

## ➔ ESCLEROSIS MÚLTIPLE: ESCENARIO ACTUAL EN ARGENTINA

### DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inmunomediada, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal).

Afecta aproximadamente a 2.8 millones de personas en el mundo, y es 2 a 3 veces más común en mujeres, con un inicio de las manifestaciones clínicas y diagnóstico entre los 20 y los 40 años de edad. Es una de las causas más frecuentes de discapacidad en gente joven, considerada como la segunda causa de discapacidad neurológica en este grupo etario, luego de las lesiones por colisiones vehiculares.

Los síntomas con los que se manifiesta son muy variables y dependerán del sitio del sistema nervioso afectado. La presentación más frecuente consiste en la aparición de manifestaciones neurológicas denominadas recaídas y remisiones. Los pacientes que presentan esta forma evolutiva pueden mantenerse así a lo largo del tiempo, aunque algunos pacientes irán desarrollando una discapacidad residual. Otro grupo de pacientes, luego de un inicio con recaídas características, comenzará con una progresión de la discapacidad independientemente de las mismas, llamándose forma secundaria progresiva. Un grupo menor de pacientes nunca presentará recaídas y sumará nueva discapacidad con el paso del tiempo, conformando el tipo evolutivo primario progresivo.

Existen estudios epidemiológicos en Argentina que muestran un incremento en los últimos 10 años tanto en la prevalencia de esta patología (número de casos por 100.000 habitantes) como en su incidencia (número de casos nuevos por año por 100.000 habitantes). Se estima que la prevalencia se ubica entre 23.8 - 48.3 casos por 100.000 habitantes. Esta tasa ubica a la Argentina como un país de moderada prevalencia en comparación con otros países del mundo, siendo de alta prevalencia los países del norte de Europa, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda. Considerando los datos conocidos en nuestro país, se podría estimar que hoy en Argentina existen entre 11.000 y 22.000 personas con esclerosis múltiple.

Estudios realizados en Argentina muestran que 1 de cada 3 pacientes con esclerosis múltiple no tiene empleo, el 45% sufre de ansiedad y el 50% de depresión.

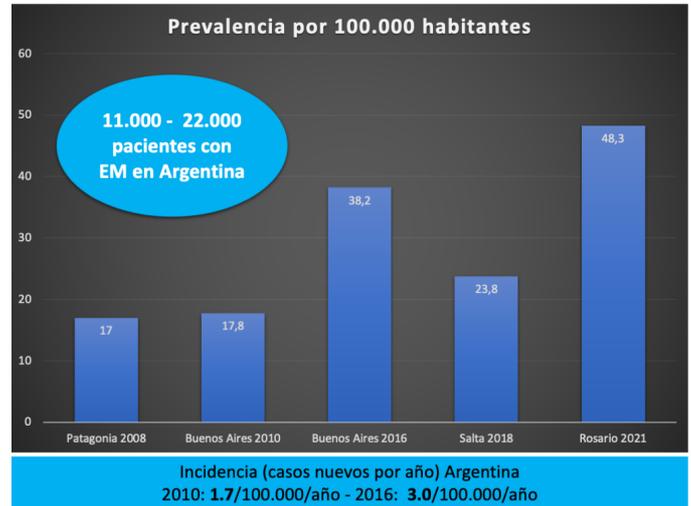


Imagen cedida, Barboza A. (Mayo, 2022)

