con el tiempo. Otros posibles efectos adversos son los síntomas depresivos o empeoramiento de la depresión, reacción en el punto de inyección, hepatopatía y alteraciones analíticas.

Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal indicado como tratamiento de la EMRR, cuya función es impedir el paso de los linfocitos al SNC a través de la barrera hematoencefálica. Su administración se da por vía intravenosa cada cuatro semanas a nivel hospitalario, con duración de una hora e idealmente la permanencia de otra hora en el lugar para descartar efectos adversos. Su principal riesgo es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), especialmente en individuos que poseen anticuerpos contra el virus John Cunningham (VJC). Posibles efectos adversos inducidos por el medicamento son la hepatopatía y reacciones de hipersensibilidad.

Teriflunomida

La Teriflunomida inhibe selectivamente y reversiblemente la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, provocando una disminución de linfocitos B y T. Está aprobado para el tratamiento de la EMRR. Su dosis recomendada es de 14 mg/día administrado por vía oral, con o sin alimentos. Los efectos adversos relacionados frecuentemente son diarrea, náuseas, escasez de cabello, elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), linfopenia y neutropenia.

Acetato de glatiramero

Es un inmunomodulador que actúa en el proceso inmunitario subyacente a la patogénesis de la EM, indicado en el tratamiento de EMRR y síndrome clínico aislado. La dosis recomendada en adultos es de 20 mg vía subcutánea al día. Uno de sus efectos adversos más frecuentes es la irritación de la piel en el sitio de la inyección.

Ocrelizumab

Es un anticuerpo monoclonal utilizado tanto en el tratamiento de la EMRR como en la EMPP. La dosis inicial es de 600mg y se administra en dos infusiones intravenosas de 300mg ambas, espaciadas por dos semanas entre sí. Las siguientes se administran en dosis únicas de 600mg intravenosas cada 6 meses. Las reacciones infusionales son comunes y tienden a ocurrir durante las primeras 24 horas tras la administración del fármaco.

Cladribina

La Cladribina es un agente inmunosupresor que induce una depleción linfocitaria, especialmente de linfocitos B. Es utilizada para el tratamiento de pacientes con EMRR. La dosis recomendada es 1,75 mg/kg por año vía oral, para un total de 3,5 mg/kg distribuido a lo largo de dos años.

3. Tratamiento sintomático y rehabilitador

Los síntomas asociados a los brotes de la EM tienen una elevada repercusión en la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes, para tratarlos se recomienda combinar el tratamiento rehabilitador junto con el tratamiento farmacológico. La rehabilitación es un proceso de educación activa, destinado a minimizar las limitaciones físicas de la discapacidad, contribuyendo con la integración general del individuo.

Existe evidencia científica que relaciona la realización de ejercicio de moderada intensidad al menos dos veces por semana con una mejoría en el rendimiento aeróbico y muscular en pacientes con EM que asocian discapacidad leve o moderada. De forma conjunta siempre que

sea posible, debe realizarse un enfoque multidisciplinario, con objetivos terapéuticos basados en el paciente y su evolución clínica. (Valverde, 2013).

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación tiene un enfoque de carácter cualitativo, dado que se busca analizar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos, lo que implica el análisis de artículos científicos para establecer diferentes resultados de los datos obtenidos con respecto a los objetivos planteados.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La revisión sistemática es un tipo de estudio científico en el que se recopila y analiza la información de diferentes bases de datos proporcionada por múltiples investigadores, con el fin de consultar la evidencia científica disponible. En este caso se busca que los artículos incluyan las variables respuestas al tratamiento de esclerosis múltiple y sus efectos adversos.

El tipo de revisión sistemática en este caso es de alcance ya que tiene una pregunta de investigación exploratoria (PICO), mapea conceptos clave, tipos de evidencia, brechas, sigue el método PRISMA, es reproducible y hay una búsqueda, selección y síntesis de evidencia.

Según el tipo de pregunta, la presente es una revisión sistemática de intervención ya que la pregunta PICO se orienta a recopilar información sobre los efectos de un tratamiento.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIOS

Las unidades de estudio se incluyen como fuentes secundarias ya que nacen de investigaciones generadas por otros autores, en este caso se busca realizar un análisis de pacientes adultos a los que se les haya recetado tratamiento para esclerosis múltiple.

3.3.1 Población

La población total en los diferentes estudios consultados que se relacionan con las variables de estudio y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión es de 4521 individuos.

3.3.2 Muestra

La muestra total es de 11 artículos consultados, que se relacionan con las variables de estudio. Estos incluyen países como Brasil, Australia, España, Suiza, Alemania, Estados Unidos, Dinamarca, Ámsterdam y Chile, para ser sometidos a revisión, obteniendo la información requerida para responder a la pregunta clínica. Se contabiliza un total de 4521 individuos en los artículos científicos añadidos.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 1.

