



DOI: 10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.158-164

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/580>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de Revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 158-164



Tratamiento a pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple

Treatment of patients diagnosed with multiple sclerosis

Tratamiento de pacientes diagnosticados com esclerose múltipla

Ivan Marcelo Sornoza Palma¹; Andrés Medardo Beltrán Cevallos²; Ronald Steven Bravo Ávila³; Kenia Elizabeth Mero Parrales⁴; Joselyne Mariam Rodríguez Delgado⁵; Johan Zambrano Zambrano⁶

RECIBIDO: 23/09/2020 **ACEPTADO:** 12/12/2020 **PUBLICADO:** 30/12/2020

1. Especialista en Medicina General Integral; Médico general; Médico tratante en distrito 13d04; Líder estrategia médico del barrio en diversos centros de salud; Líder en estrategia de promoción de salud en CS 24 de mayo distrito 13d04; Manta, Ecuador; marcelosornozap@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0652-9074>
2. Médico Residente de emergencia en la Clínica de Especialidades Centeno. (2018 – 2019); Medico de emergencia en el Centro de Salud Manta Tipo C del distrito de salud 13D02; Médico Cirujano, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM); Manta, Ecuador; andresbeltranc1@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6906-020X>
3. Médico General en el Centro de Salud Paraíso La 14 y Hospital Básico El Carmen; Médico Cirujano, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM) Manta, Ecuador; rsba1996@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6263-6686>
4. Médico Cirujano; Investigadora Independiente; Médico Cirujano, Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí (ULEAM); Manta, Ecuador; kenia.mero.parrales@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7338-471X>
5. Médico Interna Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social; Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí; Manta, Ecuador; jose-lynerodriguez.m02@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5026-814X>
6. Médico Interno Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social; Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí; Manta, Ecuador; daro-nis27@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7241-8268>

CORRESPONDENCIA

Ivan Marcelo Sornoza Palma
marcelosornozap@gmail.com

Manta, Ecuador

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central con una etiología multifactorial y una historia natural muy variable. Una comprensión cada vez mayor de la inmunopatogénesis de la afección ha llevado a una gama cada vez mayor de terapias para esta enfermedad previamente intratable. Si bien una cura para la EM sigue siendo difícil de alcanzar, se puede lograr el potencial de reducir la actividad de la enfermedad inflamatoria al prevenir las recaídas y minimizar la progresión de la enfermedad. Se reconoce cada vez más la importancia del tratamiento temprano para minimizar la discapacidad a largo plazo. La mayoría de las terapias más nuevas y efectivas están asociadas con riesgos y problemas prácticos que requieren una estrategia de manejo activa y una vigilancia continua. Hasta la actualidad esta enfermedad sigue siendo un desafío para la medicina, sin embargo, el uso de nuevas terapias y tratamientos han abierto una brecha de esperanza en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, por medio de la siguiente revisión bibliográfica se busca dar a conocer.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, Diagnóstico, Tratamiento.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system with a multifactorial etiology and a highly variable natural history. A growing understanding of the immunopathogenesis of the condition has led to a growing range of therapies for this previously intractable disease. While a cure for MS remains elusive, the potential to reduce inflammatory disease activity can be achieved by preventing relapses and minimizing disease progression. The importance of early treatment to minimize long-term disability is increasingly recognized. Most newer and more effective therapies are associated with practical risks and problems that require an active management strategy and ongoing vigilance. Until now this disease remains a challenge for medicine, however the use of new therapies and treatments has opened a gap of hope in the prognosis and quality of life of patients. In this sense, the following bibliographic review seeks to publicize current treatments that give rise to solutions for those suffering from this type of pathology.

Keywords: Multiple sclerosis, Diagnosis. Treatment.

