



Orientaciones 2016

Manejo Clínico para el Tratamiento de Segunda Línea Para La Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGÉ y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones Para el Manejo Clínico para el tratamiento de segunda línea para la esclerosis múltiple remitente recurrente

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

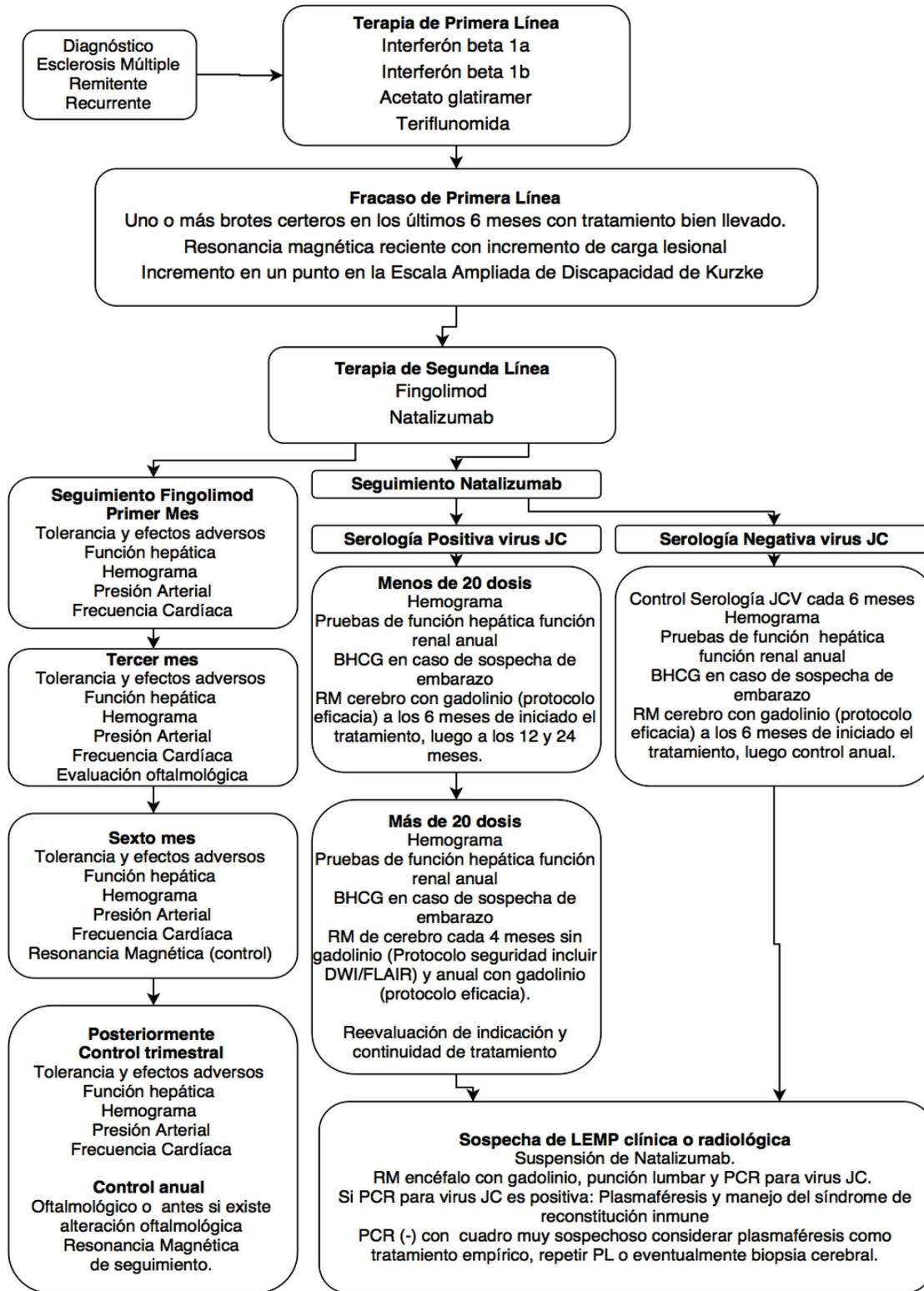
ABREVIATURAS

EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
LEMP	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
VEB	Virus de Epstein-Barr
EDSS	Expanded Disability Status Scale