Criterios de Inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos que relacionen efectos adversos con el tratamiento para la esclerosis múltiple	Artículos que no hagan relación del tratamiento para esclerosis múltiple con sus efectos adversos
Artículos con estudios en humanos	Artículos con estudios en animales
Estudios en inglés o español	Estudios diferentes al idioma inglés o español
Artículos que incluyan el texto completo	Artículos incompletos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CITERIOS DE EXCLUSIÓN
	Artículos de pago
	Artículos duplicados

Fuente: elaboración propia, 2023.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La revisión bibliográfica utiliza una serie de artículos científicos para responder a la pregunta clínica establecida y el problema de investigación. La información se selecciona mediante la extracción de artículos su elección o descarte con base en los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Mediante el método PRISMA se establecen los lineamientos y requisitos que debe cumplir una revisión de calidad indicando cada punto y explicación del desarrollo.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la presente investigación se realiza mediante el método PRISMA, por medio de revisiones de literatura, donde se evalúan estudios que abarcan la semejanza de un objetivo. Este método consta de 4 fases: identificación de artículos encontrados en las bases de datos o en recursos adicionales, selección de artículos duplicados, evaluación del número total de artículos completos e inclusión de estos.

Posteriormente, se realiza una revisión en una hoja de Excel con los artículos incluidos, que detalle el autor, título, año, si está publicado y si cumple o no los criterios de inclusión y

exclusión. Finalmente se somete esta información a una ficha de lectura crítica para clasificar así con los resultados obtenidos si la calidad del artículo es alta, media o baja.

3.5.1 Palabras clave

Tabla 2.

Palabras clave utilizadas en la búsqueda de artículos científicos

Palabras clave en inglés	Palabras clave en español
Multiple sclerosis	Esclerosis múltiple
Treatment	Tratamiento
Adverse effects	Efectos secundarios

Fuente: elaboración propia, 2023.

La tabla 3 brinda las palabras clave utilizadas para la búsqueda de los artículos científicos que se utilizaron para llevar a cabo la revisión del tema establecido. De este modo, “esclerosis múltiple”, “tratamiento” y “efectos secundarios” se colocan en el buscador de las bases de datos BVS, PubMed, Google Académico y SciELO junto a los operadores boléanos AND, OR, NOT o en su defecto símbolos que reemplacen la función de la palabra.

Tabla 3.

Acrónimo PICO para la pregunta de investigación

P	I	C	O
Pacientes adultos	Tratamiento esclerosis múltiple	No aplica	Efectos adversos relacionados al tratamiento

Fuente: elaboración propia, 2023.

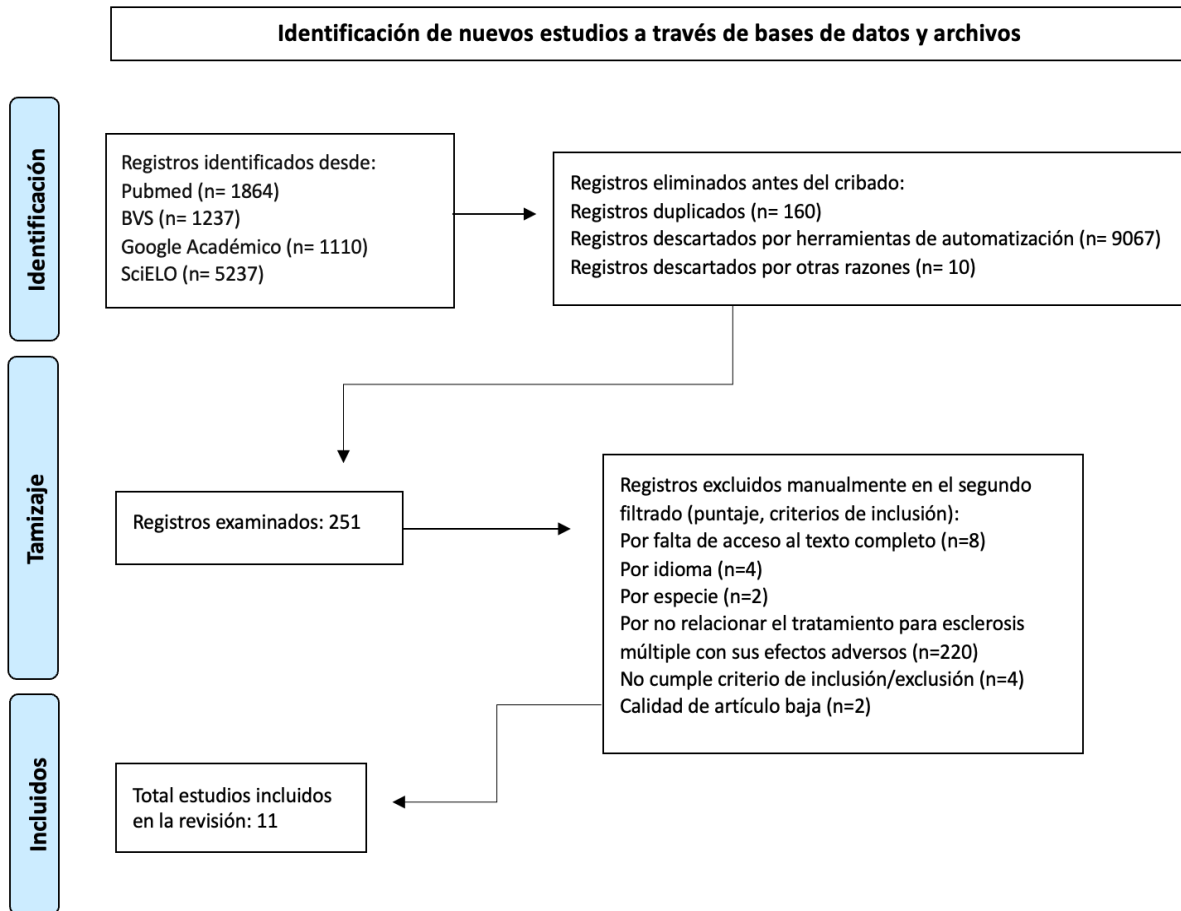
Como se muestra en la Tabla 4, el planteamiento del acrónimo PICO permite el desarrollo de la pregunta de investigación, siendo esta, ¿Cuál es la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos? En este caso, la P o población se refiere a los pacientes adultos, la I intervención es el tratamiento utilizado, no aplica la C ya que no hay comparación y la O de resultados son los efectos adversos relacionados al tratamiento.

