



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

TERAPIA CON ALEMTUZUMAB EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alemtuzumab therapy for Multiple Sclerosis

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN ENFERMERÍA
Junio 2018

Autor: Carolina Gómez González

Director: David González García

Facultad de Enfermería

Anexo II: AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

Agradecimientos:

*“ A David, por su entrega y dedicación,
por la confianza depositada, por haber sido apoyo y guía”*

*“A Lola, que me ha enseñado el lado
más humano del oficio”*

Índice

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVOS.....	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
5. DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOOS	9
6. CAPÍTULO I: ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECURRENTE	10-19
6.1 CONCEPTO.....	10
6.2 EPIDEMIOLOGÍA	10
6.3 ETIOLOGÍA.....	11
6.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA	12
6.5 FISIOPATOLOGÍA	14
6.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	15
6.7 FORMAS CLÍNICAS.....	16
6.8 DIAGNÓSTICO.....	18
7. CAPÍTULO II: TRATAMIENTO CON ALEMTUZUMAB.....	20-29
7.1 DEFINICIÓN	20
7.2 MECANISMO DE ACCIÓN	21
7.3 EFICACIA.....	21
7.4 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.....	24
7.5 CONTRAINDICACIONES	25
7.6 REACCIONES ADVERSAS.....	26
7.7 CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN PACIENTES TRATADOS CON ALEMTUZUMAB	28
8. CONCLUSIONES	30
9. BIBLIOGRAFÍA	31
10. ANEXOS	34

1. Resumen/Abstract

Resumen:

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa y desmielinizante que provoca una progresiva acumulación de discapacidad en los pacientes, convirtiéndose en la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas y la evolución difieren en cada paciente, haciendo necesario individualizar cada caso y sus respectivos cuidados. Se trata de una patología que todavía no tiene cura y cuyos tratamientos van orientados a ralentizar su progresión.

Uno de los fármacos más novedosos y eficaces según sus estudios, es el Alemtuzumab –Lemtrada®-. Consiste en un anticuerpo monoclonal específico que se une al antígeno CD52. Está indicado en la Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente en fase activa y es su efecto inmunomodulador, el responsable de reducir el número de brotes y por tanto de lesiones en el Sistema Nervioso Central; disminuyendo el aumento de discapacidad. La administración requiere un control de enfermería así como un seguimiento continuo del paciente. La labor de la enfermería no solo va orientada al aspecto físico de la patología, sino que interviene también en el aspecto emocional y social del paciente; con un objetivo claro, lograr una atención integral y personal en cada uno de los enfermos.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Alemtuzumab, enfermería

Abstract:

The Multiple Sclerosis is a neurodegenerative and demyelinating disease that induce a progressive accumulation of disability on the patients, becoming the main cause of traumatic disability in young adults. The clinical manifestations and the course of the disease are different on each patient, making it necessary to individualize each case and its respective cares. It is about an incurable disease whose treatments are aimed at slowing down its progression.

According to some studies, one of the most innovative and efficient drug is the Alemtuzumab –Lemtrada®-. This medicine is a specific monoclonal antibody that joins the antigen CD52. Alemtuzumab is indicated on the Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis on its active stage with an immunomodulator effect. Additionally is the responsible of reducing the number of bouts and therefore of injuries of the Central Nervous System; reducing the increase of the disability. The administration of the Alemtuzumab requires a nursing control as well as continuous patient monitoring. The task of nursing is not only focused on the physical aspect of the disease, but it also take action on the emotional and social side of the patient, achieving an all-round care on every patient.

Key words: Multiple sclerosis, Alemtuzumab, nursing

2. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, neurodegenerativa y de origen autoinmune que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC).⁽¹⁾ Se caracteriza por episodios - conocidos como brotes o crisis - de inflamación del SNC, que provoca desmielinización y una posterior cicatrización glial. Todo este proceso da como resultado un daño irreversible en axones y neuronas. Esta acumulación de daños neurológicos se traduce en un aumento progresivo de la discapacidad neurológica en los pacientes diagnosticados de EM.⁽²⁾

La media de edad de las personas afectadas es de entre 20 y 40 años, resultando la media de comienzo de la enfermedad –primeros signos y síntomas que conducen al diagnóstico- los 30 años. Además, la EM afecta de manera desigual a mujeres y hombres, siendo la proporción 2-3/1. La rápida acumulación de lesiones en el SNC, hace que suponga la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes.^(1,3)

La esclerosis múltiple afecta a 2.3 millones de personas en el mundo. En Europa, su prevalencia es de 600.000 habitantes y en España, de 47.000.⁽⁴⁾

Se trata de una patología que incluye una gran variedad de signos y síntomas, haciendo complejo y difícil su diagnóstico. Además, el curso de la misma no es igual en todos los pacientes, dando como resultado varias formas clínicas.⁽¹⁾ Por tanto, se diferencian cuatro tipos de EM atendiendo a su evolución: EM recurrente-remitente (EM RR / RR MS), EM primaria progresiva (EM PP / PP MS), EM secundaria progresiva (EM SP / SP MS) y EM progresiva recurrente (EM PR / PR MS).⁽⁵⁾

Entre el 80-90% de los pacientes presentan EM RR al inicio, progresando alrededor de un 50% a una EM SP con el paso del tiempo.⁽³⁾ El cuadro de la EM recurrente-remitente se caracteriza por brotes o crisis agudas –episodios de más de 24h. que cursan sin fiebre- de las funciones neurológicas que pueden durar días o semanas hasta su remisión total. Estos brotes desaparecen de forma espontánea con recuperación completa o incompleta de las zonas del SNC afectadas durante el episodio.⁽⁵⁾ Estos períodos sin brotes se denominan períodos inter-críticos.⁽¹⁾

El tratamiento de la esclerosis múltiple incluye tres vías de abordaje: sintomático (del brote agudo y sintomatología sin brote), rehabilitador y modificador de la enfermedad.⁽³⁾ La investigación de esta patología hace que sean muchas las mejoras en la calidad de vida de los pacientes, aunque por el momento no exista un tratamiento curativo. Son varios los fármacos que salen anualmente al mercado y que mejoran en eficacia a sus anteriores. Los últimos comercializados están basados en la terapia inmunomoduladora. El objetivo de estos nuevos fármacos es mejorar el pronóstico de la esclerosis, reduciendo el daño a nivel del SNC, ya que por el momento se desconoce su cura.⁽⁶⁾

Uno de estos innovadores fármacos es el alemtuzumab – comercialmente conocido como Lemtrada ®-. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno específico de superficie CD52. El alemtuzumab posee efectos inmunomoduladores a través de la depleción y síntesis de linfocitos (especialmente T y B). A pesar de que su mecanismo de acción no es conocido de forma precisa, se considera que este efecto inmunomodulador que produce es el responsable de ralentizar la progresión de la esclerosis múltiple –reduciendo el número de brotes y lesiones producidas en el Sistema Nervioso Central-.⁽⁶⁾

En agosto del año 2013 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueba como tratamiento intravenoso para la esclerosis múltiple remitente-recurrente activa (EMRR) el alemtuzumab.⁽⁷⁾ Hasta entonces únicamente estaba autorizado su uso para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B. En España, el Sistema Nacional de Salud (SNS) lo

comercializa el 2 de Marzo de 2015 – publicándose el Informe de Posicionamiento Terapéutico el 9 de Abril de 2015-.⁽⁶⁾

Es en este año cuando comienza a utilizarse en España. En Cantabria, son 560 personas las afectadas por la enfermedad. La primera administración del alemtuzumab tiene lugar en el año 2015 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Desde entonces, son 27 los pacientes que han recibido un primer ciclo de alemtuzumab en el HUMV.⁽⁷⁾

Previo a la administración de alemtuzumab, los pacientes deben cumplir una serie de cuidados y controles dirigidos por el enfermero de la consulta de EM. Una vez se considera que los resultados de los controles son favorables y tras la prescripción del neurólogo, se procede a la administración del fármaco. Esta, es supervisada por profesionales sanitarios, por lo que debe realizarse en un hospital. En el caso de Cantabria, su ubicación es el HUMV. Son los enfermeros quienes, bajo protocolo estandarizado, llevan a cabo la administración del alemtuzumab.

Ante cualquier complicación y/o efecto secundario durante su administración, la aplicación es suspendida de forma inmediata hasta el cese de signos o síntomas y deberá ser valorado por especialistas. Por ello, aunque el ciclo debe administrarse en días consecutivos, existen circunstancias (por ejemplo ante la aparición de fiebre, reacciones alérgicas, etc.) en las que debe ser post-puesto.

Conviene tener en cuenta que aunque habitualmente las reacciones adversas motivadas por el tratamiento son inmediatas y de gravedad leve-moderada, existen pacientes que durante los estudios, (o incluso a posteriori), han desarrollado enfermedades autoinmunes como púrpura trombocitopénica inmune, trastornos tiroideos, nefropatías e infecciones graves, que pueden suponer un compromiso para la vida.⁽⁷⁾

Por todo ello, tras la administración del fármaco, el paciente debe seguir un control exhaustivo por parte del neurólogo y de su enfermero durante, al menos, un año. El seguimiento incluye, entre otros controles, análisis de sangre, de orina y pruebas de imagen, de forma rutinaria.

A pesar de las reacciones adversas y posibles complicaciones post-administración, son varios los estudios que demuestran una mayor eficacia frente a otros fármacos utilizados hasta el momento. Algunos de los estudios se centran en comparar el alemtuzumab con el Interferon β -1a - tratamiento muy utilizado hasta entonces para la EM-. Los resultados que se obtienen objetivan que el número de recaídas es menor en los pacientes tratados con alemtuzumab frente al grupo tratado con Interferon β -1a. Lo que se traduce en menos lesiones en el SNC y por tanto, menor grado de incapacidad adquirido tras el tratamiento.⁽⁶⁾

Dado los buenos resultados y el amplio campo de investigación que abre el uso de inmunomoduladores en la esclerosis múltiple, resulta de gran interés profundizar en el estudio del alemtuzumab para conocer su mecanismo de acción, forma de administración, efectos adversos y cuidados que requieren los pacientes por parte del profesional sanitario.

3. Objetivos

La presente monografía tiene como fin dar a conocer un prometedor fármaco en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Se trata de uno de los primeros fármacos utilizados para ralentizar la progresión de la esclerosis múltiple, que emplea la terapia inmunomoduladora. Esto hace del Alemtuzumab una novedosa opción de tratamiento. Debido a sus buenos resultados en los distintos estudios realizados, se está convirtiendo en un tratamiento de elección para muchos pacientes con enfermedad activa. Por ello resulta de gran interés conocer, entre otras cosas, su mecanismo de acción, forma de administración y resultados finales.

Cabe destacar los avances que se están realizando en la esclerosis múltiple. A pesar de que su cura es todavía desconocida, son varios los fármacos que se lanzan anualmente al mercado y que tienen como fin final mejorar la calidad de vida de los pacientes. Merece la pena destacar, que la EM es la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes.

La continua investigación en la esclerosis múltiple ha permitido hasta ahora, personalizar el tratamiento de los pacientes. Sin embargo, son los nuevos fármacos, como el que se presenta en esta monografía, los que permiten ralentizar la progresión de la patología aún más que los anteriores; lo que se traduce en menor número de brotes y por tanto menor grado de discapacidad acumulada, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, son varios los objetivos secundarios planteados. El primero de ellos es profundizar en el concepto de la esclerosis múltiple, explicando sus manifestaciones clínicas, el curso de la enfermedad y su progresión. El segundo, es mostrar la prevalencia de la enfermedad en España y Cantabria. Conociendo la patología y su incidencia, se puede conseguir un diagnóstico más temprano y por tanto, un mejor pronóstico de la enfermedad.