ÍNDICE

Algoritmo de manejo clínico para el tratamiento de segunda línea para la esclerosis múltiple remitente recurrente.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo General.....	7
2.2. Objetivos Específicos	8
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	8
4. TRATAMIENTO	9
4.1. Tratamiento Modificador Del Curso De La Enfermedad.....	9
5. SEGUIMIENTO	18
6. METODOLOGÍA.....	20
7. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	21
7.1. Grupo Elaborador.....	21
7.2. Grupo Revisor.....	22
7.3. Declaración de Conflictos de Interés.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

Algoritmo de manejo clínico para el tratamiento de segunda línea para la esclerosis múltiple remitente recurrente



1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM), corresponde a una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que se manifiesta con variada sintomatología deficitaria según el territorio anatómico afectado.

La EM presenta agregación familiar de base genética (antígenos de histocompatibilidad entre otros), cuyo pronóstico resulta similar al de los casos esporádicos (1). Estudios realizados en poblaciones de migrantes, ha evidenciado relación entre factores ambientales de exposición temprana en la vida y el riesgo de desarrollar EM (2,3). Uno de los factores más estudiados corresponde a la latitud geográfica, que incluye exposición a radiación solar y disponibilidad de vitamina D. Sin embargo, estas asociaciones podrían encontrarse confundidas por variables dietéticas (2,3). El tabaquismo ha sido reportado como otro factor de riesgo (3). Así también, entre los factores ambientales, la infección por virus de Epstein-Barr (VEB) ha sido ampliamente estudiado y vinculado al riesgo de EM (4).

La EM suele presentarse en cerca del 80% de los casos a través de episodios recurrentes y remitentes (5) los cuales con el tiempo podrán evolucionar a una forma progresiva y persistente (EM- secundariamente progresiva). Un 10 a 15% de los casos, evidencia un cuadro sin remisiones desde su inicio (EM-primariamente progresiva) (5).

La EM, se tiende a presentar más en mujeres que hombres en una relación de 2:1, sin embargo esta razón podría variar geográfica y temporalmente (3). La edad media de presentación de la EM corresponde a los 24 años, pudiéndose presentar un primer episodio desde la infancia hasta los 60 años (3).

El promedio de prevalencia de EM en el mundo es de 30 por 100.000, describiéndose las mayores prevalencias en Europa (80 por 100.000), seguido del este del mediterráneo (14,9 por 100.000), América (8,3 por 100.000), pacífico oeste (5 por 100.000), sudeste asiático (2,8 por 100.000) y África (0,3 por 100.000). Los países con mayor prevalencia estimada son Hungría (176 por

100.000), Eslovenia (150 por 100.000), Alemania (149 por 100.000), Estados Unidos (135 por 100.000), entre otros(6).

La incidencia en Chile se calcula 0,9 (0,75-1,05) casos por 100.000 habitantes. Se espera para la población chilena alrededor de 179 casos por año (7). La prevalencia se calcula alrededor de 14 por 100.000 habitantes con cifras aproximadas de 2400 casos en Chile (8).

El 1 julio del 2010, se incorporó bajo modalidad Garantía Explícita en Salud la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), garantizando en su tratamiento fármacos inmunomoduladores de primera línea, Interferones intramusculares, subcutáneos y el Acetato de Glatiramer.

Dada la complejidad de la enfermedad existe la necesidad de contar con fármacos de segunda línea, para aquellas personas que fallan a la terapia inmunomoduladora de primera línea, que según descripciones internacionales y locales ocurre entre el 30 a 40% de los casos.

La utilización de múltiples terapias inmunomoduladoras en la actualidad, ha llevado a considerar que el tratamiento de segunda línea con Fingolimod y Natalizumab, en personas con EMRR refractaria es el más adecuado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico farmacológico en el tratamiento de segunda línea con Fingolimod o Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente recurrente con falla a tratamiento con fármacos inmunomoduladores tales como el Interferón beta, Acetato de Glatiramer, Dimetilfumarato y Teriflunomida.

2.2. Objetivos Específicos

- Entregar orientaciones para el tratamiento de segunda línea con Fingolimod o Natalizumab, para la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con falla al tratamiento de primera línea.
- Entregar orientaciones para el seguimiento de las personas con tratamiento de segunda línea con Fingolimod o Natalizumab para la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente con falla al tratamiento de primera línea.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes, directamente a cargo de los pacientes, sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. TRATAMIENTO

4.1. Tratamiento Modificador Del Curso De La Enfermedad

Dentro del tratamiento modificador de la enfermedad existen distintas aproximaciones, dentro de las más usadas se divide a las terapias en fármacos de primera línea y segunda línea según parámetros que incluyen efectividad y seguridad, entre otros.