3.8 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El proceso de recolección de datos se realiza mediante la búsqueda de diferentes artículos en plataformas científicas tales como BVS, PubMed, Google Académico y SciELO que hayan sido publicados en los últimos 10 años con el fin de que la información obtenida esté actualizada. En base a esto, se continúa con las etapas de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de dichos artículos según el método PRISMA y toda la información recolectada será añadida a un documento en Excel para clasificar dichos resultados.

Figura 2.

Flujograma PRISMA



Fuente: elaboración propia, 2024.

La Figura 2 muestra el flujograma PRISMA donde se detalla el proceso de identificación de nuevos estudios a través de bases de datos y archivos. El mismo consiste en tres fases: la primera de identificación donde se documentan todos los registros obtenidos de las bases de datos, seguidamente el tamizaje donde se aplican los criterios de inclusión/exclusión y por último los artículos incluidos en la revisión sistemática posterior a los filtros previamente mencionados.

3.9 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Una vez recolectados los datos, son colocados en la tabla de Excel generando una matriz que tabule la información obtenida. Se ordenan en diferentes columnas clasificando los resultados de los artículos encontrados en categorías tales como el título, autor, si está duplicado, acceso al texto completo, idioma, fuente y tipo de estudio para su posterior análisis y aprobación de los que serán utilizados dentro de la investigación.

3.10 ANÁLISIS DE DATOS

La síntesis narrativa se realiza presentando una interpretación clara de la información, generando así un resumen general de cada desenlace. Se toman los datos de los artículos comprobando y relacionando las variables, para así determinar si se resuelve el problema de la investigación según la mecánica utilizada y estudios alcanzados.

Se mencionan los puntos por los cuales pasó cada uno de los artículos para su posterior inclusión o descarte en la revisión sistemática:

- Relación de efectos adversos con el tratamiento para la esclerosis múltiple.
- Acceso completo al texto.
- Idioma inglés o español.
- Fuente primaria.
- Especie humana.

De los 11 artículos incluidos en la presente revisión, 4 provienen de la base de datos BVS, 4 de Pubmed, 2 de Google Académico y 1 de SciELO.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.1 Características generales de los estudios

En el presente capítulo se detalla la información obtenida posterior a la consulta y extracción de los datos de los artículos analizados. Se consultaron 4 bases de datos obteniéndose inicialmente una cantidad de 9448 registros, donde luego se aplicaron filtros automáticos y se descartaron duplicados. Posterior a dicha revisión se obtiene un total de 251 artículos, los cuales fueron evaluados en base en los criterios de inclusión y exclusión, para posteriormente contabilizar un total de 11 unidades adecuadas para la investigación. Los datos obtenidos se presentarán en las tablas N 4, 5 y 6.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación

Tabla 4.

Artículos incluidos para revisión.

Número	Título	Ubicación geográfica	Año	Validez
1	Hepatotoxicity associated with the use of teriflunomide in a patient with multiple sclerosis: A case report.	Brasil	2021	Alta

2	Natalizumab y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: adecuación a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España	España	2014	Alta
3	Alemtuzumab induces severe orbitopathy in relapsing–remitting multiple sclerosis	España	2023	Media
4	Risk of depression in multiple sclerosis across disease- modifying therapies. Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving	Suiza	2022	Alta
5	Cladribine Treatment	Alemania	2021	Alta
6	Macular oedema and changes in macular thickness in multiple sclerosis patients	Dinamarca	2019	Media

treated with
fingolimod

7	Association of Suiza Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis	Amsterdam	2019	Alta
8	Carcinoma De Células De Merkel En Paciente Con Esclerosis Múltiple En Tratamiento Con Fingolimod.	España	2021	Alta
9	Esclerosis múltiple: reacciones adversas a medicamentos en pacientes bajo ley 20850, Hospital Regional de Talca	Chile	2020	Alta
10	Fingolimod. Incidencia de	España	2014	Media

reacciones adversas en
una unidad de
esclerosis múltiple

11	Disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple	España	2020	Alta
----	---	--------	------	------

Fuente: Elaboración propia, 2024.