Otro de los objetivos secundarios es dar a conocer el papel que juegan los profesionales sanitarios, especialmente la enfermería, con los pacientes que padecen esclerosis múltiple. La gran variedad de manifestaciones clínicas que tiene la EM hace necesario individualizar los cuidados y tratarlos como ser único. El objetivo final de los cuidados de enfermería radica en mantener su autonomía y suplir los déficits a medida que vayan apareciendo. Hay que tener en cuenta la gran repercusión que estos cuidados suponen en la calidad de vida del paciente ya que cualquier mejora resulta muy importante en su dinámica diaria. Es por tanto necesario ser conocedor de la patología, los tratamientos y los avances para determinar cómo se debe tratar a los pacientes con EM.

El último objetivo marcado es sensibilizar no sólo al profesional sanitario, sino al resto de la sociedad sobre la impacto que tiene en la vida de una persona el diagnóstico de esclerosis múltiple. La afectación no solo física y psicológica que conlleva, sino su influencia en su estado social y económico. Por lo que, tras la lectura de esta monografía se puede obtener una nueva perspectiva y visión de la enfermedad, eliminar tabúes, prejuicios y estereotipos; proyectando las oportunidades que otorgan los nuevos fármacos, como en este caso, el alemtuzumab. En resumen, dar al paciente una esperanza de futuro.

4. Material y métodos

En el trabajo se presenta una monografía sobre el Alemtuzumab como tratamiento de la esclerosis múltiple. Para la realización de la monografía ha sido necesario realizar una intensa búsqueda bibliográfica en bases de datos, libros y protocolos de actuación. Así como, la observación y entrevista directa al personal encargado de la administración del fármaco y a la enfermera de la consulta de neurología del HUMV. También ha resultado importante, acudir a la administración de dos ciclos de Alemtuzumab. Todos estos datos reunidos, han permitido elaborar el trabajo en cuestión.

Las bases de datos utilizadas para la monografía han sido:

- Medline
- Google académico
- Elsevier
- SciELO (Scientific Electronic Library Online)

Dentro de las bases de datos, la búsqueda de los artículos se realizó mediante el empleo de palabras clave, siguiendo los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Heading (MeCS), se seleccionaron las siguientes palabras:

- DeCs: “esclerosis múltiple”, “alemtuzumab”, “atención de enfermería” y “enfermería”
- MeCS: “multiple sclerosis”, “alemtuzumab”, “nursing care” y “nursing”

Por último, a la hora de seleccionar los artículos se ha tenido en cuenta su antigüedad, optando por los más recientes y referenciados. A su vez todos los artículos, protocolos, revistas y libros que se han elegido están escritos en uno de estos tres idiomas: español, inglés o portugués.

5. Descripción de los capítulos

La monografía se ha estructurado en dos capítulos:

Capítulo I. Esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En este apartado se aborda, entre otras cosas, el concepto general de la esclerosis múltiple, su epidemiología, etiología y los tipos de EM. Prestando especial importancia a la esclerosis múltiple recurrente-remitente que es el tipo de EM que recibe el tratamiento con Alemtuzumab. Este tipo de EM RR es además, el tipo más común de EM.

Capítulo II. Tratamiento con Alemtuzumab.

En este capítulo se explica el mecanismo de acción, eficacia, posología, contraindicaciones y reacciones adversas del fármaco. Se presta atención a su forma de administración y todos los cuidados previos, durante y posteriores que requiere por parte de la enfermería. Por último, se abordan los cuidados de enfermería a los pacientes que reciben alemtuzumab, además de, tratar también los cuidados generales que da la enfermera al paciente con esclerosis múltiple.

6. Capítulo I: Esclerosis múltiple remitente-recurrente

6.1. CONCEPTO

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa de origen autoinmune que afecta al cerebro y a la médula espinal, y más específicamente a la sustancia blanca de estos.⁽¹⁾ El curso de la enfermedad es: inflamación del SNC, demielinización de las neuronas, gliosis (formación de las placas escleróticas) y, finalmente, pérdida neuronal. Todo esto, provoca un peor funcionamiento de las fibras nerviosas, lo que se traduce en el paciente, en una acumulación de discapacidad neurológica.⁽²⁾

Las primeras referencias anatomopatológicas de la esclerosis múltiple datan de 1835 y 1838 y fueron realizadas por Cruveilhier y Carswell, respectivamente.⁽³⁾

Sin embargo, fue el neurólogo Jean-Martin Charcot en 1868, quién denominó la esclerosis múltiple en primer lugar, bajo el nombre de “*esclerose en plaques*” haciendo referencia a las lesiones “placas” que provoca la patología a nivel neurológico.⁽¹⁾ Resaltó también la importancia de la desmielinización en esta enfermedad y describió la triada de Charcot, todavía vigente, propia de la EM: nistagmo, temblor intencional y habla escandida. Tras Charcot, la continua investigación de la patología, sobretudo en el Siglo XX, ha permitido añadir importantes hallazgos como la remielinización.⁽³⁾

A día de hoy la esclerosis es conocida bajo dos nomenclaturas; Esclerosis diseminada – haciendo alusión a la dispersión de las lesiones en el SNC- y Esclerosis múltiple –haciendo referencia a la cantidad de lesiones en espacio y tiempo que tienen lugar en el SNC-.⁽³⁾

6.2. EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de diagnóstico de la esclerosis múltiple es 30 años. La franja de edad de diagnóstico de la patología está entre los 20 y 40 años, siendo poco frecuente en niños menores de 20 años y adultos mayores de 40. Además, la EM afecta de manera desigual a hombres y mujeres de entre 0 y 40 años, siendo la relación 2 mujeres frente a 1 hombre (2:1).⁽¹⁾ A partir de esta edad, el número de diagnósticos se equipara en hombres y mujeres.⁽³⁾ Por otro lado, es más común en personas de raza blanca frente a personas negras y asiáticas.⁽⁸⁾

A nivel mundial, la EM está diagnosticada en 2-2.5 millones de personas, lo que equivaldría a una prevalencia de 30/100 000 habitantes. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad no es igual en todo el mundo, oscilando en función del lugar geográfico. Se considera que la latitud es una variable independiente para la predicción de la EM.

De esta manera, las latitudes con mayor número de personas afectadas están entre los 40º y 60º norte y sur. Descendiendo el número de enfermos por encima y por debajo de estas latitudes.

Como resultado, en África la prevalencia es de 0.5/100 000 habitantes, mientras que en el Sur de Europa llega hasta 50-100/100 000 habitantes. Subiendo aún más la prevalencia a medida que aumenta la latitud, coincidiendo con una tasa de 120-200/100 000 habitantes en países del norte de Europa y 200-300/100 000 habitantes en Norte América. Se considera zonas de alta prevalencia las que tiene mas de 30 casos por cada 100 000 habitantes, prevalencia media los que oscilan entre 5 y 30 casos/ 100 000 habitantes y baja prevalencia (ej. África) los que son menos de 5/100 000 las personas que padecen la enfermedad.

Se debe tener en cuenta también que los métodos de diagnóstico y la recogida de datos no es igual en todos los países del mundo, lo que puede llevar a sesgos en la epidemiología.⁽⁸⁾

Cuantitativamente, son 600 000 las personas afectadas por la esclerosis múltiple en Europa; 47000 afectados en España y alrededor de 560 las personas que la padecen en Cantabria.⁽⁴⁾ Por tanto, España es considerada como un país de alta prevalencia. Según los datos de población obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), puede concluirse que la prevalencia de EM en España se halla en un 0,1% de población y en Cantabria resulta un 0,096%, resultando esta ligeramente inferior a la prevalencia nacional.

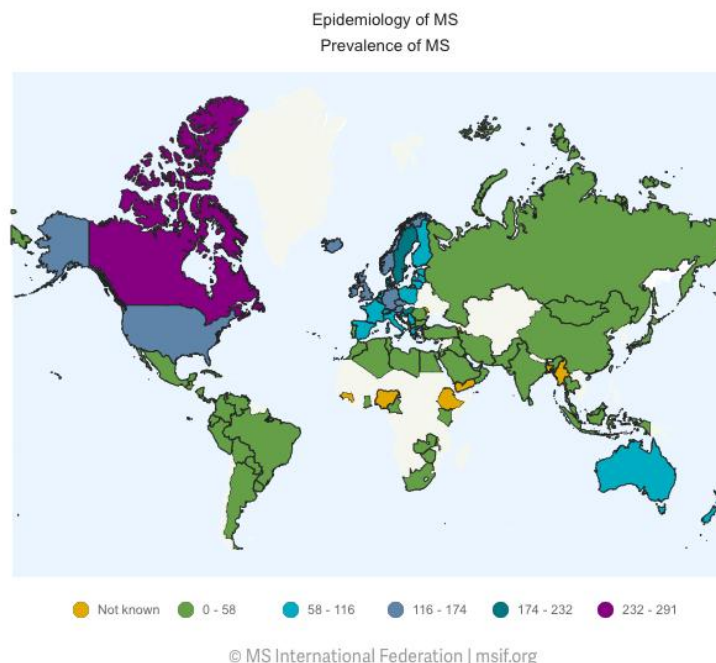


Figura 1.1. Imagen representativa de la prevalencia de EM a nivel mundial del año 2013.
Fuente: MS International Federation.

6.3. ETIOLOGÍA

A pesar de que la etiología de la esclerosis múltiple es aún desconocida, se presupone que tiene un origen autoinmune y multifactorial. Se sabe, además, que su desarrollo está relacionado con factores ambientales y genéticos. Concretamente, los estudios demuestran que una serie de factores ambientales en una persona con predisposición genética, pueden dar lugar a cambios epigenéticos que provoquen la enfermedad.⁽⁹⁾

Son varias las afirmaciones que demuestran la relación genética con el desarrollo de la EM:

- Son varios los genes que influyen en la susceptibilidad del desarrollo de la EM. Como por ejemplo, el gen HLA-DRB1, perteneciente al complejo mayor de histocompatibilidad situado en el cromosoma 6p21, que es uno de los principales genes contribuyentes a la aparición de la EM.^(8,10) Los mecanismos exactos de por qué los genes del sistema antígeno leucocitario humano (HLA) influyen en su aparición son todavía una incógnita.⁽⁸⁾ Otros genes no pertenecientes al HLA también se han visto implicados en la EM.⁽¹⁰⁾
- La concordancia entre gemelos dicigóticos es del 5% mientras que en gemelos monocigóticos la probabilidad asciende al 31%.
- Está demostrado que la población de raza blanca y perteneciente a ciertos grupos étnicos, tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.