Los medicamentos de primera línea disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple recurrente remitente son:

- Interferón beta 1a (Avonex 30 µg/semanal im, Rebif 22 ó 44 mg/día sc)
- Interferón beta 1b (Betaferón 250 µg 3 veces por semana sc)
- Acetato glatiramer (Copaxone 40 mg/días)
- Teriflunomida (Aubagio 14 mg al día vía oral)

Los medicamentos de segunda línea disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple remitente recurrente con falla a tratamiento habitual de primera línea y que están garantizados para la Ley 20.850 son:

- Fingolimod (0,5 mg al día vía oral)
- Natalizumab (300 mg cada 6 semanas intravenoso)

Además de estos se encuentran disponibles la Azatioprina y el Alemtuzumab.

Por otra parte los medicamentos que aún no han definido la línea de acción a la cual pertenecen, que están disponibles en Chile para el uso en esclerosis múltiple son:

- Dimetilfumarato (Tecfidera 240 mg cada 12 horas vía oral)

Fingolimod

El Fingolimod se desarrolló por una derivación química de un metabolito fúngico, llamada miriocina. Es un análogo de la esfingosina que produce retención rápida y selectiva de linfocitos dentro de los ganglios linfáticos, produciendo consecuentemente una menor invasión de linfocitos autorreactivos al sistema nervioso central. El Fingolimod se administra de manera oral y presenta una alta biodisponibilidad. Su vida media es de 7 días y tarda en eliminarse del organismo 45 días aproximadamente, una vez suspendido el tratamiento (9).

En personas con esclerosis múltiple que han fallado al tratamiento primario, se sugiere usar Fingolimod 0,5 mg en comparación a no hacer nada (10). Sus consideraciones de uso son de una cápsula al día, que se puede ingerir con o sin alimentos.

El Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) cuando se cumplan dos de las siguientes tres condiciones:

- a) Ocurrencia de 1 ó más brotes certeros en los últimos 6 meses bajo tratamiento de primera línea bien realizado (excluir pseudobrotes, brotes dudosos o exacerbaciones de síntomas previos).
- b) Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según los antecedentes clínicos de cada caso y de acuerdo a la disponibilidad local, con incremento de carga lesional T2 ó T1 captantes de Gadolinio. No obstante para la farmacovigilancia es necesario contar con un examen basal el que puede ser considerado como válido entre 3 meses antes y 6 meses después de iniciado el tratamiento.
- c) Incremento de la discapacidad en un punto durante los últimos 6 meses medida está por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke.

También estará indicado en presencia de problemas graves de tolerancia o seguridad ante el uso de fármacos inmunomoduladores de primera línea.

En las siguientes situaciones es necesaria la evaluación previa de cardiología para decidir la inclusión de un paciente en tratamiento con Fingolimod:

- Personas portadores de bradiarritmias: Bloqueo aurículo ventricular (BAV), segundo o tercer grado, historia de bradicardia sintomática, enfermedad del nodo sinusal.
- QT prolongado (mayor de 470 mseg en mujeres y 450 mseg en hombres).
- Apnea del sueño severa (definido por índice apnea/hipopnea mayor a 30/hora).
- Cardiopatías: cardiopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva (según criterios de Framingham). Antecedentes de paro cardiorrespiratorio.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Síncopes recurrentes.
- Uso de betabloqueadores o fármacos bradicardizantes (ej.: Verapamil, Diltiazem, Ivabradina, Digoxina).

Se han publicado varios casos clínicos de otras reacciones adversas en personas tratadas con Fingolimod, tales como encefalitis focal hemorrágica y vasoespasmo crítico en la arteria radial. Asimismo, se han reportado casos de infección primaria por el virus varicela zoster en personas sin historia de infección pasada ni de vacunación previa, lo cual hace recomendable comprobar el estado inmune de la persona previo al inicio del tratamiento con este medicamento. Además, al inicio del tratamiento el Fingolimod puede producir bradicardia y alteraciones en la conducción auriculoventricular. Con la administración continuada, la frecuencia cardiaca vuelve a la normalidad al cabo de 1 mes de tratamiento (11).