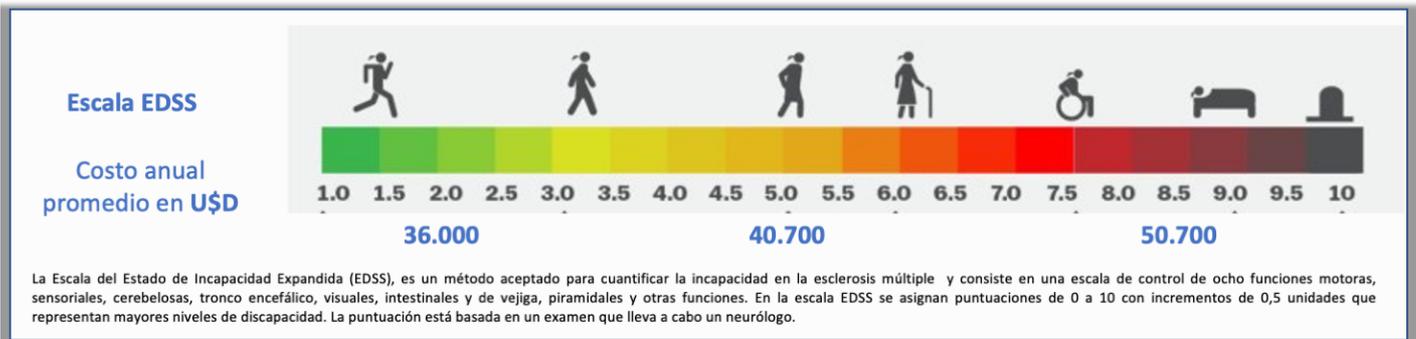
### EJES TEMÁTICOS

- Datos epidemiológicos
- Diagnóstico
- Tratamiento farmacológico
- Rehabilitación
- Bibliografía

El acceso al sistema de salud es tan variable como el sistema en sí mismo; la estadística indica que los pacientes no reciben su tratamiento en forma adecuada (por demoras en su inicio o interrupciones durante el mismo) con porcentuales del 18 - 19% si se trata de pacientes con prepagas u obras sociales como prestadoras de salud, y del 42% si se trata de pacientes atendidos en el sistema de salud pública.

La discapacidad que ocasiona esta enfermedad supone grandes gastos para el paciente y para el sistema de salud. Está demostrado que a mayor discapacidad mayores son los costos, los que oscilan entre los USD 36.000 anuales en pacientes con baja discapacidad, USD 40.700 con moderada discapacidad (por ejemplo, requieren asistencia para caminar), y de USD 50.700 con discapacidad severa (pacientes en silla de ruedas o postrados). Este incremento sustancial está vinculado fundamentalmente a costos indirectos o directos no médicos.





Carnero Contentti et al. (2019); Carnero Contentti et al. (2021); Ysraelit et al. (2014)

En nuestro país, desde 2018 funciona el Registro Argentino de Esclerosis Múltiple (RelevarEM), con el fin de conocer mejor cuál es el perfil de pacientes, sus evoluciones y respuestas a los tratamientos recibidos. Actualmente, el registro cuenta con 3.823 pacientes cargados por 60 médicos de 44 centros de todo el país, y los resultados de su análisis ya han permitido la presentación de 13 comunicaciones en congresos de la especialidad, 14 trabajos científicos publicados en revistas médicas indexadas, y 55 estudios que se encuentran actualmente en curso.

## DIAGNÓSTICO

Esta patología no tiene una prueba diagnóstica específica. El diagnóstico de la esclerosis múltiple se basa en la sospecha clínica y en el uso de herramientas como la Resonancia Magnética (RM), el análisis de líquido céfalo-raquídeo (LCR) y los Potenciales Evocados (PE). Eventualmente, la Tomografía de Coherencia Óptica (TCO) puede contribuir.

Los Criterios de Diagnóstico de McDonald 2017 (CD) fueron diseñados para ayudar al médico neurólogo a arribar al diagnóstico una vez descartadas otras patologías que puedan simular esclerosis múltiple. Sin embargo, a pesar de contar con esta herramienta, el diagnóstico de esta enfermedad sigue constituyendo un problema, especialmente por la demora de entre 2 y 3 años en llegar al mismo y también por el error que lo involucra.

En cuanto a la identificación de biomarcadores de progresión de la enfermedad así como de actividad clínica y subclínica, los mismos continúan siendo una área de vacancia y necesidad para el abordaje de la esclerosis múltiple.