En la tabla 4 se muestra el registro individual de los 11 artículos incluidos para revisión y extracción de la información. Aquí se incluye el número del artículo, título, ubicación geográfica, el año de publicación y la validez de cada uno.

Tabla 5.

Resupuesta al tratamiento de la EM

Artículo	Fármacos	Resultados y líneas de tratamiento
1	Terflunomida	Datos de eficacia y seguridad obtenidos apoyan el uso de este fármaco, aprobado para el tratamiento de la EMRR.
2	Natalizumab	Efectivo como tratamiento de segunda línea en la reducción de la actividad clínica y radiológica de la enfermedad en pacientes con EMRR.
3	Alemtuzumab	Eficaz como segunda línea de tratamiento de EMRR. Elevada eficacia, graves efectos adversos descritos.
4	Interferón beta Dimetilfumarato Acetato de Glatiramero Fingolimod Natalizumab Rituximab	Interferón β -1 ^a , β -1b y Acetato de glatiramero: tratamiento de primera línea EMRR. Se demuestra que actúan tanto en la reducción de brotes como en la progresión de la discapacidad. Fingolimod y Natalizumab: tratamiento de segunda línea EMRR. Mayor eficacia que primera línea.

5	Cladribina	Aprobado como inmunosupresor oral para el tratamiento de pacientes con EMRR activa. Demostró una reducción significativa en la tasa de brotes, riesgo de progresión de la discapacidad y actividad inflamatoria.
6	Fingolimod	Tratamiento de segunda línea para EMRR. Se evidencia reducción de brotes, disminución de la aparición de nuevas lesiones y de progresión de la discapacidad.
7	Rituximab	Evidencia demuestra beneficio consistente reduciendo la incidencia de brotes y evitando la aparición de lesiones nuevas, sin embargo aún no está aprobado como tratamiento de la EM ya que carece de un estudio en fase III.
8	Fingolimod	Tratamiento de segunda línea para EMRR. Se evidencia reducción de brotes, disminución de la aparición de nuevas lesiones y de progresión de la discapacidad.

9	Alemtuzumab	Eficaz como segunda línea de tratamiento de EMRR. Elevada eficacia, graves efectos adversos descritos.
10	Fingolimod	Tratamiento de segunda línea para EMRR. Se evidencia reducción de brotes, disminución de la aparición de nuevas lesiones y de progresión de la discapacidad.
11	Alemtuzumab	Eficaz como segunda línea de tratamiento de EMRR. Elevada eficacia, graves efectos adversos descritos.

Fuente: elaboración propia, 2024.

La Tabla 5 responde al primer objetivo de la revisión sistemática: “Identificar la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple”. Los datos incluidos son el número de artículo, fármacos, resultados y líneas de tratamiento. Es importante recalcar que los fármacos de segunda línea Natalizumab, Alemtuzumab y Fingolimod tienen mayor eficacia que el Interferón beta y Acetato de glatiámero sin embargo no se utilizan como tratamiento de primera línea debido a las complicaciones asociadas a su uso.

Tabla 6.

Efectos adversos presentes en el tratamiento de la EM.

Artículo	Fármacos	Efectos adversos descritos
1	Terflunomida	Lesión hepática
2	Natalizumab	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
3	Alemtuzumab	Orbitopatía severa
4	Interferón beta Dimetil fumarato Fingolimod Acetato de glatiramero Natalizumab Rituximab	Depresión
5	Cladribina	Caída del cabello, erupción cutánea, mucositis y prurito.
6	Fingolimod	Edema macular
7	Rituximab	Progresión de la discapacidad

8	Fingolimod	Carcinoma de células de Merkel
9	Alemtuzumab	Erupción cutánea, náuseas, cefalea
10	Fingolimod	Sintomatología cardíaca
11	Alemtuzumab	Disfunción tiroidea

Fuente: elaboración propia, 2024.