La guía de práctica clínica (GPC) de Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente 2014 recomienda que antes de administrar la primera dosis de Fingolimod, se debe realizar un electrocardiograma basal y monitorizar la presión arterial y frecuencia cardíaca horaria por 6 horas y posteriormente realizar un electrocardiograma al finalizar el periodo de observación de 6 horas. Si la persona no presenta síntomas de alteración de la frecuencia cardíaca durante la monitorización se puede dar de alta, de lo contrario se debe prolongar el tiempo de monitorización (10).

Otros requisitos para el inicio de tratamiento son:

- Hemograma completo con recuento linfocitario y pruebas de función hepática.
- Test de Elisa para VIH.
- En mujeres en edad fértil se requiere uso de método anticonceptivo fiable, con examen β HCG negativo.
- Evaluación oftalmológica clínica. En ella dicho especialista definirá según la situación clínica (uveítis previa o Diabetes Mellitus con complicación oftálmica) la necesidad de estudio con campimetría visual y tomografía de coherencia óptica.
- Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según antecedentes clínicos de cada caso, para decidir la conducta, y de acuerdo a disponibilidad local.
- Pruebas hepáticas
- Considerar vacunar a paciente para varicela zoster antes de inicio de tratamiento
- Anticuerpos para varicela
- Consentimiento informado.

Dentro de los estándares mínimos para su uso, se deben considerar ciertos requisitos a los hospitales para la administración de Fingolimod, los cuales son la posibilidad de realizar monitorización cardíaca (electrocardiograma, frecuencia cardíaca y presión arterial) de manera horaria durante al menos 6 horas con posibilidad de acceso a equipo de emergencia (código azul) y cama disponible en caso de presentar bradicardia sintomática.

Criterios de Exclusión para Tratamiento con Fingolimod

- Uso concomitante con antiarrítmicos de clase Ia (ej.: Quinidina, Procainamida) y clase III (ej.: Amiodarona, Sotalol).
- Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
- Personas con riesgo elevado de infecciones oportunistas, estos incluyen personas inmunocomprometidos considerándose aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o quienes están inmunocomprometidos por tratamientos previos.
- Personas con infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Personas portadores de procesos cancerígenos activos conocidos, excepto para pacientes con carcinoma cutáneo de células basales.
- Personas portadores de alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes
- Embarazo, Intención de embarazo o lactancia
- Personas menores de 18 años y mayores de 65 años (se desconoce seguridad en estos grupos etarios).

- Antecedente de enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica menor a 3 meses debido a los potenciales cambios hemodinámicos asociados al uso del fármaco.

Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la integrina $\alpha 4\beta 1$ expresada en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, impidiendo su adhesión al endotelio y la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica y la subsiguiente actividad inflamatoria en el sistema nervioso central (12). Su eficacia está altamente demostrada y se encuentra aprobada para tratamiento de la esclerosis múltiple por la FDA desde el año 2004 (13).

En personas con EMRR refractaria a tratamiento de primera línea, se sugiere utilizar Natalizumab como fármaco de segunda línea (10). La dosis indicada es de 300 mg cada 4 semanas (1 ampolla de 300 mg en 15 ml, diluido en 100 cc de solución fisiológica)

El Natalizumab está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) cuando se cumplan dos de las siguientes tres condiciones:

- a) Ocurrencia de 1 o más brotes certeros en los últimos 6 meses bajo tratamiento de 1ra línea bien realizado (excluir pseudobrotes, brotes dudosos o exacerbaciones de síntomas previos).
- b) Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según los antecedentes clínicos de cada caso y de acuerdo a la disponibilidad local, con incremento de carga lesional T2 ó T1 captantes de Gadolinio. No obstante para la farmacovigilancia es necesario contar con un examen basal el que puede ser considerado como válido entre 3 meses antes y 6 meses después de iniciado el tratamiento.

- c) Incremento de la discapacidad en un punto durante los últimos 6 meses medida está por la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke.

También estará indicado en presencia de problemas graves de tolerancia o seguridad ante el uso de fármacos inmunomoduladores de primera línea.