De acuerdo a datos extraídos del ATLAS de la esclerosis múltiple, desarrollado por la Federación Mundial de Sociedades de EM (MSIF), en el 83% de los países existen obstáculos para diagnosticar esta enfermedad, en especial en aquellos con ingresos económicos más bajos. Un estudio publicado en 2020, basado en una encuesta a 1.469 personas con la enfermedad en 12 países de Latinoamérica, que incluye a la Argentina, indica que entre un 20 y un 50% de los pacientes tuvieron una demora de 2 años en el diagnóstico. La Resonancia Magnética aparece como la herramienta más utilizada, a la vez que el acceso a estudios basados en el análisis de líquido céfalo-raquídeo fue bajo y muy variable entre países.

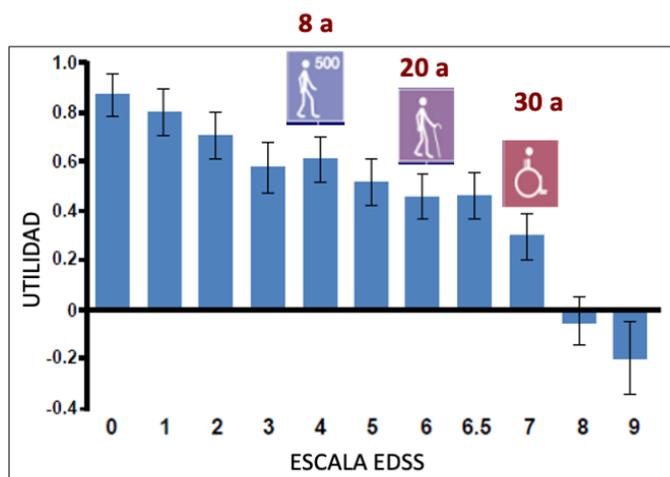


Imagen readaptada de MSsweb.nl y cedida, Barboza A. (Mayo, 2022)

En este mismo estudio, los datos específicos de Argentina muestran un muy buen acceso a los estudios de Resonancia Magnética y los Potenciales Evocados, pero solo la mitad de los pacientes pudieron acceder al estudio de líquido céfalo-raquídeo. De los pacientes incluidos en estos estudios, solo el 7.5% carecía de cobertura en salud.

En el ámbito local, una encuesta efectuada a 81 profesionales médicos neurólogos de todo el país indica que al menos un 50% de ellos tuvieron inconvenientes para acceder a los estudios de Resonancia Magnética y Potenciales Evocados. En el caso de los estudios sobre líquido céfalo-raquídeo, el 70% de los médicos manifestaron que tuvieron problemas para realizarlo. Otra encuesta dirigida a 203 pacientes asistidos en el Centro de Esclerosis Múltiple del Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, de la Ciudad de Buenos Aires, señala que la mitad de las personas con esclerosis múltiple contaban con cobertura médica por el Monotributo Social o bien que carecían de ella.

El 37% de los pacientes estaban desempleados. Por otro lado, la encuesta evidenció que los pacientes enfrentaron una demora para el diagnóstico de casi 3 años, causada fundamentalmente por la falta de cobertura en salud para acceder a los estudios necesarios. Además, el 45% de los pacientes manifestó haber tenido problemas de acceso a la medicación, el 60% a una rehabilitación kinésica y el 80% a un tratamiento de apoyo psicológico.

Las leyes de Discapacidad (Ley N° 22.431) y de Prestaciones básicas en la rehabilitación Integral de personas con discapacidad (Ley N° 24.901) contemplan a la mayoría de las necesidades de los pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, en la práctica, la accesibilidad dista de ser la adecuada y resulta asimétrica en relación al tratamiento farmacológico.