La tabla 6 hace referencia a los efectos adversos presentes de la población en estudio relacionados a la utilización de fármacos para tratar la EM. Los datos que se indican son el número de artículo, los fármacos en estudio y los efectos adversos descritos para cada uno de ellos, lo que responde al segundo y tercer objetivo de la investigación: “Describir los efectos adversos en los pacientes con esclerosis múltiple” y “Relacionar el tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple con sus efectos adversos”. Se identificaron 9 medicamentos utilizados para tratar la EM, de los que se documentaron 15 efectos secundarios en total.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN/EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Este apartado tiene como función interpretar los hallazgos encontrados en el análisis de los 12 artículos incluidos en la presente revisión sistemática, respondiendo la pregunta de investigación: ¿Cuál es la respuesta al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple y sus efectos adversos? De igual manera, se abarca cada uno de los objetivos planteados al inicio de la investigación, tanto general como específicos, basado en la información obtenida de las diferentes fuentes bibliográficas.

5.1.1 Respuesta al tratamiento de la EM

Identificar la respuesta al tratamiento de la EM es fundamental a la hora de prescribir el fármaco adecuado para cada paciente en base a sus requerimientos. Como se menciona en el marco teórico, el tratamiento para la EM se divide en tres: tratamiento del brote, modificador de la enfermedad y tratamiento sintomático. Las fuentes consultadas se enfocan principalmente en los efectos adversos del tratamiento modificador de la enfermedad, ya que la mayoría de estos cumplen con el objetivo terapéutico de reducción de brotes, disminución en la aparición de nuevas lesiones y retraso en el incremento de la discapacidad.

Con respecto a la información obtenida, se puede identificar que el Alemtuzumab es uno de los fármacos más eficaces en el tratamiento de la EMRR activa, sin embargo, se encuentra dentro de la segunda línea de tratamiento. Lo que este nos indica es que, la razón por la que el medicamento no pertenece a la primera línea de tratamiento es debido a que al ser utilizado, el sistema inmune puede llegar a producir anticuerpos dirigidos contra tejidos y órganos del propio organismo, causando enfermedades autoinmunes tales como púrpuras trombocitopénicas idiopáticas o enfermedad de Graves y es por este motivo que la evidencia menciona que lo ideal

es haber obtenido un ciclo completo con al menos otro tratamiento modificador de la enfermedad antes de prescribirlo.

El Interferón beta es un tratamiento de primera línea para la EMRR. Hay dos tipos de interferón beta: beta 1-a y beta 1-b, pero basada en la información recolectada se puede resaltar que “escoger un interferón sobre otro no tiene relevancia en la actualidad ya que ambos cuentan con evidencia de reducción de la discapacidad sostenida a los dos años de aplicación, de forma leve a moderada y disminución de la carga de lesiones desmielinizantes encontradas en imágenes de RM”. (Valverde, J. Enero-junio 2023, p. 62).

El Dimetilfumarato es un fármaco aprobado para el tratamiento de la EMRR que representa una alternativa oral con una eficacia similar a los tratamientos de primera línea disponibles en la actualidad. Como ventaja frente a otras opciones terapéuticas cuenta con que no se necesita haber probado la respuesta a otros fármacos modificadores de la enfermedad antes de ser prescrito y su vía de administración oral, sin embargo, influye negativamente que requiera una vigilancia estrecha dado el riesgo de linfopenia.

La respuesta terapéutica del Fingolimod indica que corresponde a la segunda línea de tratamiento y se evidencia reducción de brotes, disminución en la aparición de nuevas lesiones y en la progresión de la discapacidad. Si bien su efectividad es bastante elevada, pertenece a un segundo nivel dada la cantidad de efectos adversos descritos en la literatura posterior al inicio del tratamiento.

El Natalizumab es efectivo como tratamiento de segunda línea en la reducción de la actividad clínica y radiológica en pacientes con EMRR, sin embargo, puede presentar graves efectos adversos como LMP y depresión, por lo que no se puede considerar como primera opción terapéutica.

En base a la información consultada en el artículo 1, la Teriflunomida es un medicamento aprobado e indicado para el tratamiento de la EMRR que tiene como ventajas la vía de administración oral, su evidencia de beneficio en brotes parecidos a los medicamentos de primera línea y también su mejoría en la progresión de la discapacidad. La principal desventaja descrita fue la incidencia de lesión hepática clínicamente significativa debida principalmente al aumento marcado de ALT que conlleva el uso del medicamento como tal.

Con respecto al acetato de glatiramer, es un fármaco de primera línea indicado en el tratamiento de la EMRR, que actúa tanto en la reducción de brotes como en la progresión de la discapacidad. Sin embargo, aunque cuenta con una elevada eficacia similar al Interferón beta utilizado en primera línea, tiene como inconveniente requerir aplicación inyectable subcutánea diaria.

Las bases de datos mencionan que la Cladribina está indicada como inmunosupresor oral para el tratamiento de pacientes con EMRR activa. Se obtiene que presenta como ventaja su vía de administración, así como su reducción significativa en la tasa de brotes, progresión de la discapacidad y actividad inflamatoria. Como desventaja posee su aumento en la incidencia de neoplasias e infecciones oportunistas.

El Rituximab tiene evidencia científica que demuestra su efectividad reduciendo la incidencia de brotes y evitando la aparición de lesiones nuevas, sin embargo aún no está aprobado como tratamiento de la EM ya que carece de un estudio en fase III y posterior seguimiento a largo plazo.