- Es entre 10 y 50 veces más probable que un familiar de un paciente diagnosticado de esclerosis múltiple padezca la enfermedad que el resto de la población general.
- En familiares adoptados, no se da esta razón de probabilidad. ⁽³⁾

Por otro lado, son varios los factores ambientales relacionados con una mayor probabilidad de desarrollo de la patología. Se conoce que:

- La región geográfica es uno de estos factores ambientales. La prevalencia en ciertas latitudes (40º y 60º) es mayor que en el resto del mundo. Además, se ha comprobado que personas que emigran, antes de los 15 años de edad, a los países donde hay mayor tasa de prevalencia tienen las mismas probabilidades de desarrollar EM que el resto de la población autóctona. ⁽⁸⁾
- La falta de radiación ultravioleta influye en un déficit de Vitamina D. La vitamina D ejerce una importante labor a nivel inmunitario, siendo una de los encargados de regular la respuesta inflamatoria e inmunomoduladora. Además, es capaz de producir cambios epigenéticos. ⁽⁹⁾
- El tabaco es otro de los factores ambientales implicados. Se ha demostrado que la cantidad de lesiones cerebrales y el número de recaídas es mayor en personas fumadoras. Además, se ha comprobado también, que las personas fumadoras tienen alteraciones en el patrón de metilación del ADN, cambios epigenéticos, que afectan a la síntesis de diferentes células. El tabaco también induce cambios en la barrera hematoencefálica que facilitan el ataque autoinmune. ⁽⁸⁾
- Por último, otros factores ambientales relacionados son las infecciones microbianas y víricas. Uno de los virus más analizados es el Virus Epstein Barr (VEB). Se ha demostrado que tras la infección de este virus en el cuerpo humano, se producen una serie de cambios epigenéticos en las células infectadas. ⁽⁸⁾

Por tanto, aunque la etiología exacta de la EM es desconocida, son varios los factores estudiados que han demostrado estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad.

6.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA

A nivel anatomopatológico, las resonancias magnéticas (RMN) y las biopsias demuestran que la principal característica objetiva de la esclerosis múltiple es la formación de “placas” a nivel del SNC. Estas placas se producen en las vainas de mielina e indican lesiones de desmielinización. ⁽¹⁰⁾ Las lesiones tienen una distribución concreta dentro del SNC a nivel periventricular, ubicándose principalmente en la sustancia blanca de nervios ópticos, cerebelo, médula espinal, tronco del encéfalo y cuerpo calloso. ⁽⁵⁾ Aunque el mayor número de lesiones se hallan en la sustancia blanca, las últimas investigaciones demuestran que a nivel de la sustancia gris también se encuentran lesiones, concretamente en la corteza cerebral y en las leptomeninges. Las placas a nivel del SNC son múltiples y tienen una forma redondeada y un diámetro inferior a 1,5cm. ⁽¹⁰⁾

La formación de estas lesiones focales o placas son el producto de un proceso de inflamación, desmielinización y posterior cicatrización glial.

La inflamación tiene lugar cuando el Sistema del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) reconoce como extrañas unas proteínas de la mielina. En ese momento, ocurre la activación de los Linfocitos T que cruzan la barrera hemato-encefálica y atacan a la mielina, reconocida previamente como antígeno.

Los linfocitos T se subdividen en cooperadores (TCD4+) y citotóxicos (TCD8+). Los primeros, se fraccionan en Th1 CD4+ y Th2 CD4+; los Th1 liberan citoquinas inflamatorias que

activan a los macrófagos (encargados de fagocitar la mielina) y los Th2 liberan citoquinas antiinflamatorias que activan a los linfocitos B (que sintetizan anticuerpos).

Todos ellos: linfocitos T y B, citoquinas, macrófagos y microglías generan la respuesta inflamatoria y por tanto, la destrucción de mielina o desmielinización.⁽¹⁾

Además de la pérdida de mielina, en los axones se produce también una disminución de su densidad que tiene mayor relevancia en la fases progresivas de la enfermedad.

Una vez se ha producido la inflamación, daño axonal y gliosis; tiene lugar la remielinización. A veces, incluso la síntesis de mielina es simultánea a su destrucción. Ello depende de la cantidad de oligodendrocitos presentes. Esta remielinización parcial, y en ocasiones total, es posible en fases tempranas de la EM y en función del paciente, ya que en las fases más avanzadas el número de oligodendrocitos es mínimo.⁽⁸⁾ Que se produzca remielinización no significa que la función se reestablezca ya que la nueva mielina puede ser fisiológicamente anormal.⁽¹¹⁾

En una gran cantidad de lesiones no es posible la remielinización, y el resultado final de estas lesiones son las placas. Se pueden diferenciar dos tipos de placas en función del estado de actividad de las mismas; placas agudas/activas y crónicas/inactivas:

- Las agudas tienen lugar cuando la enfermedad está en fase activa y se caracterizan por ser placas inflamadas y con bordes mal definidos.⁽³⁾ La inflamación surge por la infiltración de una gran cantidad de linfocitos B, linfocitos T, microglías, y macrófagos (en su interior se encuentra la mielina que ha sido fagocitada por los mismos y está en distintos grados de digestión). Durante la lesión activa se produce también la destrucción de oligodendrocitos que son los encargados de la síntesis de mielina.⁽²⁾
- Las lesiones crónicas son más pequeñas, tienen los bordes bien definidos y no existe inflamación y por tanto, no hay linfocitos ni macrófagos. En ellas se ve abundante gliosis (presencia de astrocitos en la zona lesionada del SNC que termina dejando una cicatriz glial), una considerable reducción de la densidad del axón y la ausencia de mielina.⁽³⁾

Por último, en el año 2010 ha dado comienzo una investigación denominada “The Lesion Project” que tiene como objetivo dar una nueva visión de la EM, demostrando que la desmielinización es heterogénea en función del paciente. Se han descubierto 4 patrones distintos de pérdida de mielina, con diferentes células implicadas. El proyecto está todavía sin finalizar.⁽¹²⁾

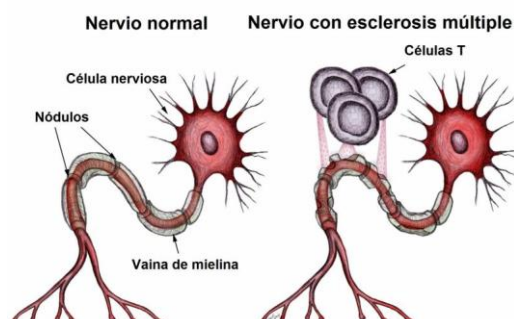


Figura 1.2. Figura que representa dos neuronas, una de ellas sana frente a otra afectada por EM.
Fuente: Adema.

6.5. FISIOPATOLOGÍA

Histológicamente, la mielina es un aislante eléctrico que recubre los axones de forma discontinua, dejando espacios del axón libres. Esos espacios son los denominados nódulos de Ranvier, que poseen una gran cantidad de canales de sodio (Na^+). La conducción eléctrica de la información en el SNC es saltatoria, pasando de nódulo a nódulo de Ranvier, lo que aumenta la velocidad de la conducción. Por ello, la conducción es más rápida en las fibras mielinizadas que en las que no lo están.

Sin embargo, la EM se caracteriza por una pérdida progresiva de mielina, lo que deja al descubierto axones, dificultando la conducción del impulso. La conducción pasa de ser saltatoria a continua, lo que se traduce en un enlentecimiento del impulso e incluso en un bloqueo de la conducción. Esta pérdida de mielina, siempre y cuando no se produzca una remielinización, da lugar al daño axonal que se ve además incrementado por una síntesis anormal de canales de Na^+ , que intercambian Na^+ por Calcio (Ca^{2+}).⁽¹¹⁾

En un principio, cuando los axones quedan al descubierto, el SNC responde re-disponiendo los canales iónicos y cambiando los potenciales de acción de la membrana, intentando así suplir la función de las vainas de mielina.⁽¹³⁾

Sin embargo, cuando se produce una acumulación de lesiones en el SNC y las placas se han formado en vías principales, tiene lugar la aparición de síntomas de la enfermedad.

De esta manera entre axones contiguos se da la transmisión efáptica que consiste en una comunicación a través de membranas contiguas y no de una conducción sináptica propia del SNC. Esta transmisión da lugar a fenómenos paroxísticos como la postura tetánica, disartria, etc.⁽³⁾

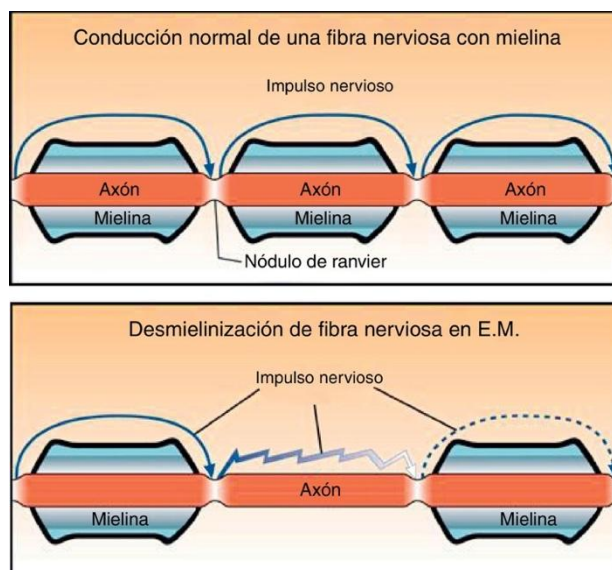


Figura 1.3. Transmisión del impulso nervioso en axón neuronal sano frente a axón neuronal desmielinizado

Además, estos axones desprotegidos de mielina son más sensibles a cambios. Por ejemplo; cambios de temperatura (hipertermia, baño, ejercicio intenso, fiebre...) dan lugar al fenómeno de Uhthoff (bloqueo temporal de la conducción que afecta a la visión)⁽¹¹⁾ y cambios de presión mecánica tienen como resultado el síntoma de Lhermitte (a la flexión del cuello, síntoma eléctrico que recorre la espalda). Incluso, a veces, los axones sin mielina producen descargas espontáneas que se traducen en síntomas visuales como los fosfenos.⁽³⁾

6.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EM son muy variadas y dependen de la zona de afección de las lesiones producidas por la patología. Difieren en presentación (puede ser brusca o progresiva), duración y gravedad de los síntomas de un paciente a otro; lo que hace más complejo el diagnóstico de la esclerosis múltiple.⁽¹⁾ Además, algunas situaciones víricas como gastroenteritis o el virus Influenza pueden aumentar la sintomatología.⁽⁸⁾

El primer episodio de EM se denomina Síndrome Clínico Aislado (CIS) y es sugestivo de EM.

Los signos y síntomas pueden dividirse en manifestaciones al principio de la enfermedad y manifestaciones en el curso de la enfermedad.