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença auto-imune do sistema nervoso central com uma etiologia multifactorial e uma história natural altamente variável. Uma compreensão crescente da imunopatogenia da doença levou a uma gama crescente de terapias para esta doença anteriormente intratável. Embora a cura da EM permaneça elusiva, o potencial para reduzir a actividade da doença inflamatória pode ser alcançado prevenindo recaídas e minimizando a progressão da doença. A importância de um tratamento precoce para minimizar a incapacidade a longo prazo é cada vez mais reconhecida. A maioria das terapias mais recentes e mais eficazes estão associadas a riscos e problemas práticos que requerem uma estratégia de gestão activa e uma vigilância contínua. Até agora esta doença continua a ser um desafio para a medicina, contudo o uso de novas terapias e tratamentos abriu uma brecha de esperança no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes. Neste sentido, a seguinte revisão bibliográfica procura divulgar os tratamentos actuais que dão origem a soluções para aqueles que sofrem deste tipo de patologia.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Diagnóstico. Tratamento.

Introducción

La Esclerosis múltiple (EM) es un trastorno del sistema nervioso central mediado por el sistema inmunitario. Esta enfermedad no tratada provoca una discapacidad significativa durante la flor de la vida para muchas personas con la enfermedad. Los autores (Handel, Williamson, & Disanto, 2011) la definen como “una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización y degeneración axonal”.

La etiología de la EM aún no se ha descubierto por completo, pero el virus de Epstein-Barr, la deficiencia relativa de vitamina D4 y el tabaquismo han sido identificados como factores de riesgo ambiental que interactúan con los más de 100 factores genéticos asociados con la susceptibilidad a la enfermedad (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, 2011).

La prevalencia conocida de EM está aumentando, lo que probablemente se deba a una mayor conciencia y mejores técnicas de imagen. La presentación clínica de la EM es extremadamente variable y es en gran medida impredecible. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con EM requieren ayuda para caminar dentro de los 15 años posteriores al inicio de la enfermedad. Esta enfermedad no suele reducir la esperanza de vida; sin embargo, el desarrollo de complicaciones (Por ejemplo., neumonía, urosepsis) puede llevar a una esperanza de vida más corta que la media. “Las tasas de suicidio de los pacientes con diagnóstico de EM son de hasta 7.5 veces más altas que las tasas observadas en la población general” (Munger, Levin, & Hollis, 2006).

Con respecto a la patogénesis de la EM, se cree que tanto factores genéticos como ambientales juegan un papel. Varios factores causales parecen afectar el riesgo de desarrollar EM, “como infecciones virales previas; antes de los 15 años, antecedentes familiares (principalmente familiares de primer grado); fumar cigarrillos; y disminución de la exposición a la luz solar / niveles de vitamina D” (Broadley, Barnett, & Boggild, 2014).

En los últimos 20 años se ha experimentado un progreso considerable en la comprensión de la fisiopatología y el avance del tratamiento de la EM. Se han autorizado y financiado varias

terapias moderadamente eficaces y, más recientemente, muy eficaces en varias partes del mundo. El propósito de este artículo es resaltar algunos desarrollos recientes en el tratamiento de la EM, con especial énfasis en las implicaciones más amplias de los agentes más nuevos para los proveedores de atención médica.

Metodología

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la encaminada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido Davila, (2015) define la metodología “como aquellos pasos anteriores que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas” (p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas Tratamiento a pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

Tipo de Investigación

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan. En este sentido, la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por Castro (2016), “se ocupa del estudio de problemas planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y / o electrónicos”. (p.41).

En consideración a esta definición, la orientación metodológica incluye la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos, donde se encuentran ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar una característica inmersa en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones propuestas por diferentes inves-

tigadores en relación al tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la investigación, apoyados en las herramientas tecnológicas para la búsqueda de trabajos con valor científico disponibles en la web que tenían conexión con el objetivo principal de la investigación.

Fuentes Documentales

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, llevan a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo valor científico y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para Castro,(2016) las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno” (p.41). Por lo tanto, se procedió a cumplir con la lectura previa determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

Técnicas para la Recolección de la Información

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características del estudio. Bolívar, (2015), refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p.71).

Tal como lo expresa, Bolívar, (2015) “Las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general. El autor Bolívar, (2015) también

expresa que las técnicas de procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que deben cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicadas las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

Resultados

El panorama actual de la terapia de la EM

La elección de la terapia para una persona con EM dependerá de la fase y la actividad clínica de la enfermedad, las consideraciones individuales del paciente y los aspectos prácticos de la administración del fármaco. Las diversas terapias tienen diferentes niveles de eficacia, pero el impacto de incluso los agentes más efectivos a corto o medio plazo sobre la progresión de la enfermedad y la atrofia cerebral es modesto. La conversión o la continuación de la enfermedad progresiva aún pueden ocurrir mientras se utilizan las terapias más efectivas, aunque hay evidencia de una nueva actividad de enfermedad inflamatoria.