## Pruebas y procedimientos para el diagnóstico de EM

|  |   |
|--|---|
|  | El diagnóstico por imágenes de resonancia magnética (o RM, como abreviación) es un tipo de estudio en el que se utilizan fuertes campos magnéticos y ondas de radio para producir imágenes detalladas del interior del cuerpo. Un aspecto clave es que los estudios de RM pueden mostrar si hay daño en el sistema nervioso central antes de que la persona experimente síntomas de EM. |
|  | La punción lumbar, un procedimiento en el que se obtiene una muestra de líquido cefalorraquídeo y se la analiza para evaluar las células inmunitarias y los anticuerpos.  |
|  | La prueba de potenciales evocados, en la que se mide el tiempo que le lleva al cerebro recibir mensajes de los ojos, los oídos y la piel.   |
|  | Tomografía de coherencia óptica (TCO), en la que se analizan los nervios que se encuentran en el fondo del ojo para detectar signos de neuritis óptica, uno de los síntomas tempranos de EM más comunes.  |

Federación Internacional de Esclerosis Múltiple - Atlas de EM - 3a. Edición, parte 2: Manejo clínico de la Esclerosis Múltiple alrededor del mundo (Abril, 2021)

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En las últimas tres décadas se han desarrollado más de 18 fármacos que permiten un mejor control de la enfermedad y brindan una mejor calidad de vida a los pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, la disponibilidad global de medicamentos para esta enfermedad es notablemente diferente entre los países de alto, medio, medio-bajo y bajos ingresos, como se describe en el ATLAS de la esclerosis múltiple. Este documento indica que la asequibilidad se clasificó como la causa más común de falta de acceso al tratamiento en el 46% de los países, lo que aumenta al 86% en 21 países de ingresos medio-bajos y bajos.

En América Latina, los costos involucrados en la adquisición del diagnóstico, provisión de medicamentos y la atención a largo plazo de la esclerosis múltiple son un desafío para una región donde los sistemas de salud en muchos países no están diseñados o preparados para adoptar la atención de esta patología como parte de sus responsabilidades presupuestarias o sociales. Esto ocasiona un acceso limitado a fármacos modificadores de la enfermedad, aprobados en otros países occidentales.

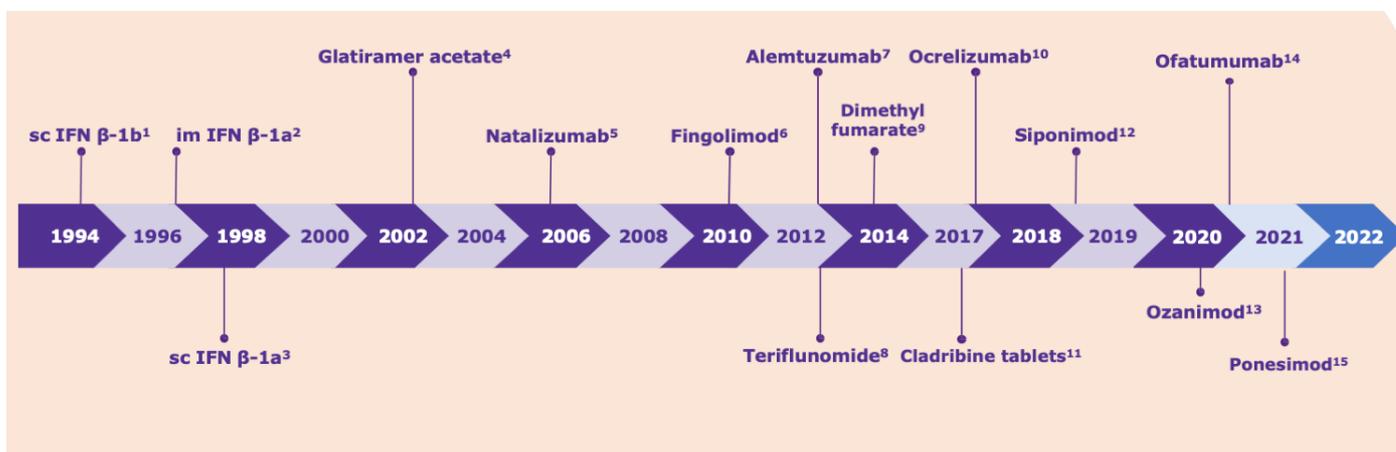
Si bien los fármacos inicialmente utilizados en el tratamiento, interferones y acetato de glatiramer, están disponibles en la mayoría de los países, la provisión de fármacos orales o de alta eficacia que permiten un mejor control se encuentra frecuentemente limitada. Además, en algunos países, si bien está aprobado su uso por las agencias regulatorias, los seguros de salud no cubren los costos, con lo cual el acceso a los mismos resulta extremadamente limitado.