En el comienzo de la enfermedad:

- La alteración más común y primer síntoma de alarma se produce a nivel sensitivo (60%).⁽⁵⁾ Los pacientes tienen sensaciones de hormigueo (parestesia) y pinchazos en miembros inferiores.⁽³⁾ Pueden llegar a tener también pérdida de sensibilidad táctil, térmica y dolorosa.⁽⁵⁾
- En segundo lugar se encuentran las alteraciones motoras, que le ocurren a aproximadamente el 35% de los pacientes.⁽⁵⁾ Está definida por la parestesia, pérdida de fuerza y debilidad en miembros inferiores y/o superiores. La debilidad que sienten puede ir acompañada de aumento del tono muscular.⁽³⁾
- Por última, otra de las alteraciones más comunes son las que afectan a la visión. Aproximadamente un 36% de los pacientes sufre alteraciones visuales.⁽⁵⁾ La más característica es la neuritis óptica (20% de los pacientes) que se define por: pérdida de agudeza visual, alteración con los colores y presencia de dolor ocular ipsilateral.⁽⁵⁾ Otro síntoma muy frecuentes es el nistagmo, diplopía, dolor ocular, hipersensibilidad del globo ocular y la pérdida brusca de visión (que se recupera totalmente tras tratamiento).⁽³⁾

En el curso de la patología:

- Sensitivamente, siguen produciéndose los síntomas mencionados con anterioridad en la mayoría de los pacientes. A los que hay que sumar sensación de acorchamiento y/o constricción en miembros inferiores y tronco. Además, en el 30% de los pacientes se da también el ya comentado signo de Lhermitte.⁽⁵⁾
- Aproximadamente un 40% de los pacientes sufre alteraciones mentales, caracterizadas por deterioro intelectual leve y déficits cognitivos –que afectan principalmente al aprendizaje, atención mantenida y memoria a corto plazo-. Además, entre el 27-54% de los pacientes de EM padece depresión en algún momento del curso de la enfermedad.⁽⁵⁾
- Durante el curso de la enfermedad las alteraciones motoras se hacen cada vez más presentes y en ocasiones irreversibles, lo que lleva intrínseco un aumento de la discapacidad del paciente.⁽³⁾ Entre otros síntomas se encuentran: espasticidad (producida por lesiones en la motoneurona superior), hemiparesia, impedimentos para caminar, incremento del tono flexor (que puede dar lugar a caídas), falta de reflejos y fatiga. Este último síntoma es uno de los más incapacitantes, ya que es una sensación que progresa con la enfermedad y les impide continuar con su ritmo de vida.⁽⁵⁾

Si además, se produce afectación en las neuronas cerebelosas, se produce: ataxia, disartria, inestabilidad de la marcha y trastornos del equilibrio.

- Al igual que al comienzo de la enfermedad, las alteraciones visuales continúan produciéndose en el transcurso de la misma. El fenómeno de Uhthoff es

característico de la enfermedad, precedido por la neuritis óptica. ⁽³⁾

- El dolor es otro de los síntomas más comunes en la EM. Alrededor de un 50% de los pacientes lo padecen en forma de espasmos tónicos, neuralgia del trigémino, etc. ⁽⁵⁾
- Además de todos estos síntomas, los pacientes con EM pueden tener también: narcolepsia, epilepsia, movimientos anormales, alteración de esfínteres (esfínter urinario principalmente) y problemas sexuales. ⁽⁵⁾

6.7. FORMAS CLÍNICAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La evolución de la Esclerosis múltiple es heterogénea, describiéndose cuatro tipos de EM en función de su progresión ⁽¹⁾:

Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR)(RRMS): se trata de la forma clínica más común, hasta un 85% de los pacientes con EM la padecen. Se caracteriza por episodios de crisis/brotos bien definidos, con alteraciones de las funciones neurológicas -presencia de signos y síntomas anteriormente descritos-, que duran más de 24 horas, pudiendo incluso llegar a durar semanas. ⁽¹⁾

Durante los brotes no existe elevación de la temperatura y/o fiebre. Estos episodios desaparecen de forma espontánea con remisión parcial o total de las funciones alteradas. ⁽⁵⁾ Todas aquellas alteraciones neurológicas que se recuperan de forma parcial, pasan a convertirse en un daño permanente que aumenta el nivel de discapacidad del paciente; y aquellas en las que la remisión es total a nivel funcional, las lesiones producidas en el SNC no son siempre reversibles y la acumulación de daños dejará en un futuro más secuelas funcionales. ⁽³⁾

Además, no siempre las nuevas lesiones en el SNC van acompañadas de síntomas físicos en paciente, ya que en ocasiones se están produciendo nuevos daños en la mielina y físicamente el paciente no experimenta un brote. Por ello, otra forma de diferenciar la EM es en función de su estado; activo –momento de nuevas lesiones en el SNC que se objetivan mediante RMN- o no activo –la EM se mantiene estable sin producir nuevos daños-. Otra forma de definir su estado es si está aumentando el grado de discapacidad física o no. ⁽¹⁴⁾

Los períodos que transcurren sin brote se denominan períodos inter-críticos. Cada brote debe tener una separación de al menos 30 días de diferencia y afectar a diferentes zonas del SNC para ser considerados brotes distintos. Cuantitativamente, la media del número de brotes al año es de 0,9 brotes/año en pacientes con EMRR, llegando a 0,3 brotes/año en el resto de pacientes con EM. Predecir un brote es complejo, pero se ha demostrado que un 10% de las infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal en pacientes con EM son el detonante de un futuro brote. ^(1,3,5) A pesar de las probabilidades, la EM RR es una enfermedad muy heterogénea en la que la evolución y progresión es única y diferente en cada paciente, resultando imposible establecer un orden y cantidad de brotes/año, daños y nuevas lesiones que pueda provocar, e incluso, aumento de discapacidad/año; todas son incógnitas que hacen que la atención y el tratamiento al paciente tenga que ser individualizado. ⁽¹⁴⁾

Una de las formas de diferenciar la EM RR de la progresiva, es que en las resonancias magnéticas de estos pacientes se objetivan muchas más lesiones con células inflamatorias y mayor número de placas repartidas por el cerebro. A diferencia, la EMPP presentan más lesiones en la médula espinal.

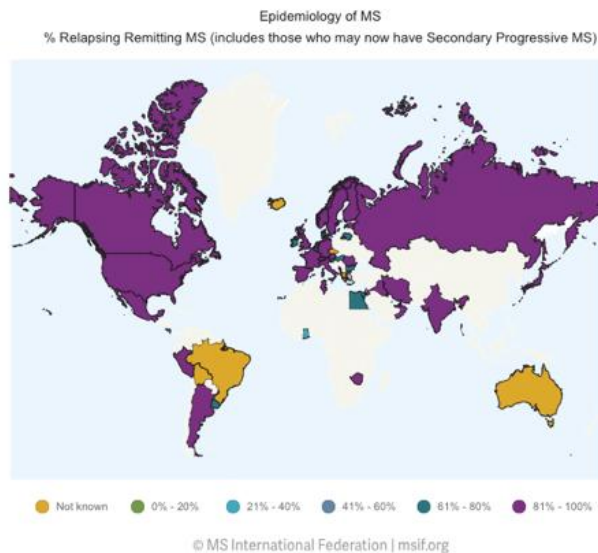


Figura 1.4. Prevalencia de EM RR frente a los otros tipos de EM a nivel mundial en el año 2013. Fuente: MS International Federation.

Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)(PPMS): se trata de la forma de mayor complejo diagnóstico y es más común en varones a los que se les diagnostica la enfermedad a partir de los 40-50 años ⁽¹⁴⁾. Representa alrededor de un 10% de los pacientes. ⁽⁵⁾ Viene definida por un comienzo progresivo de la enfermedad, con periodos de meseta, en los que apenas hay mejoraría y un deterioro progresivo y continuo de la enfermedad. No presencia de brotes o remisiones. ⁽¹⁾

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)(SPMS): un 50% de los pacientes con EMRR acaba desarrollando este tipo de EM, aproximadamente 19 años más tarde del diagnóstico de EMRR. ⁽⁸⁾ Se caracteriza por un comienzo de EMRR que termina en una progresión continua de la discapacidad y afectación de la mielina de los axones permanente. ⁽¹⁾ Va acompañada de un deterioro progresivo, disminución del número de brotes, pequeños periodos de meseta e ínfimas remisiones. ⁽¹⁴⁾

Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR)(PRMS): se caracteriza por una progresión continua de la enfermedad. Presencia de brotes que aumentan el grado de discapacidad y en los periodos inter-críticos la enfermedad sigue avanzando y agravando la discapacidad. ⁽¹⁾ Se trata de la forma más grave y menos común –alrededor de un 5% de los pacientes-. ⁽⁵⁾

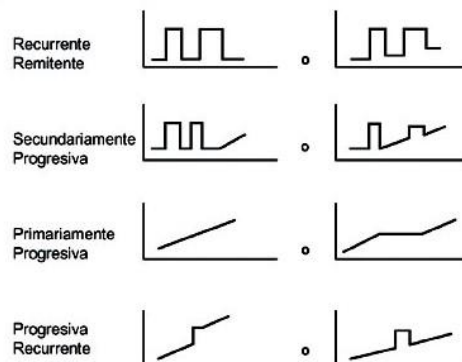


Figura 1.5. Figura que representa la forma de avanzar la discapacidad en el tiempo en los distintos de EM.

6.8. DIAGNÓSTICO

La heterogeneidad de signos y síntomas que tienen lugar en los pacientes con EM hace complejo su diagnóstico. Por ello, resulta vital descartar cualquier otra patología con síntomas similares antes de realizar un diagnóstico final.⁽¹⁾ Así, además de las pruebas básicas para el diagnóstico de la EM, se pueden realizar otras como el perfil inmunológico o búsqueda de agentes infecciosos, para ayudar a desechar posibilidades.⁽³⁾

Actualmente, los criterios diagnósticos que se aplican son los decididos por un comité de expertos dirigido por McDonald (2010). A lo largo del tiempo, se han realizado algunas actualizaciones que tienen como objetivo simplificar criterios, facilitar el diagnóstico temprano de pacientes que no cumplían los criterios anteriores y evitar los errores diagnósticos.⁽¹⁴⁾

A día de hoy su diagnóstico se basa en una anamnesis de su historia clínica y pruebas complementarias que objetivan el diagnóstico. Entre esos exámenes se encuentran:

- **Pruebas de imagen:** la Resonancia Magnética (RMN) es una de las principales pruebas diagnósticas en la actualidad. En pacientes con EM, la RMN permite detectar en un 95% de ellos lesiones desmielinizantes craneales y en un 75% lesiones a nivel cervical.⁽³⁾ Además, evidencia la diseminación espacial (DIS) -que indica más de una lesión anatómica- y temporal (DIT) -que demuestra coexistencia de lesiones nuevas y antiguas-propia de la EM. En la mayoría de los casos, debe darse tanto diseminación en espacio y tiempo para que se diagnostique la EM.⁽¹⁰⁾
- **Estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR):** busca la presencia de bandas oligoclonales (BOC) a nivel de la médula espinal. En mas del 90% de los pacientes de EM se encuentran BOC de IgG.⁽³⁾ Su hallazgo no es específico ya que en otras patologías también pueden estar presentes. Si además de BOC de IgG se certifica síntesis de IgM se asocia un peor pronóstico y mayor grado de discapacidad a corto plazo.⁽¹⁰⁾ En algunos casos en los que se ha producido DIS y no se cumple DIT, según las nuevas actualizaciones de McDonald puede diagnosticarse EM si se encuentran BOC de IgG, DIS y clínica típica.⁽¹⁴⁾
- **Estudio de potenciales evocados:** se utiliza para obtener una medida de la desmielinización del SNC y detectar lesiones que no se pueden objetivar por exploración. Aunque se presupone que la afectación de otros potenciales evocados puede ser útil para ayudar al diagnóstico, solamente la afectación de los potenciales evocados visuales sirven como factor de riesgo de desarrollo de EM.⁽³⁾

Tabla 1.6. Tabla de McDonald (2017). Utilizada para el diagnóstico de Esclerosis múltiple en pacientes que presentan episodios/brote desde el inicio. Se utiliza como referencia para el diagnóstico. Relaciona el número de episodios con el número de lesiones objetivas para poder establecer diagnóstico.

EM: Esclerosis Múltiple; DIS: Diseminación espacial; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; DIT: Diseminación temporal; BOC: Bandas oligoclonales.