Los dos agentes con mayor eficacia se administran como infusiones intravenosas. “Cada uno está asociado con riesgos significativos, ya sea en forma de leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP) por natalizumab, o el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, más comúnmente la enfermedad de Graves, con alemtuzumab” (Cohen, Coles, & Arnold, 2012).

La seguridad de las terapias inyectables establecidas desde hace mucho tiempo (interferones y acetato de glatiramer) se ha confirmado durante más de dos décadas de uso, pero estos medicamentos tienen efectos secundarios menores y requieren inyecciones subcutáneas o intramusculares autoadministradas. Su eficacia en la “prevención de recaídas es modesta, pero su beneficio a largo plazo en la reducción de las tasas de la progresión es alentador. Las preparaciones de estos dos agentes que requieren una administración menos frecuente pueden mejorar su tolerabilidad” (Khan, Rieckmann, & Boyko, 2013)

Los agentes orales fingolimod y dimetilfumara to tienen una eficacia intermedia, parecen ser seguro y bien tolerado; tienen efectos adversos relativamente menores que necesitan ser monitoreados y manejados. La eficacia del agente oral teriflunomida parece encontrarse en algún lugar entre la de los otros dos medicamentos administrados por vía oral y las terapias inyectables (interferones y acetato de glatiramer), y su perfil de seguridad también es reconfortante.

Practicidades

La terapia modificadora de la enfermedad se debe considerar en cualquier paciente con un primer episodio de desmielinización en el que la evidencia de apoyo en forma de resonancia magnética y hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) respalden firmemente un diagnóstico de EM, o cuando se ha diagnosticado EM remitente-recidivante. Aquellos pacientes que eligen no comenzar el tratamiento, debido a preferencias personales o porque consideran que el curso de la enfermedad es leve, deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de evidencia de actividad adicional de la enfermedad, para garantizar que esta decisión se pueda revisar cuando sea necesario.

Mientras en general, se ha recomendado un enfoque de inicio lento y escalonado para los pacientes con EM leve o moderada remitente-recidivante, la mayoría de los estudios han destacado la necesidad de comenzar el tratamiento temprano.

No hay pruebas suficientes para apoyar el concepto de terapia de inducción (el uso de una terapia de mayor eficacia seguida inicialmente de una terapia de menor eficacia) para la EM; El control óptimo de la enfermedad generalmente requiere la continuación de una terapia efectiva (Broadley, Barnett, & Boggild, 2014).

La evidencia de una mayor actividad de la enfermedad (hallazgos clínicos o de resonancia magnética) generalmente se considera que indica que se debe tomar en cuenta la intensificación de la terapia o un cambio a una alternativa. "La importancia de nuevas lesiones en los primeros 6 meses de terapia es incierto, ya que pueden reflejar eventos que ocurrieron antes de iniciar el tratamiento o un retraso en la respuesta al tratamiento" (Broadley, Barnett, & Boggild, 2014). Por esta razón, hay poca evidencia de

la utilidad de las terapias combinadas, aunque se están llevando a cabo estudios relevantes. Si bien se han expresado preocupaciones sobre los períodos de lavado y la evitación de superposiciones al cambiar entre agentes terapéuticos, no se han identificado problemas específicos, con una excepción. Los autores Bloomgren, Richman, & Hotermans, (2012) exponen que "si se inicia el tratamiento con natalizumab, existe un mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que son positivos a anticuerpos contra el virus John Cunningham (JC) y han estado expuestos a terapia inmunosupresora".