5.1.2 Relación del tratamiento con los efectos adversos descritos

Los fármacos modificadores de la enfermedad son altamente efectivos como tratamiento para la EM, sin embargo, sus efectos adversos pueden llegar a ser graves e incluso mortales. Es común que los pacientes que utilizan Terflunomida presenten hepatotoxicidad posterior a su inicio. Esto se debe principalmente al aumento de la enzima ALT, en el caso específico que se presenta en el artículo N. 1, 33,7 veces sobre el límite superior, llevando a una lesión hepática inducida por el medicamento por lo que es importante monitorizar los parámetros de función hepática durante el tratamiento.

En el caso de Natalizumab, el riesgo de desarrollar LMP, caracterizada por áreas multifocales de desmielinización a lo largo del SNC va en aumento, por lo que es vital detectar los síntomas lo antes posible y suspender o cambiar el medicamento en caso de ser necesario. Se describe que hay 3 factores de riesgo que predisponen la aparición de LMP tras el uso de Natalizumab:

1. Tiempo de exposición al tratamiento, ya que la incidencia aumenta a partir de los dos años de ser utilizado.
2. Presencia de anticuerpos contra el virus Jacob-Creutzfeldt (VJC) , lo que quiere decir que la infección está latente en riñones, encéfalo y sistema linfático y el uso del fármaco la puede volver a activar.
3. Uso previo de inmunosupresores. Se documenta en este caso que ninguno de los 34 participantes había usado inmunosupresores antes por lo que los resultados son basados específicamente en el tiempo de exposición y la presencia de anticuerpos VJC.

El uso de Alemtuzumab se asocia con el desarrollo de la enfermedad de Graves, lo que puede llegar a producir una orbitopatía grave inducida por el fármaco. En las bases de datos consultadas se describe que la causa de esta disfunción tiroidea se debe principalmente al riesgo de autoinmunidad por formación de anticuerpos que conlleva el uso del medicamento. Otros efectos adversos sobre el fármaco conllevan la presencia de rash cutáneo que parece estar relacionado con la liberación de prostaglandinas. Dentro de los fármacos que pueden causar depresión se puede encontrar Dimetilfumarato, Fingolimod, Interferón beta, Natalizumab, y Acetato de glatamero. Basado en los datos recolectados, se puede decir que el Interferón beta es el fármaco que más produce depresión como efecto adverso asociado y que pacientes en tratamiento con diferentes opciones terapéuticas tales como Rituximab tienen un menor riesgo de presentar el diagnóstico, así como el uso de antidepresivos. La etiología de la depresión en la EM es multifactorial y se menciona que puede incluir componentes psicológicos acompañados de denominadores biológicos para ambas afecciones tales como elementos de la neuroinflamación.

El Fingolimod conlleva como posible efecto adverso el edema macular, documentándose en el artículo 6 una tendencia que muestra que la frecuencia se relacionara con la dosis utilizada dado que fueron los sujetos en lo que se utilizó dosis más altas de lo usual, de 2,5 y 5mg respectivamente, los que presentaron esta repercusión.

El uso de Fingolimod también se relaciona con la aparición de carcinoma de células de Merkel, un tumor poco frecuente pero agresivo, debido a la inmunosupresión secundaria al fármaco, con mayor probabilidad al presentar factores de riesgo tales como ser varones caucásicos, de edad avanzada y marcada exposición solar. Otro de los posibles efectos adversos es la sintomatología

cardíaca debida a la bradicardia y aumento de la presión arterial que produce, efectos que en muchos de los casos se da de manera asintomática.

La Cladribina es un antineoplásico y un potente inmunosupresor que puede provocar reacciones adversas tóxicas de importancia considerable, como inmunosupresión prolongada, razón por la cual se puede atribuir el riesgo de infecciones oportunistas y de desarrollo de segundas neoplasias. Se describe en los artículos consultados erupción cutánea como efecto adverso la cual se debe principalmente a su vía de administración y liberación de prostaglandinas.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Los efectos adversos inducidos por medicamentos son un problema relevante en la práctica clínica, ya que representan una causa frecuente de interrupción del tratamiento. Los siguientes aspectos se concluyen gracias a la respuesta de cada uno de los objetivos planteados en la investigación:

- Se concluye que los fármacos moduladores de la enfermedad tienen una adecuada respuesta al tratamiento con elevado nivel de evidencia en general, sin embargo, se clasifica su línea de tratamiento según la cantidad y gravedad de efectos adversos que presenta cada fármaco.
- Se concluye que en el caso del Interferón beta, elegir un tipo sobre otro no tiene relevancia científica en la actualidad por lo que su elección hoy en día se basa más en el costo y disponibilidad del fármaco.
- Se puede concluir que el principal factor de riesgo para desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva inducido por Natalizumab es la presencia de anticuerpos contra el virus Jacob-Creutzfeldt dada su frecuencia de aparición en sujetos sin comorbilidades previas tras el inicio de su uso.
- Dentro del aspecto de la depresión tomando en cuenta la información obtenida, el Interferón beta fue el fármaco que más produjo este efecto adverso mientras que el Rituximab fue el que tuvo menor riesgo de desarrollarlo y menor cantidad en el uso de antidepresivos.
- Se concluye que la aparición del edema macular tras el uso de Fingolimod se debe más a la dosis de administración que al medicamento como tal, ya que sólo estuvo presente al utilizar dosis altas.