Los requisitos previos al inicio del tratamiento con Natalizumab son:

1. Test de Elisa para VIH, serología e índice Virus JC.
2. En mujeres en edad fértil se requiere uso de método anticonceptivo fiable con examen de β HCG negativo.
3. Resonancia magnética (RM) reciente (hasta 12 meses), según antecedentes clínicos de cada caso, para decidir la conducta, y de acuerdo a disponibilidad local.
4. Consentimiento informado, el que debe incluir explícitamente conocimiento del riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP) y aceptación de éste.

Para la administración de Natalizumab cada 4 semanas, antes de cada infusión se recomienda realizar:

- Evaluación clínica, examen general y neurológico (orientado principalmente en: tolerancia de infusión previa, cuadros infecciosos presencia de nuevos episodios neurológicos sospechosos de brote o manifestación de LEMP)
- Examen β HCG en casos sospecha embarazo
- Exámenes generales (creatinina, hemograma, perfil bioquímico) semestrales.

Criterios de Exclusión para Tratamiento con Natalizumab (cualquiera de ellas es excluyente)

- Formas progresivas de la enfermedad
- Formas “benignas” de la enfermedad: Aquellas con al menos 10 años de evolución y puntuaciones de EDSS bajo 2,0 en los periodos interbrote.
- Comorbilidades crónicas o intercurrentes que pudiesen afectar el correcto cumplimiento del tratamiento y su seguimiento, o que redujera sustancialmente su esperanza de vida; u otra enfermedad crónica grave.
- Hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP): diagnosticada, sospecha o antecedente de ésta.
- Inmunosupresión: En pacientes que tienen antecedentes de tratamiento inmunosupresor esperar al menos 6 meses desde la suspensión de éste.
- Uso concomitante con Interferones o Acetato de Glatiramer.
- Diagnóstico de neoplasia, a excepción de Cáncer Cutáneo Basocelular, en control dermatológico.
- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años
- Embarazo, Intención de embarazo o lactancia

Los estándares mínimos para la administración de Natalizumab son:

- 1) Acceso diario a evaluación neurológica en el centro donde se va a realizar la administración del fármaco.

- 2) Fármaco de uso exclusivamente hospitalario; el centro debe disponer de camas para su administración regular cada 4 semanas, o en su defecto una unidad del tipo "centro de enfermería ambulatoria" en dependencias del hospital que permita la correcta y regular administración vigilada.
- 3) Disponibilidad de camas para hospitalización en servicio de neurología, medicina interna o unidad de paciente crítico para estudio y manejo de eventuales complicaciones.
- 4) En caso de LEMP el centro debe tener la posibilidad de realizar plasmaféresis (centro de derivación).
- 5) Acceso expedito a realización de RM cerebral para confirmación o descarte de LEMP

5. SEGUIMIENTO

FINGOLIMOD

Para el seguimiento de las personas con EMRR con tratamiento con Fingolimod, se sugiere el siguiente esquema:

1) Primer mes:

- Observación de tolerancia y aparición de efectos adversos
- Pruebas de función hepática
- Hemograma
- Control de Presión Arterial y frecuencia cardiaca.

2) Tercer mes:

- Observación de tolerancia y aparición de efectos adversos
- Pruebas de función hepática
- Hemograma
- Control de Presión Arterial y frecuencia cardiaca.
- Evaluación oftalmológica para definir necesidad de campo visual y tomografía de coherencia óptica para descartar edema macular.

3) Sexto mes:

- Observación de tolerancia y aparición de efectos adversos
- Pruebas de función hepática
- Hemograma
- Control de Presión Arterial
- Resonancia Magnética (control)

4) Posteriormente:

- Control cada 3 meses con hemograma, pruebas de función hepática, presión arterial y frecuencia cardiaca.
- Control anual oftalmológico o antes si existe alteración oftalmológica.
- RM anual de seguimiento.