Se recomienda que todas las terapias para la EM se suspendan en mujeres que planean quedar embarazadas. Sin embargo, existe el riesgo de que reaparezca la actividad de la enfermedad, sobre todo si hay retrasos en la concepción. Esto lleva a decisiones difíciles sobre si el tratamiento debe continuar hasta que se haya confirmado que la mujer está embarazada y si la terapia debe interrumpirse durante el embarazo mismo. Esta última decisión a menudo estará guiada por la actividad reciente de la enfermedad y cualquier experiencia previa de ataques de EM durante el embarazo. En ese caso Bloomgren, Richman, & Hotermans, (2012) expresa

Las opciones más seguras para las mujeres jóvenes en edad fértil son el acetato de glatiramer y el dimetilfumarato (categoría de embarazo B1), mientras que el fingolimod (categoría D) y la teriflunomida (categoría X) son las opciones más riesgosas. El embarazo en sí, en particular el segundo y tercer trimestre, se asocia con un riesgo reducido de recaída (p. 88)

Todos los tratamientos actuales para la EM tienen algunos efectos secundarios menores y varios de los agentes más potentes están asociados con riesgos específicos que necesitan ser manejados. Tres problemas particulares que requieren atención se discuten a continuación:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

La PML según sus siglas en inglés es causada por una infección del cerebro con el virus JC; típicamente se desarrolla en el contexto de una inmunodeficiencia o terapia inmunosupresora. La leucoencefalopatía multifocal progresiva se

ha documentado ampliamente en pacientes con EM tratados con natalizumab, y existen informes de casos asociados con dimetilfumarato y fingolimod.

Se requiere precaución al usar estos medicamentos en pacientes con anticuerpos contra el virus JC positivos. El virus JC es portado por el 40% -50% de la población general, y el estado de portador se puede probar con la prueba de anticuerpos Stratify JCV (Focus Diagnostics). Después de 4 años de exposición al natalizumab, los pacientes que dan positivo al anticuerpo del virus JC tienen un riesgo de 1 en 200 de desarrollar LMP; en pacientes con anticuerpos negativos contra el virus JC, el riesgo se estima en menos de 1 en 10000 (Bloomgren, Richman, & Hotermans, 2012).

Los principales síntomas de presentación son "hemiparesia de inicio subagudo, disfasia, deterioro cognitivo y convulsiones" (Clifford, De Luca, & Simpson, 2010). El inicio de los síntomas puede ser sutil y puede ser oscurecido aún más por síntomas cognitivos o disfásicos, en relación con ello Clifford, De Luca, & Simpson, (2010) expresan

Si estos u otros signos neurológicos inexplicables se desarrollan en un paciente que toma natalizumab, se debe derivar inmediatamente a su neurólogo, suspender el tratamiento y solicitar evaluaciones urgentes de resonancia magnética y punción lumbar. La presencia de ADN del virus JC en el LCR debe analizarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), incluso cuando los resultados de las pruebas serológicas de anticuerpos contra el virus JC sean negativos deterioro cognitivo y convulsiones (p. 438).

La aparición de los síntomas puede ser sutil y puede verse oscurecida por síntomas cognitivos o disfásicos. Si estos u otros signos neurológicos inexplicables se desarrollan en un paciente que toma natalizumab, se debe derivar inmediatamente a su neurólogo, suspender el tratamiento y solicitar evaluaciones urgentes de resonancia magnética y punción lumbar. "La presencia de ADN del virus JC en LCR debe analizarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), incluso cuando los resultados de las pruebas serológicas de anticuerpos contra el virus JC sean negativos." (Clifford, De Luca, & Simpson, 2010)

Enfermedad autoinmune

Las enfermedades autoinmunes con más prevalencia son la enfermedad tiroidea autoinmune (30%), púrpura trombocitopénica idiopática (~1%) y, más raramente, anticuerpos glomerulonefríticos anti-membrana basal glomerular (MBG). En tal sentido, esto puede desarrollarse entre 1 y 5 años después de comenzar el tratamiento con alemtuzumab.

Se requiere una vigilancia continua de los síntomas de estas complicaciones y, quizás lo más importante, pruebas de laboratorio regulares, incluidos hemogramas completos cada mes durante al menos 5 años. Si se detectan temprano, estas afecciones responden a las terapias estándar, pero pueden surgir de manera bastante precipitada y deben ser tratadas con urgencia por médicos con experiencia relevante (Cohen, Coles, & Arnold, 2012).