	Número de lesiones con evidencia clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
>2 episodios	>2	Ninguno
>2 episodios	1 (siempre y cuando exista evidencia clara de la existencia de un brote anterior que dejó lesión patente en un lugar anatómico distinto)	Ninguno
>2 episodios	1	DIS evidenciado en RMN por otro episodio anterior
1 episodio	>2	DIT evidenciado en RMN o presencia de BOC
1 episodio	1	DIS evidenciado en RMN y DIT evidenciado en RMN o presencia de BOC

7. Capítulo II: Tratamiento con Alemtuzumab

7.1. DEFINICIÓN

A día de hoy no existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Tampoco se han creado fármacos profilácticos o reparadores de las lesiones producidas por la patología. Es por tanto, que el tratamiento se basa en cuatro pilares de actuación:

- Tratamiento del brote agudo
- Tratamiento sintomático
- Tratamiento rehabilitador
- Tratamiento modificador del curso de la enfermedad

El primer pilar tiene como objetivo reducir la duración de los brotes y precipitar una recuperación más rápida. Se basa principalmente en el empleo de glucocorticoides, que actúan en el carácter inflamatorio de la patología y la plasmaféresis o recambio plasmático, como segunda opción de tratamiento. ⁽³⁾

Por su parte, el tratamiento sintomático va destinado a reducir los signos y síntomas, derivados de las lesiones producidas en el SNC, de la enfermedad. Los fármacos son elegidos en función de la patología que presente –depresión, espasticidad, temblores, alteraciones urinarias, alteraciones sexuales, y fatiga, entre otros-, estando dirigidos a tratar la sintomatología del paciente y mejorar la calidad de vida del mismo. ⁽³⁾

El tratamiento rehabilitador está orientado desde un enfoque multidisciplinar ya que no solo incluye la acción de los neurólogos. Incluye la actuación de enfermería, de la fisioterapia –destinada a mantener y reforzar el aparato locomotor y muscular-, psicología, terapeuta ocupacional y trabajadora social, entre otros. ⁽³⁾

Por último, se encuentra el tratamiento modificador del curso de la enfermedad. Es en este campo, donde más se ha investigado en los últimos años y tiene como objetivo fundamental reducir el número de brotes, y por tanto, actividad de la enfermedad. ⁽³⁾

Los fármacos de este grupo se dividen en fármacos de primera y segunda línea de actuación. La diferencia entre ambos radica en su eficacia y agresividad, resultando de esto, los fármacos de segunda línea más eficaces, pero teniendo como desventaja, un índice mayor de efectos secundarios potencialmente graves. ⁽²⁾ Actualmente, la función de ambos se diferencia en inmunomoduladora e inmunosupresora. ⁽³⁾

Es dentro de este segundo grupo, donde se encuentra el Alemtuzumab (Campath-1), fármaco catalogado de segunda línea e inmunomodulador.

El Alemtuzumab –comercializado como Lemtrada ®- es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG, que se une de forma específica al antígeno de superficie CD52. Este antígeno se encuentra situado en la superficie de células del sistema inmune, en particular sobre linfocitos T y B. El fármaco causa una depleción de dichas células, que tardan en conseguir una repoblación completa entre 6 y 12 meses, dependiendo del tipo de linfocito. Este efecto inmunomodulador se considera que es el responsable de su eficacia, alargando los períodos inter-críticos, y reduciendo el número de brotes en el Sistema Nervioso Central. ⁽⁶⁾

Este fármaco se utiliza en pacientes con EM recurrente-remitente (EMRR) en fase activa.

7.2. MECANISMOS DE ACCIÓN

El Alemtuzumab se trata de un anticuerpo monoclonal derivado del ADN que tiene como objetivo unirse a la glicoproteína de superficie celular CD52.

Este antígeno se encuentra distribuido en el sistema inmune, variando su proporción de unas células a otras del sistema. De esta manera, las células que mayor cantidad de antígeno de superficie presentan son los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+).⁽⁸⁾ En menor proporción se hallan en: monocitos, linfocitos citolíticos naturales –natural killer- y macrófagos; y donde menos se expresan es en las células plasmáticas, neutrófilos y células madre de la médula ósea –por ello el Alemtuzumab no ataca a precursores hematológicos-.⁽¹⁵⁾

Una vez se ha producido la unión selectiva del anticuerpo al antígeno (linfocitos T y B), tiene lugar la citolisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento. Esto se traduce en una significativa depleción de los niveles celulares de linfocitos T y B circulantes –que son los responsables del proceso inflamatorio que tiene lugar en la EM-. Se alcanzan los niveles más bajos de linfocitos pasado el mes de tratamiento.⁽⁸⁾

Esta depleción da paso a una posterior repoblación de las células inmunitarias. Esta repoblación es progresiva, siendo completa en 6 meses en los linfocitos B; mientras que, el tiempo necesario para alcanzar niveles basales en los linfocitos T puede llegar a ser de hasta 5 años, como es el caso de los linfocitos TCD4+. ⁽¹⁵⁾ Otras células del sistema inmune como los macrófagos, neutrófilos, etc. tienen una depleción de sus valores transitoria que se recupera de forma rápida. Por otro lado, el 80% de los pacientes, alcanza el límite normal más bajo del total de linfocitos a los 12 meses de la administración del ciclo de Alemtuzumab.⁽⁸⁾

Para finalizar el ciclo, el Alemtuzumab es una proteína cuyo fin es la degradación en diminutos péptidos y aminoácidos.⁽⁸⁾ En la eliminación participan células diana y otros mecanismos no específicos.⁽⁶⁾

El mecanismo por el cual el Alemtuzumab ejerce su efecto inmunomodulador no es del todo claro. Sin embargo, el efecto terapéutico que induce, además de por la depleción y posterior repoblación, se ve influenciado por:⁽⁸⁾

- Aumento de la proporción de linfocitos T reguladores tras el tratamiento
- Aumento de la proporción de linfocitos T y B de memoria tras el tratamiento
- Aumento de la cantidad, magnitud y propiedades de algunos grupos de linfocitos tras la administración

Se entiende por tanto, que a partir del efecto que produce sobre el sistema inmune - ocasionando una linfopenia y posterior repoblación-, se sobreviene su efecto terapéutico; que a nivel orgánico se interpreta como una reducción del número de brotes/año, que significa un menor número de lesiones en el sistema nervioso central y un retraso en la evolución de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

7.3. EFICACIA

Para medir la eficacia de los tratamientos de la EM, se atiende a tres parámetros principales:

- Disminución del número de brotes
- Disminución de la progresión de la patología
- Objetivación de disminución de la actividad a través de la RMN.

Una de las pruebas más utilizadas para valorar de forma objetiva la evolución de la patología es la RMN; convirtiéndose en el indicador más sensible a cambios inflamatorios en el SNC. Permite, además, objetivar las lesiones, la diseminación en el SNC y la evolución de la patología.

Por norma, se ha establecido que un tratamiento no es eficaz, si a los 6-12 meses del inicio de su administración, se objetiva actividad en la RMN. Por el contrario, se considera eficaz aquel que produce una disminución del volumen de la lesión en las secuencias cerebrales T1 y T2 de la RMN. ⁽⁵⁾

Para comprobar la eficacia del Alemtuzumab se han realizado 3 estudios clínicos. En todos ellos se compara el Alemtuzumab con el Interferon β -1a. ^(6,8)

Tabla 2.1. Representa los dos fármacos utilizados en los tres estudios. Las dosis que se emplearon en cada uno de ellos, la frecuencia y vía de administración de los mismos.

Fármaco	Dosis	Días/semana	Vía de adm.
Alemtuzumab	12mg.	1º ciclo: 5 días Tras 12 meses 2º ciclo: 3 días	Endovenosa
Interferon β-1a (IFNβ)	44 μ g.	3 veces/semana	Subcutánea

Para valorar la eficacia, se establecieron dos parámetros a valorar en cada estudio: ⁽⁸⁾

- Tasa anual de recaídas (TAR)
- Acumulación sostenida de discapacidad (ASD) (aumento de al menos 1 punto en la Escala expandida del estado de discapacidad: EDSS) (Anexo I)

Los estudios demostraron la eficacia del Alemtuzumab frente al Interferon β -1a, manifestando como se puede comprobar en la tabla 2.2: ⁽¹⁷⁾

- El tratamiento es eficaz, con una $p < 0,0001$ significativa, con un Intervalo de Confianza (IC) de 95%.
- Se demuestra que la latencia entre brotes/recaídas es mayor en los pacientes tratados con Alemtuzumab, disminuyendo la tasa anual de recaídas (TAR).
- Disminuye también la acumulación sostenida de discapacidad (ASD), permitiendo una mejor calidad de vida del paciente ya que, además, mejora la discapacidad preexistente.
- Eficacia demostrada durante 5 años
- Reducción de la actividad de la EM, demostrada en RMN. Se objetiva una menor actividad cerebral y decrecimiento de las lesiones en T2. ⁽¹⁷⁾

Tabla 2.2. Distribución de los tres estudios, con: fase de estudio, duración del estudio, tipo de pacientes, TAR: tasa anual de recaídas y ASD: acumulación sostenida de discapacidad. Todos los resultados con un IC: 95% y una $p < 0.0001$. En todos se muestra una TAR y ASD disminuidas con el uso de Alemtuzumab frente al Interferon β -1a (IFN β).

Estudios	FASE ESTUDIO	PACIENTES	TAR	ASD
CARE-MS II CAMMS 324	Fase III DURACIÓN ESTUDIO 2 años	EMRR activa Habían recibido otros tto. previos	Alemtuzumab disminuyó la TAR en un 49% frente al IFN β TAR a los 2 años: Lemtrada ®: 0,26 IFN β : 0,52 ($p < 0.0001$) (IC:95%)	Alemtuzumab disminuyó la ASD en un 42% frente al IFN β Riesgo ASD a los 2 años: Lemtrada ®: 12,7% IFN β : 21,1%
CARE-MS I CAMMS 323	Fase III DURACIÓN ESTUDIO 2 años	EMRR activa No habían recibido otros tto. previos	Alemtuzumab disminuyó la TAR en un 54,9% frente al IFN β TAR a los 2 años: Lemtrada ®: 0,18 IFN β : 0,39 ($p < 0.0001$) (IC:95%)	El 8% de los que recibieron Alemtuzumab presentaron ASD frente al 11,1% de los pacientes tratados con IFN β
CAMMS 223 + extensión CAMMS03409	Fase II DURACIÓN ESTUDIO 3 años + 2 años (extensión)	EMRR activa No habían recibido otros tto. previos	<u>3 años:</u> Alemtuzumab disminuyó la TAR en un 69% frente al IFN β TAR a los 3 años: Lemtrada ®: 0,11 IFN β : 0,36 ($p < 0.0001$) (IC:95%) <u>5 años:</u> Alemtuzumab disminuyó la TAR en un 66% frente al IFN β TAR a los 3 años: Lemtrada ®: 0,12 IFN β : 0,35 ($p < 0.0001$) (IC:95%)	<u>3 años:</u> Alemtuzumab disminuyó el riesgo de ASD en un 76% frente al IFN β <u>5 años:</u> Alemtuzumab disminuyó la ASD en un 69% frente al IFN β

7.4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Alemtuzumab es de 12 mg/día y la vía de administración de elección, es la intravenosa.