- Se concluye que la aparición de neoplasias tras la utilización de terapias con Fingolimod y Cladribina se debe principalmente a la inmunosupresión que producen los fármacos como tal, aunque también influyen los diferentes factores de riesgo descritos.
- Se concluye que la hepatotoxicidad posterior al uso de Teriflunomida se debe principalmente al aumento de la enzima ALT por encima de su límite superior y que por esta razón es vital monitorear la función hepática constantemente tras el inicio del fármaco.

6.2 RECOMENDACIONES

Las recomendaciones se establecen como base para futuras investigaciones tomando en cuenta las limitaciones y carencias de información para poder afirmar o denegar el problema de investigación planteado. Se pueden mencionar las siguientes:

- Se recomienda continuar con la investigación mediante ensayos clínicos para obtener una respuesta al tratamiento que sea confiable a lo largo de los años, así como actualizar el conocimiento sobre los aspectos de seguridad del tratamiento de EM y la planificación de las estrategias de monitoreo.
- Implementación de más estudios enfocados específicamente en los efectos adversos producto de medicamentos modificadores de la enfermedad y no únicamente en base a su efectividad.
- Contemplarse la extensión del tiempo de antigüedad de los estudios en los que se presentan los efectos adversos posterior al inicio del tratamiento en personas sin manifestaciones previas, para así contar con datos y estudios objetivos que permitan garantizar la relación causa-efecto de este.
- Tomar en cuenta el riesgo-beneficio para cada paciente de manera individualizada.
- Seguimiento constante en busca de efectos adversos no identificados que puedan comprometer la calidad de vida de los pacientes.
- Informar al paciente tanto de las ventajas del tratamiento en el control de brotes y síntomas y progresión de la enfermedad, así como de sus posibles manifestaciones negativas.

- En centros de atención primaria, utilizar diferentes medios audiovisuales para concientizar a la población sobre la importancia de la atención temprana en caso de presentar signos y síntomas relacionados a la patología.
- Se recomienda la implementación de actualizaciones periódicas a los profesionales de la salud a nivel de Ebais, clínicas y centros hospitalarios sobre los efectos adversos relacionados al tratamiento de la EM.

BIBLIOGRAFÍA

- Arteaga et al. (2020), *Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple*. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica Volumen 39 , número 2. https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_2_2020/1_trataiento_sintomatol%C3%B3gico.pdf
- Bravo et al. (2019). *Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género*. Scielo. <https://www.scielosp.org/article/gs/2019.v33n2/177-184/es/>
- Bravo et al. (2020). *Esclerosis múltiple: reacciones adversas a medicamentos en pacientes bajo ley 20850, Hospital Regional de Talca*. https://www.revmedmaule.cl/wp-content/uploads/2021/02/Vol136_N2_CAPITULO2.pdf
- Cárdenas et al. (2020). *Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple*. Revista de neurología. <https://neurologia.com/articulo/2020095>
- Croteau et al. (2020) *Tumefactive multiple sclerosis in association with fingolimod initiation and discontinuation*. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520938354>
- Cuevas, C. (Enero-marzo 2017). *Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales*. Scielo. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100076
- Custodio et al. (2018). *Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple*. Scielo. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832018000400012

- Dolores et al. (2021). *Evaluación de la calidad de vida en Esclerosis Múltiple a través del MSQOL-54 y su relación con la salud de la persona*. Scielo. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412021000400217
- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (2019). *¿Cuáles son las partes del sistema nervioso?* NIH. <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/neuro/informacion/partes>
- Fernández et al. (2014) *Natalizumab y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: adecuación a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad de España*. <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/163/148>
- Ferreira et al. (2021). *Hepatotoxicity associated with the use of teriflunomide in a patient with multiple sclerosis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8701948/>
- Lambea et al (2021). SciELO. *Carcinoma De Células De Merkel En Paciente Con Esclerosis Múltiple En Tratamiento Con Fingolimod*. http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812021000100197&lang=en
- Levin, M (2023). *Esclerosis múltiple (EM)*. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neurológicos/trastornos-desmielinizantes/esclerosis-múltiple-em>
- Longinetti et al. (2022). *Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961249/>