NATALIZUMAB

Se debe realizar vigilancia y continuidad del tratamiento de EMRR con Natalizumab en las siguientes condiciones:

- 1) Persona con serología negativa para virus JC.
 - Control Serología JCV cada 6 meses
 - Hemograma, Pruebas de función hepática, función renal anual
 - Examen β HCG en caso de sospecha de embarazo
 - RM cerebro con gadolinio (protocolo eficacia) a los 6 meses de iniciado el tratamiento, luego control anual.
- 2) Persona con serología positiva para virus JC con menos de 20 dosis.
 - Hemograma, Pruebas de función hepática, función renal anual
 - Examen β HCG en caso de sospecha de embarazo
 - RM cerebro con gadolinio (protocolo eficacia) a los 6 meses de iniciado el tratamiento, luego a los 12 y 24 meses.
- 3) Persona con serología positiva para virus JC con más de 20 dosis.
 - Hemograma, p hepáticas, función renal anual
 - Examen β HCG en caso de sospecha de embarazo
 - RM de cerebro cada 4 meses sin gadolinio (Protocolo seguridad incluir DWI/FLAIR) y anual con gadolinio (protocolo eficacia).
- 4) Reevaluación de indicación y continuidad del tratamiento con Natalizumab anualmente en reunión de comité de expertos clínicos del prestador aprobado para las personas con > 20 dosis de tratamiento y serología JCV positiva. Valoración riesgo/beneficio y renovación del consentimiento por parte de la persona en tratamiento.
- 5) Ante sospecha de LEMP clínica o radiológica se debe realizar:
 - Suspensión de Natalizumab.

- RM encéfalo con gadolinio, punción lumbar y PCR para virus JC.
- Si PCR para virus JC es positiva: Plasmaféresis y manejo del síndrome de reconstitución inmune.
- En casos donde PCR es negativa pero cuadro muy sospechoso considerar plasmaféresis como tratamiento empírico, repetir Punción Lumbar o eventualmente puede ser necesaria la biopsia cerebral para certificar diagnóstico.

6. METODOLOGÍA

Descripción

Para la elaboración de esta orientación se utilizó como fuentes las Guías de Práctica Clínica de Esclerosis Múltiple del año 2010 y la actualización de esta del año 2014, correspondiente al Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente, además de referencias aportadas por los expertos revisores del documento.

7. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

7.1. Grupo Elaborador

Klga. Paloma Herrera Omega	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Dino Sepulveda Viveros	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá Torm	Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud

7.2. Grupo Revisor

Dr. Rodrigo Aracena C	Neurólogo Hospital Barros Luco Trudeau
Dra. Claudia Cárcamo R	Neuróloga Hospital Clínico de Red de Salud UC CHRISTUS
Dra. Ethel Ciampi	Neuróloga Hospital Sótero del Río Hospital Clínico de Red de Salud UC CHRISTUS
Dra. Violeta Díaz T	Neuróloga Hospital Clínico Universidad de Chile
Dra. María Cristina Miranda	Neuróloga Hospital Sótero del Río
Dr. Rodrigo Salinas	Neurólogo Hospital del Salvador

7.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la orientación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* marzo de 2000;123 Pt 3:641-9.
2. Williams R, Rigby AS, Airey M, Robinson M, Ford H. Multiple sclerosis: its epidemiological, genetic, and health care impact. *J Epidemiol Community Health.* Diciembre de 1995;49(6):563-9.
3. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* Marzo de 2008;7(3):268-77.
4. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* 1 de septiembre de 2015;5(9):n/a - n/a.
5. Rinker John R II, Anne H. Cross: Continuum Lifelong Learning. *Multiple Sclerosis. Neurol.* 2007;13(5):1-256.
6. WHO | Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008 [Internet]. [citado 7 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/mental_health/neurology/atlas_multiple_sclerosis_resources_2008/en/
7. Díaz V, Barahona J, Antinao J, Quezada R, Delgado I, Silva C, et al. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. *Acta Neurol Scand.* Enero de 2012;125(1):71-5.
8. Nogales J, Arriagada C. Esclerosis Múltiple: Una mirada Iberoamericana [Internet]. Segunda. New York: Demos Medical Pub; 2008 [citado 23 de noviembre de 2015]. 229-36 p. Recuperado a partir de: <http://www.axon.es/Axon/LibroFicha.asp?Libro=67340>
9. Fernández Liguori N, Seifer G, Villa AM, Garcea O. Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Neurol Argent.* Julio de 2012;4(3):144-51.

10. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente [Internet]. MINSAL; 2014 [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20TTo%20Esclerosis%20M%C3%BAltiple.pdf>
11. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.
12. Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*. Julio de 2011;26(6):357-68.
13. Food and Drug Administration. Tysabri (natalizumab) Injection: Full Prescribing Information [Internet]. FDA; 2013 [citado 17 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125104s813lbl.pdf