El tratamiento consta de dos ciclos con una separación de 12 meses entre ambos.⁽¹⁷⁾

- 1º ciclo: 5 días de administración de Alemtuzumab, que hace un total de 60 mg. de fármaco.⁽⁸⁾
- 2º ciclo: Tras doce meses de la última infusión, tiene lugar el segundo ciclo. Consiste en 3 días de perfusión de Alemtuzumab, que hace un total de 36 mg. de fármaco.⁽⁸⁾

El Alemtuzumab se trata de un anticuerpo monoclonal y por ello se deben tener en cuenta una serie de consideraciones previas a la perfusión como: que el paciente haya recibido algún tipo de inmunosupresión previa, historia de infecciones –cobra especial relevancia infección del virus herpes zoster o simple-, infección por hepatitis B y/o C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), historia de neoplasia y finalmente, alteraciones inmunológicas previas.⁽¹⁸⁾

Por ello, hay que seguir una serie de pasos antes de la administración del tratamiento.

En primer lugar, un neurólogo especialista en EM debe elegir como tratamiento de elección el Alemtuzumab para el paciente. Tras ello, el paciente debe realizarse una serie de pruebas previas al tratamiento y seguir unas recomendaciones:⁽¹⁷⁾

- Realizar analítica sanguínea completa, que incluya: recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa, creatinina sérica, función tiroidea (hormonas TSH y T4L), perfil hepático y serología (VIH, varicela, sífilis y hepatitis, entre otros).
- Análisis de orina con microscopía
- Los pacientes que no estén vacunados contra el virus de la varicela zóster (VVZ) o que no hayan pasado la varicela, deberán realizarse pruebas de detección de anticuerpos del virus. Si en las pruebas del VVZ se hallan anticuerpos negativos, debe valorarse vacunación y posponer la perfusión 6 semanas.
- Seis semanas previas a la perfusión los pacientes han de tener completos los requisitos locales de inmunización.
- Mujeres en edad fértil, tienen que usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta cuatro meses después de la infusión.⁽¹⁷⁾

Además de estas pruebas, previo a la administración de Alemtuzumab es necesario administrar una premedicación.⁽⁸⁾

Tabla 2.3. *Premedicación necesaria previo a la administración de Alemtuzumab separadas en: fármaco y pauta del mismo (dosis y días).*

Fármaco	Pauta
Corticoides (Metilprednisolona)	1gr.: 3 primeros días del ciclo
Aciclovir 200 mg. (profilaxis herpes zóster)	2 veces/día. Desde el 1º día de tto. Hasta 1 mes después
Antihistamínicos (Polaramine 5mg EV) y/o antipiréticos	Opcional, si lo considera el neurólogo

Por otro lado, si el paciente presenta infección activa, se debe considerar posponer la administración hasta que el paciente esté controlado.

Una vez se ha cumplido lo citado anteriormente se procede a la administración de Alemtuzumab.

Antes de comenzar con la misma se recomienda al paciente que traiga: ropa cómoda, bebida y comida (debido al tiempo que dura la perfusión). Además, puede venir acompañado.

Por otra parte el equipo de enfermería le explica en qué consiste la infusión, el tiempo de duración, los signos y síntomas que pueda manifestar y las posibles complicaciones de la administración.

En Cantabria, el lugar donde se realiza la perfusión es en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), concretamente, en el servicio de Hospital de Día Médico. Desde su aprobación en España, según los datos de la enfermera de la consulta de neurología, son 27 los pacientes que han recibido en el HUMV un primer ciclo de Alemtuzumab, la primera administración tuvo lugar el 23/11/2015. Tras un año, 8 de ellos, han recibido un segundo ciclo.

La dilución del fármaco en el HUMV es llevada a cabo por el servicio de farmacia del hospital y consiste en la dilución de 1,2 ml de Alemtuzumab en un suero de cloruro de sodio al 0,9% o un suero glucosado al 5% de 100 ml. En ambos casos. La perfusión de Alemtuzumab debe durar mínimo 4 horas. La conservación del fármaco consiste en: protección frente a la luz, temperatura entre 2°C-8°C y máximo tiempo diluido sin administrar 8 horas. ⁽⁸⁾

La perfusión es llevada a cabo por un equipo sanitario especializado y guiado bajo un protocolo de asistencia (Anexo II).

Además de la perfusión de la medicación, siguiendo el protocolo, resulta de vital importancia el control de constantes. Está establecido un control de: temperatura corporal, tensión arterial y frecuencia cardíaca, antes de iniciar la perfusión, cada 30 minutos tras el inicio y a los 60 y 120 minutos tras la finalización de la administración de Alemtuzumab.

Una vez ha tenido lugar la administración, resulta necesario seguir una serie de controles y recomendaciones. De esta manera, deben continuar con la medicación prescrita, acudir de forma regular a consulta con su neurólogo y enfermero de consultas de neurología, y realizar pruebas de imagen (RMN) de forma rutinaria para comprobar efecto del fármaco (no aparición de nuevas lesiones, evolución de las presentes con anterioridad y cerciorar inactividad de la patología de EM). ⁽¹⁷⁾

Además, se continuará realizando de forma rutinaria hasta cumplir los 48 meses desde la última perfusión de: ⁽¹⁷⁾

- Mensualmente: recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria completa, niveles de creatinina sérica y análisis de orina con microscopía
- Trimestralmente: pruebas de la función tiroidea
- Anualmente: pruebas anuales de detección del virus del papiloma humano (VPH) a las pacientes.

7.5. CONTRAINDICACIONES

Existen dos contraindicaciones básicas que impiden el uso de Alemtuzumab en algunos pacientes con esclerosis múltiple, se trata de: hipersensibilidad al principio activo y/o a cualquiera de los excipientes y pacientes con infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ⁽¹⁷⁾

Además de las contraindicaciones citadas, se encuentran ciertos grupos de población sobre los que se debe tener en cuenta una serie de consideraciones antes de administrar el tratamiento. Siendo estos:

- Mujeres embarazadas: existen limitados datos sobre la administración de Alemtuzumab en mujeres embarazadas, por lo que solo se apoya su uso en caso de que el beneficio sea mayor que la posible afectación al feto –ya que la IgG humana traspasa la barrera placentaria-.⁽¹⁷⁾
- Lactancia: no se sabe si el Alemtuzumab se excreta en la leche humana. Es por tanto que no se recomienda amamantar mientras se reciba la perfusión y hasta que no pasen 4 meses de la última administración. Solo se recomienda si las ventajas que puede aportar la leche materna al bebé superan los efectos que pueda tener el Lemtrada® en el bebé.⁽¹⁷⁾
- Población pediátrica: se desconoce el efecto del Alemtuzumab en población de entre 0 y 18 años. No se dispone de datos suficientes para establecer parámetros de seguridad y eficacia.⁽⁸⁾
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: no se conoce el efecto del fármaco en estos pacientes ya que no se dispone de estudios con estos pacientes.

Por último, tampoco se conocen los efectos terapéuticos del Lemtrada® en pacientes mayores de 55 años debido a que no se han realizado estudios para esta franja de edad. Por tanto, se ignora si responden de forma diferente o no a la perfusión.⁽⁸⁾

7.6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes y menos graves que tienen lugar y ocurrieron durante los ensayos clínicos, son las reacciones asociadas con la perfusión (RAP). Se considera RAP cualquier evento adverso que ocurra durante la perfusión o hasta 24h. después de la misma.⁽⁸⁾ La mayoría de ellas están relacionadas con la infusión de citoquinas. Dentro de las RAP propias de la perfusión de Alemtuzumab se incluyen: dolor de cabeza, náuseas, mialgias, fiebre, cansancio, enrojecimiento facial, exantema, urticaria, erupción, prurito, insomnio, escalofríos, disnea, malestar torácico, taquicardia, bradicardia, mareo y dolor.⁽¹⁹⁾

Entre un 90-98% de los pacientes presentan estas reacciones adversas, por lo que se recomienda y se pauta bajo protocolo el uso de corticoides, antihistamínicos y paracetamol, como método preventivo.⁽²⁰⁾

A pesar de la prevención, existen casos que sufren RAP aún con pretratamiento. Las RAP más comunes son: Dolor de cabeza (43% de los pacientes), rash/erupción (39%), náuseas (17%), pirexia (16%), urticaria (15%), prurito (11%), insomnio (10%), fatiga (9%), escalofríos (7%), malestar torácico (6%), disnea (6%) y mialgia (6%).⁽¹⁸⁾

Por ello, se debe observar y monitorizar al paciente durante la perfusión y al menos, durante 2 horas más tras su finalización y en caso de que ocurran reacciones adversas, está indicado el empleo de tratamiento sintomático para paliar las RAP. Si por el contrario, la infusión no es bien tolerada debe plantearse una interrupción del tratamiento, con el objetivo de tratar los síntomas y reanudar posteriormente la perfusión.⁽⁸⁾ Se debe contar también con el material necesario para tratar reacciones graves o anafilaxia y/o problemas cardíacos.

Durante la perfusión también surgen, en algunos casos, complicaciones propias del punto de inserción como: enrojecimiento, eritema, dolor, extravasación y dilatación del punto de inserción de la vía venosa periférica.

Además de las relacionadas con la perfusión, otras reacciones adversas comunes y que, además, fueron halladas en los ensayos clínicos, son: infecciones, leucopenia, linfopenia,

tumores y trastornos inmunitarios, entre los que se incluyen, alteraciones tiroideas, citopenias, nefropatías y púrpura trombocitopénica inmune (PTI).⁽¹⁹⁾

Las infecciones son unas de las complicaciones más frecuentes tras el tratamiento con Alemtuzumab ya que entre un 66-77% de los pacientes las desarrolla, debido a la inmunodepresión que sufren tras la administración del fármaco. Este dato contrasta con los pacientes que reciben IFN β , en los que solo entre un 45-55% sufren infecciones.

Las infecciones más comunes tras la perfusión de Alemtuzumab se producen en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis y en el tracto urinario. Tienen lugar también infecciones pertenecientes al grupo herpes.⁽²⁰⁾ La mayoría de ellas de carácter leve o moderado. Sin embargo, se pueden darse infecciones graves, que afectan entorno a un 2,7% de los pacientes que reciben Alemtuzumab, entre las que se engloban: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zoster e infección dental. En general, todas ellas tienen una duración normal y no precisan de medicación fuera de la convencional.⁽⁸⁾

Además de estas, se notifican casos graves del virus varicela zoster (0,3%), infección cervical por VPH (2%) y tuberculosis activa y latente (0,3%). En último lugar respecto a infecciones, a nivel de infecciones superficiales por hongos, se detecta candidiasis oral y vaginal en un 12% de los pacientes.⁽⁸⁾

Dentro de los trastornos autoinmunes que puede provocar el Alemtuzumab, se encuentran las alteraciones tiroideas, que afectan en torno a un 16-25% de los pacientes. Tras la perfusión desarrollan toxicidad tiroidea en los 48 meses siguientes a la primera administración, provocándoles alteraciones en el tiroides en forma de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis o crisis tirotóxicas.⁽²⁰⁾ En la mayoría de los casos la intensidad es leve o moderada, y son tratados con tratamientos convencionales, excepto algunos pacientes que pueden precisar tratamiento quirúrgico.