Linfopenia y resultados de las pruebas de función hepática alterada

Casi todas las terapias disponibles se han asociado en diversos grados con linfopenia o alteraciones de la función hepática. Es probable que estos efectos formen parte de los mecanismos de acción de fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab.

La repetición de las pruebas y posiblemente el cese de la terapia son apropiadas si hay desviaciones significativas de los valores normales (Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), grado 3: recuento de linfocitos $<0.5 \times 10^9 / L$, o mayor de cinco veces la elevación de los niveles de la enzima hepática) o una tendencia persistente fuera de los valores normales no se resuelven espontáneamente. Sin embargo, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si se detecta un grado más alto de anomalía (CTCAE, grado 4: recuento de linfocitos $<0,2 \times 10^9 / L$, o una elevación mayor de 20 veces de los niveles de enzimas hepáticas). (Cohen, Coles, & Arnold, 2012)

Conclusiones

Es evidente que la importancia de establecer con seguridad el diagnóstico temprano de EM, con miras a considerar la terapia lo antes posible es el éxito para dar frente a esta enfermedad. Monitorear y manejar los efectos secundarios es importante desde la perspectiva

de mantener el cumplimiento. Adicionalmente, se debe vigilar la actividad de la enfermedad mediante revisiones clínicas periódicas y exploraciones de resonancia magnética durante el tratamiento, en particular en los primeros 1 a 2 años, con un umbral relativamente bajo para intensificar el tratamiento en caso de una nueva actividad de la enfermedad.

La medicina se encuentra en una era emocionante para el tratamiento de la EM. Se dispone de una serie de terapias eficaces con un espectro de efectos y desventajas de la vía y frecuencia de administración, junto con los posibles beneficios y riesgos percibidos para el paciente individual. Los médicos generales y los médicos especialistas deben ser conscientes de las posibles complicaciones y características específicas de las terapias para la EM, particularmente en entornos rurales y remotos donde puede no estar disponible un acceso rápido a servicios neurológicos especializados.

Si bien se han logrado mejoras considerables en el tratamiento de la fase inflamatoria temprana de la EM, la eficacia de estos enfoques en la enfermedad progresiva ha sido decepcionante, incluso con las terapias más efectivas. Actualmente se está invirtiendo un esfuerzo considerable en la investigación de la fisiopatología de la enfermedad. Se han aprobado catorce productos de marca, con distintos niveles de seguridad y eficacia, que ahora se recetan de forma rutinaria. Aunque estos agentes disminuyen la progresión y / o la discapacidad en pacientes con EM, es importante señalar que ninguno de ellos elimina por completo la progresión de la enfermedad y la discapacidad.

Bibliografía

Bloomgren, G., Richman, S., & Hotermans, C. (2012). Risk of natalizumab-associated progressive multi-

focal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* , 1870-1880.

Bolívar, J. (2015). *Investigación Documental*. México. Pax.

Broadley, S., Barnett, M., & Boggild, M. (2014). Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: an Australian and New Zealand perspective. Part 1: historical and established therapies. *J Clin Neurosci* , 1835-1846.

Castro, J. (2016). *Técnicas Documentales*. México. Limusa.

Clifford, D., De Luca, A., & Simpson, D. (2010). Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* , 438-446.

Cohen, J., Coles, A., & Arnold, D. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* , 1819-1828.

Davila, A. (2015). *Diccionario de Términos Científicos*. Caracas: Editorial Oasis.

Handel, A., Williamson, A., & Disanto, G. (2011). Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* .

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* , 214-219.

Khan, O., Rieckmann, P., & Boyko, A. (2013). Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* , 705-713.

Munger, K., Levin, L., & Hollis, B. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* , 2832- 2838.



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.

CITAR ESTE ARTICULO:

Sornoza Palma, I. M., Beltrán Cevallos, A. M., Bravo Ávila, R. S., Mero Parrales, K. E., Rodríguez Delgado, J. M., & Zambrano Zambrano, J. (2020). Tratamiento a pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple. *RECIAMUC*, 4(4) (esp), 158-164. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(4\).diciembre.2020.158-164](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.158-164)