- Lonhe et al. (2019) *Macular oedema and changes in macular thickness in multiple sclerosis patients treated with fingolimod*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13381>
- Naegelin et al. (2019). *Association of Rituximab Treatment With Disability Progression Among Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439730/>
- National Multiple Sclerosis Society (2023). *Tipos de esclerosis múltiple*. <https://www.nationalmssociety.org/es/que-es-esclerosis-multiple/tipos-de-esclerosis-multiple>
- Organización Mundial de la Salud (2023). *Esclerosis múltiple*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis>
- Padrones, C. (2022) *Revisión bibliográfica: efectos de la Vitamina D en la esclerosis múltiple*. Universidad de Valladolid, Repositorio documental. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/54219>
- Real Academia Española (2023) *Esclerosis*. <https://dle.rae.es/esclerosis?m=form>
- Real Academia Española (2023) *Prevalencia*. <https://dle.rae.es/prevalencia>
- Rodríguez et al. (2023) *Alemtuzumab induces severe orbitopathy in relapsing–remitting multiple sclerosis*. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-023-11995-6>
- Rofles et al. (2021). *Skin Reactions in Patients With Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Treatment*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8042777/>

Sánchez et al. (2014). *Fingolimod. Incidencia de reacciones adversas en una unidad de esclerosis múltiple.*

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2013524614000270>

Sedeño et al. (2020). *Nutrientes y alimentos en la esclerosis múltiple.* Scielo.

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222020000100060

Tofan et al (2019). *Disfunción tiroidea inducida por alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple.* <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7698103>

Valverde et al. (2015). *GUIA NACIONAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE Avalada por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas.*

<https://www.neuroeje.com/articulos/114.pdf>

Valverde, J. (Enero-junio 2013). *Evidencia actual en el tratamiento de la esclerosis múltiple.*

Neuro eje <https://www.neuroeje.com/articulos/97.pdf>

Vásquez et al. (2017). *Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017.* Elsevier

<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-perfil-demografico-clinico-esclerosis-multiple-S1853002821000070>

ABREVIATURAS

EM = esclerosis múltiple

SNC = sistema nervioso central

SNP = sistema nervioso periférico

EMRR = esclerosis múltiple recurrente-remitente

EMPP = esclerosis múltiple primaria progresiva

EMSC = esclerosis múltiple secundaria progresiva

LMP = leucoencefalopatía multifocal progresiva

VJC = virus John Cunningham

ALT = alanina aminotransferasa

AST = aspartato aminotransferasa

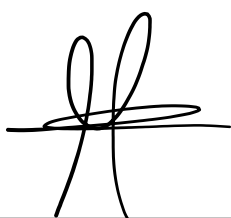
IU = unidad internacional

mg = miligramo

mg/kg = miligramos por kilo

DECLARACIÓN JURADA

Yo Marianella Sánchez Cova, cédula de identidad número 117780464, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado "TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SUS EFECTOS ADVERSOS, 2023" es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: "Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original". Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 9 de julio de 2024.



Marianella Sánchez Cova
1-1778-0464

CARTAS DE APROBACIÓN

CARTA DEL TUTOR

San José, 9 de julio del 2024

Señores
Servicios estudiantiles
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante **MARIANELLA SÁNCHEZ COVA**, cédula de identidad número 1177804664, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "**TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SUS EFECTOS ADVERSOS, 2023**" cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	10%
C)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	28%
D)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	18%
E)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	19%
	TOTAL		85%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura.

Atentamente,

JOSHUA
SANTANA
SEGURA (FIRMA)

Firmado digitalmente
por JOSHUA SANTANA
SEGURA (FIRMA)
Fecha: 2024.07.09
06:58:43 -06'00'

Dr. Joshua Santana Segura
Cod. 16080
115870832

CARTA DEL LECTOR

San José, 1 de octubre 2019.

Carrera de Medicina
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante **Marianela Sánchez Cova**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SUS EFECTOS ADVERSOS, 2023”**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina.

En mi calidad de lectora, he verificado que se han hecho correcciones indicadas durante el proceso de lectoría y he evaluado aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones. En el proceso con el filólogo se debe de corregir aspectos de redacción.

Por consiguiente, se avala el traslado al proceso de lectura al filólogo(a).

Atentamente,

**MARCELA
SUBIROS**

ROJAS (FIRMA)

Firmado digitalmente
por MARCELA SUBIROS
ROJAS (FIRMA)

Fecha: 2024.09.13
07:33:28 -06'00'

Dra. Marcela Subirós Rojas
Cod 13036

CARTA DE AUTORIZACIÓN

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT)

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN

San José, 1 de octubre de 2024

Señores:

Universidad Hispanoamericana

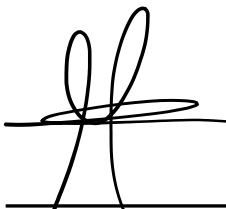
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito Marianella Sánchez Cova, con número de identificación 1-1778-0464, autor del trabajo de graduación titulado “*TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SUS EFECTOS ADVERSOS, 2023*” presentado y aprobado en el año 2024 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía; sí autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



Marianella Sánchez Cova

1-1778-0464

ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.

b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana

c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.