El desarrollo de alteraciones tiroideas, no impide recibir ciclos futuros de Alemtuzumab, ya que los estudios demuestran que la patología tiroidea no empeora tras un segundo ciclo.⁽⁸⁾

Por su parte, la citopenias autoinmunes son poco frecuentes y pueden incluir: neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia. Se utiliza como método diagnóstico, las analíticas de control que se obtienen de los pacientes. Tras la detección de citopenias se debe iniciar una intervención médica adecuada.⁽⁸⁾

En torno a un 0,3% de los pacientes de los ensayos son diagnosticados de nefropatías glomerulares autoinmunes que aparecieron sobre los 39 meses posteriores de la última infusión de Alemtuzumab.⁽⁸⁾

El diagnóstico se obtiene a través de cambios en los niveles de creatinina en suero, proteinuria y/o hematuria sin explicación. Resulta, por tanto, significativo los controles previos y posteriores, de niveles de creatinina en sangre y los análisis de orina con microscopía.⁽⁸⁾

La mayoría de los casos se identifican de forma temprana en los controles post-tratamiento, son tratados y ninguno ha desarrollado insuficiencia renal ni fallo renal.⁽²⁰⁾

Por último, una complicación grave es la PTI. Durante los ensayos clínicos afectó a un 1,35% de los pacientes.⁽²⁰⁾ La aparición de PTI suele ocurrir entre 14 y 36 meses después de la primera administración y cursa con síntomas como: hematomas, petequias, sangrado menstrual irregular y abundante y sangrado mucocutáneo espontáneo. Por ello resulta de vital importancia la monitorización, el control regular de las pruebas requeridas por el neurólogo y la educación al paciente sobre signos y síntomas de alerta.

Una vez el paciente acude a la consulta por presencia de síntomas o se detecta la PTI en un control rutinario, se debe obtener una analítica con recuento sanguíneo completo.⁽⁸⁾ El tratamiento de elección es el uso de corticoides, y si este no resulta exitoso, se emplean inmunoglobulinas y rituximab. La mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento y solamente 1 murió por hemorragia intracraneal.⁽²⁰⁾

7.7. CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN PACIENTES TRATADOS CON ALEMTUZUMAB

Las personas que padecen esclerosis múltiple deben ser tratados bajo un abanico multidisciplinar de profesionales ya que las necesidades que exigen así lo requieren. Partiendo de la base de que cada necesidad debe ser tratada por un especialista en el ámbito (ej. rehabilitación tratada con fisioterapeuta), la enfermería desempeña un papel fundamental en el tratamiento de la esclerosis múltiple y sirve además como nexo de unión entre los distintos profesionales, asegurando así una correcta continuidad de los cuidados y control de la persona.

La EM es una enfermedad crónica, degenerativa, de progresión insidiosa e incierta, que afecta a adultos jóvenes. Es por tanto, que la integración y adaptación de la enfermedad en la vida diaria no resulta fácil ni para el paciente ni para los que le rodean. Hay que tener en cuenta, que la EM afecta a todos los aspectos de la vida del paciente: sanitarios, económicos, profesionales, familiares, sociales y psicológicos; por tanto, resulta crucial, establecer una relación empática y a largo plazo con el paciente y su familia, ya que el profesional sanitario va a ser requerido para muchos ámbitos y en diferentes momentos de su vida.⁽²¹⁾

La enfermería cumple un papel vital en estos pacientes. Es por ello que para proporcionar una continuidad en los cuidados del paciente, el enfermero/a debe tener una amplia base teórica sobre la patología y tratamientos; experiencia con otros casos; habilidades de comunicación y mucha destreza para poder establecer una relación interpersonal saludable con el paciente.⁽²²⁾ Esto facilitará una relación de confianza con el paciente y su familia, que favorecerá una comunicación a largo plazo, un mayor cumplimiento de los controles y tratamiento y un sentimiento de comprensión por parte del paciente que ayudará a la expresión de dudas y temores y a la búsqueda de ayuda siempre que lo crea necesario.

Los enfermeros expertos en esclerosis múltiple cumplen una importante labor educativa ya que son los encargados de explicar la patología, los tratamientos y el curso de la enfermedad, así como resolver sus dudas. Se encargan también de empoderar a los pacientes y sus familiares, para que mediante la capacitación y el desarrollo de estrategias, sean capaces de convivir, lidiar, compensar y superar las deficiencias no solo cognitivas, sino también emocionales y sociales que provoca la enfermedad y que afectan a su calidad de vida.⁽²¹⁾

Además de los signos y síntomas físicos que provoca la enfermedad, la enfermería debe prestar atención a los síntomas psicológicos que conlleva, ya que se ha demostrado que problemas como la depresión influyen negativamente en la discapacidad. Son muchos los aspectos que influyen perjudicialmente en la salud mental de estos pacientes como: el carácter invalidante de la enfermedad, la edad de diagnóstico que coincide con el desarrollo de proyecto de futuro de una persona y el carácter progresivo de la misma, entre otros. Los problemas psicológicos más comunes son: depresión, ansiedad, fatiga e ideación suicida.⁽²³⁾

Así, algunas de las intervenciones de enfermería en el ámbito psicológico comprenden: el afrontamiento de la EM, que busca disminuir las repercusiones negativas psicológicas de la enfermedad y el afrontamiento eficaz del diagnóstico que tiene como objetivo disminuir las tasas de depresión, fatiga y riesgo de suicidio mejorando así la calidad de vida de los pacientes. Algunas de las actividades que realiza la enfermería para conseguir esos objetivos son: psicoeducación de la EM, plantear objetivos plausibles para los pacientes buscando una mayor

sensación de control de la enfermedad, mecanismos de adaptación y de relajación y habilidades sociales para aumentar los recursos de la persona.⁽²³⁾

Es por todo ello, por lo que en los pacientes con EM se realizan consultas regulares con el neurólogo y el enfermero/a experto en EM de consulta. Además de esto, el enfermero también se encarga de llamar a cada paciente con el objetivo de conseguir un vínculo más estrecho y un seguimiento más continuo del mismo. Todo permite una conexión constante del paciente con el sistema sanitario que posibilita una mejor atención al paciente.

Dentro de las consultas de enfermería, la utilización de una sistematización en la entrevista, brinda una valoración completa e integral del paciente, sin olvidar detalles; lo que posibilita una mejor promoción de la salud, prevención, rehabilitación del paciente y focalizar los problemas que le preocupan a cada uno. No se debe olvidar que a pesar de utilizar una valoración sistematizada, cada paciente es único y debe ser tratado acorde a sus pensamientos, estadio de la enfermedad y características del mismo de una forma holística.⁽²⁴⁾

Así, una vez el neurólogo ha considerado que la mejor opción terapéutica para el paciente con EM RR en fase activa es el Alemtuzumab, entra de nuevo en acción la función de la enfermería. El paciente es citado con la enfermera para que le vuelva a explicar, tras el médico, con más detenimiento en qué consiste el fármaco, cuál es el propósito y cuáles son los pasos a seguir a partir de entonces.

Desde ese momento, la enfermera se encarga de organizar los diferentes controles que se le exigen al paciente antes de la perfusión y sirve de nexo de unión con el Hospital de Día para concertar cita. Además de las labores administrativas, en numerosas ocasiones, según la enfermera de consultas de esclerosis múltiple de HUMV, cumple una labor tranquilizadora, resolutoria de dudas y temores, de apoyo y acompañamiento hasta el día de la perfusión. El día antes de recibir la primera administración de Alemtuzumab, el paciente tiene consulta nuevamente con el neurólogo y con la enfermera para comprobar por última vez que todo está correcto para iniciar la infusión del fármaco.

El primer día de tratamiento, el paciente acude al hospital de día donde es atendido por el equipo de enfermería de la unidad. Allí, se le vuelve a explicar el proceso y se le advierte que ante cualquier sintomatología, avise al equipo de enfermería o al médico. Para garantizar la continuidad de cuidados, la enfermera de consultas sube a la unidad a visitar y valorar al paciente.

A partir de ese momento, comienza la perfusión de los diferentes fármacos pautados en el protocolo. Por parte del equipo de enfermería, además de encargarse de la perfusión y otros aspectos técnicos, realiza una labor holística del paciente, valorando cada 30 minutos las constantes y la evolución de la persona. Una vez ha finalizado la perfusión, se exige al paciente que espere 120 minutos más para valorar posibles efectos adversos propios de la perfusión.

Tras la última administración del ciclo, el paciente vuelve a citarse con el neurólogo y la enfermera de consulta para realizar los diferentes controles que tiene pautados. La mayoría de ellos se realizan de forma ambulatoria en el centro de salud de atención primaria que le corresponda. A pesar de esto, la enfermera junto con el médico se encargan de valorar los resultados de los controles (analíticas y análisis de orina, entre otros) por si fuera necesario una consulta extraordinaria. Además, se programan citas presenciales y telefónicas para valorar y conseguir una continuidad de cuidados con el paciente.

Es todo ello, lo que permite asegurar unas tasas bajas de efectos secundarios graves y una mayor seguridad del fármaco. La labor de la enfermería es indispensable para una correcta y segura administración del fármaco, así como para asegurar una atención integral del paciente, un seguimiento correcto del mismo y unos cuidados centrados no sólo en el aspecto físico, sino también en el psicológico, social y familiar.

8. Conclusiones

La cura de la EM es aún desconocida, por lo que la mayoría de los fármacos van destinados a ralentizar la progresión de la enfermedad prolongando el tiempo inter-crítico entre brotes. Uno de los fármacos más novedosos es el Alemtuzumab, anticuerpo monoclonal específico, que ha demostrado en varios estudios una mayor eficacia sobre otros más antiguos y utilizados, como es el Interferon β -1a.

La EM es una patología neurodegenerativa y desmielinizante, que provoca no sólo un impacto físico en sus vidas, sino que altera el resto de variables de su día a día; afectando a su estado físico, social y emocional. Asimismo, la enfermedad es diagnosticada en adultos jóvenes, siendo la principal causa de discapacidad no traumática, modificando el resto de sus vidas desde el momento del diagnóstico. Lo más trascendental de esta enfermedad es la ausencia de tratamiento curativo.

La prevalencia de la enfermedad varía según la localización geográfica, aumentando la prevalencia conforme aumenta la latitud, siendo más destacada entre los 40º y 60º. Así, la prevalencia en España es del 0,1% de la población, afectando a 47 000 personas, y en Cantabria es del 0,096%, resultando el número de casos actuales en 560 personas aproximadamente.

El abordaje de la EM es multidisciplinar, involucrando a varios profesionales como neurólogos, psicólogos, trabajadores sociales y enfermeros, entre otros. La enfermería cumple un papel fundamental ya que además de ocuparse de abordar temas físicos, emocionales y sociales con el fin de promocionar su autonomía; es la responsable de la administración del tratamiento con Alemtuzumab, siendo la conocedora del fármaco, de las posibles complicaciones y la encargada de realizar los controles y seguimientos oportunos.

Debido al carácter neurodegenerativo de la enfermedad y la edad temprana de diagnóstico, la EM ocasiona un fuerte impacto en la vida de los pacientes; cambiando en muchas ocasiones, las prioridades e ideas de futuro. Por ello, es necesario sensibilizar a la población con el fin de mejorar su integración en la sociedad y normalizar la patología en todos los ámbitos. Sin olvidar, lo vital que resulta la investigación y la inversión de fondos en una patología compleja e incapacitante; buscando implementar los beneficios farmacológicos hasta aproximarse a una futura cura.

9. Bibliografía

1. Porras-Betancourt M., Núñez-Orozco L., Plasencia-Álvarez N.I., Quiñones-Aguilar S., Sauri-Suárez S. Esclerosis múltiple. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2007 [citado el 2 Feb. 2018]; 8 (1): 57-66. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2007/rmn071k.pdf>
2. Arcos Sánchez C., Salinas Vela FT., Olmedilla González MN. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Sanid. Mil. [Internet]. 2011 [citado el 2 Feb. 2018]; 67 (2): 108-114; ISSN: 1887-8571. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1887-85712011000200009
3. Fernández Fernández Ó., Saiz A. Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Medicina Interna Farreras P. Elsevier, España. 2012. [citado el 2 Feb. 2018]; 17: 1353-1360.
4. MS International Federation [sede web]. Londres: MISF the World Health Organization; 2008 [citado 10 Feb. 2018]. Atlas of MS 2013 [2 pantallas aproximadas]. Disponible en: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>
5. García de Sola R. Enfermedades desmielinizantes. Neurorgs [Internet]. 2009 [citado 10 Feb. 2018]; 1-14. Disponible en: <https://neurorgs.net/wp-content/uploads/Docencia/Pregraduados/CEU/Fisioterapia/EF4-Enfermedades-Desmielinizantes.pdf>
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). PT/V1/09042015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Publicado el 9 Abril. 2015 [citado 13 Feb. 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
7. Agencia Europea del Medicamento (ema) [sede web]. Londres: EU Agencies Network; 1995-2018 [citado 13 Feb. 2018]. Anexo I, Ficha técnica o resumen de las características del producto [48 páginas]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
8. Khaled M., Mohamed K. Corrigendum to 'Multiple Sclerosis: New insights and trends'. Asian Pac J Trop Biomed [Sede web]. 2017 [20 Feb. 2018]; 7(5): 493-504. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S2221169117301703/1-s2.0-S2221169117301703-main.pdf?tid=b26b3fdf-9537-4ea5-909d-ea8d15e3596&acdnat=1523828545_d11ce95b191ce0daaedb8c298c89e495
9. Iridoy Zulet M., Pulido Fontes L., Ayuso Blanco T., Lacruz Bescos F., Mendioroz Iriarte M. Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. Sociedad española de neurología [Sede web]. 2017 [22 Feb. 2018]; 32(7): 463-468. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0213485315000638/1-s2.0-S0213485315000638-main.pdf?tid=fc0f3d08-54c5-4f69-a7aa-b85ddc32c40c&acdnat=1523828650_bd08895d922a71da3f5765ea197c4640

10. Río J., Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. Med Clín (Barc) [Sede web]. 2014 [citado 21 Feb. 2018]; 143(Supl 3): 3-6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775315300026-S300>
11. Ruiz García D., Solar Salaverri LA. Esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica. Rev Cubana Med Gen Integr [Sede web]. 2006 [citado 3 Mar. 2018]; 22(2): 11 páginas. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v22n2/mgi11206.pdf>
12. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. Estados Unidos. [citado el 3 Mar. 2018]. Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/>
13. Martínez-Altarriba MC.; O. Ramos-Campoy I.M., Luna Calcaño, E., Arrieta-Antón. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. Semergen [Sede web]. 2015 [citado 15 Mar. 2018]; 41(5): 261-265. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-revision-esclerosis-multiple-1-a-S1138359314003232>
14. J Thompson A. et. al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. [Sede web]. 2018 [citado 1 Mar. 2018]; 17:162-73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442217304702>
15. A. J. Thompson S. Et. al. B-Cell Reconstitution and BAFF After Alemtuzumab (Campath-1h) Treatment of Multiple Sclerosis. J Clin Immunol [PubMed]. Sept. 2009 [citado 8 Mayo 2018]; 30(1):99-105. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26821345_B-Cell_Reconstitution_and_BAFF_After_Alemtuzumab_Campath-1H_Treatment_of_Multiple_Sclerosis?enrichId=rgreq-3e29ee7a3f68655bb0d6d743350fc1e2-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdOZlZODIxmZQ1O0FTOjEwMjUwODEwMTg5ODI0MkAxNDAXNDUxMjQ0MzMx&el=1_x_3&_esc=publicationCoverPdf
16. Azzopardi L., Coles A. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. Department of Clinical Neurosciences, U. Cambridge [Internet]. 2011 [citado 8 Mayo 2018]; 48(2):79-82. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272802478_Alemtuzumab_in_Multiple_Sclerosis
17. Genzyme Sanofi. Monografía del producto: Lemtrada ® [folleto]. España; febrero 2015.
18. Casanova E. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. Neurología [Internet] 2013 [citado 9 Mayo 2018]; 28(3): 169-178. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0213485311000995/1-s2.0-S0213485311000995-main.pdf?_tid=4273fdee-2847-44db-8bca-0bd6e8a5fd34&acdnat=1525892818_b372a475530065cff8bdcd0ccf0237e5
19. Álvarez Herranz P. Et al. Evaluación positiva de medicamentos: junio/julio 2013. Sanid. Mil [Internet]. 2013 [citado 9 Mayo 2018]; 69 (4): 260-265. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/sm/v69n4/nota_tecnica.pdf

20. Galán Sánchez-Seco V. Et. al. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Med Clin (Barc.) [Internet]. 2014 [citado 9 mayo de 2018]; 143 (Supl 3): 30-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775315300075>
21. Almeida LHRB., Rocha FC., Nascimento FCL., Campelo LM. Ensinando e aprendendo com portadores de Esclerose Multipla: relato de experiencia. Revista Brasileira de Enfermagem. 2007 [citado 9 mayo de 2018] 60: 460-463. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672007000400020&script=sci_abstract
22. González Ortega Y. La enfermera experta y las relaciones interpersonales. Chía, Colombia. Octubre 2007 [citado el 9 mayo de 2018] Vol 7, nº2; 130-6. Disponible en: <http://aquichan.unisabana.edu.co/index.php/aquichan/article/view/108/217>
23. Castro Álvarez YM., Terrón Moyano R., Campos López MR. Intervención de la enfermera especialista en salud mental en un programa de afrontamiento de la Esclerosis Múltiple. Biblioteca las casas. 2012 [citado el 8 mayo de 2018]; 8 (1). Disponible en: <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0635.php>
24. Antonia Corso NA., Soares Gondim AP., Rocha D'Almeida PC., de Freitas Albuquerque MG. Nursing care sistematization for outpatient treatment care of patients with multiple sclerosis. Rev. Esc. Enferm. USP. 2013 [citado el 8 mayo de 2018]; 47 (3): 531-536. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342013000300750&script=sci_arttext&tlng=en

10.Anexos

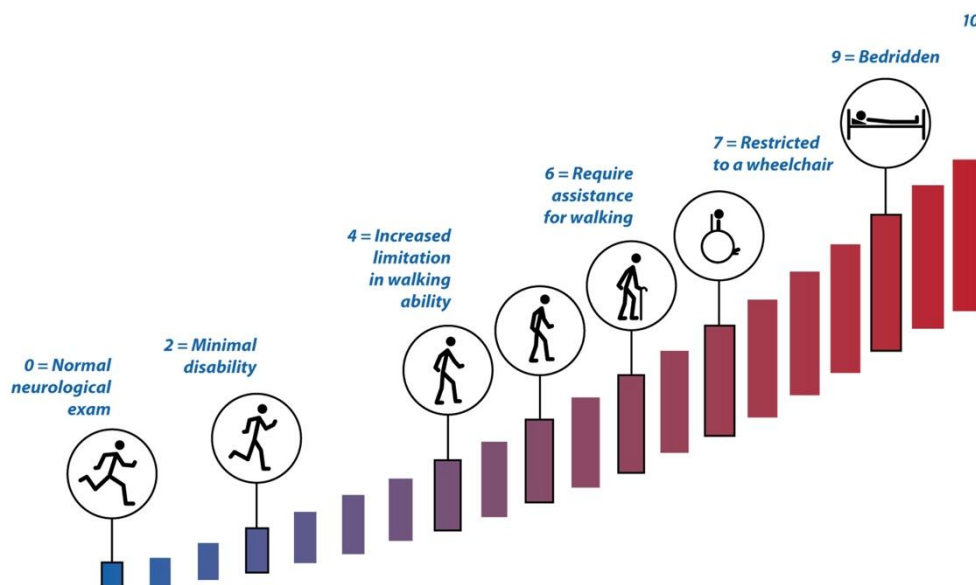
ANEXO I

La Escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS) es la escala utilizada para evaluar la situación funcional de las personas con EM. Evalúa la discapacidad atendiendo a ocho sistemas funcionales.

- Función piramidal
- Función cerebelosa
- Función tronco cerebral
- Función mental
- Función sensitiva
- Función visual
- Función intestinal
- Función vesical

La puntuación final oscila del 0-10. Donde 0 significa exploración neurológica normal hasta 10 que significa muerte por esclerosis múltiple.

Expanded Disability Status Scale



Expanded Disability Status Scale (EDSS). Kurtzke JF. Neurology

ANEXO II

Protocolo Hospital de Día Médico, HUMV

NEUROLOGÍA

Alemtuzumab

ADMINISTRACION DE ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®)

INFORMACIÓN GENERAL

- Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno de superficie celular CD52 de los linfocitos T y B, que provoca citolisis celular dependiente de anticuerpos y lisis mediada por el complemento
- Está indicado en pacientes adultos diagnosticados de **ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE con enfermedad activa**

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis (12 mg/día) se administra en dos ciclos: el primero de 5 días consecutivos (dosis total 60 mg); y el segundo, 12 meses después, de 3 días consecutivos (dosis total 36 mg)
- La infusión debe completarse antes de 8 horas después desde la dilución, por lo que el fármaco llegará recién preparado desde el Servicio de Farmacia, diluido en **100 ml** de SSF y se debe administrar con bomba de perfusión en 5 horas, con la siguiente pauta:

Tiempo	Veloc. infusión
1ª hora	10 mL/h
2ª-3ª hora	20 mL/h
4ª-5ª hora'	25 ml/h

- La bolsa de infusión debe protegerse de la luz, desde que se prepara la dilución y durante el tiempo que dura la infusión

PREMEDICACIÓN

- No se debe iniciar la infusión del fármaco **hasta que no hayan pasado 30 minutos desde que terminó la administración** de la siguiente premedicación y en el siguiente orden:

- Metilprednisolona (aplicar el protocolo de bolos de corticoides para EM):
 - Días 1, 2 y 3: 1000 mg EV en 250 mL de SSF a pasar en 60 minutos
 - Días 4 y 5: 500 mg EV en 250 mL de SSF a pasar en 60 minutos
- Todos los días:
 - Paracetamol 1 gr EV
 - Dexclorfeniramina (Polaramine®) 5 mg EV

CONSTANTES VITALES

- Se registrarán TA, FC y Tª antes de iniciar la infusión, cada 30 minutos hasta finalizar la misma y, por último, a los 60 y 120 minutos de haber terminado (periodo de observación postratamiento)

NEUROLOGÍA

Alemtuzumab

REACCIONES ADVERSAS ASOCIADA A LA INFUSIÓN

- Las reacciones más graves que pueden ocurrir (sobre todo en los primeros días y sobremanera si no se ha administrado premedicación) son: náuseas/vómitos, fiebre, urticaria, fibrilación auricular, malestar torácico, hipotensión y shock anafiláctico.
- Otras reacciones descritas: cefalea, rubefacción, erupción cutánea, prurito, escalofríos, insomnio, disnea, fatiga, disgeusia, taquicardia, dispepsia, mareo, dolor.
- Si, a pesar de la premedicación, aparecen tales u otras reacciones: parar la infusión y avisar al médico del HDM para que valore el tratamiento a seguir (salino, paracetamol, antihistamínico, corticoide, adrenalina, antiemético)
- A los 30 minutos de haber cedido la reacción se reiniciará la perfusión a la velocidad inferior a la que llevaba en el momento de la reacción y, según lo vaya tolerando, se harán incrementos progresivos cada 15-30 minutos

TIEMPO DE RESERVA: 10 horas