En la mayor parte de los países de América Latina los seguros de salud privados son escasos, y la provisión de estos fármacos así como la de los fármacos para el tratamiento sintomático se realiza a través de hospitales públicos o sistemas de seguridad social con presupuestos limitados. En este contexto, la incorporación de productos genéricos o biosimilares al vademécum de diferentes seguros de salud públicos y privados aún no ha generado los resultados esperados.

El tratamiento temprano y con fármacos de adecuada eficacia permitiría en el mediano y largo plazo disminuir sustancialmente los costos de otros tratamientos médicos y no médicos. Queda demostrado que el tratamiento tardío o no adecuado de la esclerosis múltiple repercute tanto en la discapacidad residual del paciente como en el incremento de los costos para el sistema de salud (internaciones, rehabilitación, equipamientos), y en el costo social derivado de la pérdida de la productividad, retiros anticipados e impacto familiar.

Las asociaciones de pacientes con esclerosis múltiple, Esclerosis Múltiple Argentina (EMA) y Asociación de Lucha Contra la Esclerosis Múltiple (ALCEM), son ONGs que ayudan a paliar las dificultades de acceso al diagnóstico y tratamiento de las personas con esta enfermedad.

## PANORAMA ACTUAL EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EM



Terapia modificadora de la Enfermedad; IFN, interferon; im, intramuscular; sc, subcutáneo.

1. Interferon beta-1b SmPC, Diciembre 2020, Bayer; 2. Interferon beta-1a SmPC, Septiembre 2019, Biogen; 3. Interferon beta-1a SmPC, Diciembre 2020, Merck; 4. Glatiramer acetate SmPC, Marzo 2022, Teva; 5. Natalizumab SmPC, Marzo 2022, Biogen; 6. Fingolimod SmPC, Diciembre 2020, Novartis; 7. Alemtuzumab SmPC, Septiembre 2021, Sanofi Genzyme; 8. Teriflunomide SmPC, Diciembre 2021, Sanofi Genzyme; 9. Dimethyl fumarate SmPC, Enero 2022, Biogen; 10. Ocrelizumab SmPC, Julio 2021, Roche Genentech; 11. Cladribine tablets SmPC, Marzo 2022, Merck; 12. Siponimod SmPC, Enero 2021, Novartis; 13. Ozanimod SmPC, Febrero 2022, BMS; 14. Ofatumumab SmPC, Junio 2021, Novartis; 15. Ponesimod SmPC, Julio 2021, Janssen-Cilag.

Imagen cedida, Correale J. (Mayo, 2022)

La esclerosis múltiple está incluida en el listado de la Ley de Enfermedades Poco Frecuentes (Ley N° 26.689) y en el Programa Médico Obligatorio (PMO). En este contexto, los profesionales del área señalan que existe una marcada "sobre-demanda" de la solicitud del Certificado Único de Discapacidad (CDU).

## REHABILITACIÓN

Si bien el avance en el desarrollo de nuevos fármacos ha modificado el “curso histórico de la enfermedad” y mejorado el pronóstico de la esclerosis múltiple, aún quedan muchos aspectos de la enfermedad que no están resueltos con el uso de nuevos medicamentos, la mayoría de los cuales resultan además ser muy costosos.

La esclerosis múltiple es una enfermedad con una alta “carga sintomática” (cantidad de síntomas). Muchos de éstos son síntomas “visibles” (por ejemplo, la naturaleza física motora: alteraciones al caminar, del equilibrio, movilidad en las manos) y otros síntomas son “no-visibles” (deterioro cognitivo, alteraciones emocionales - conductuales como depresión o ansiedad, fatiga, dolor, síntomas esfinterianos y sexuales). Todos ellos tendrán su repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes, requiriendo un abordaje diferenciado.

Particularmente en referencia al deterioro cognitivo, el mismo está presente en el 50% de los pacientes con esclerosis múltiple. Consiste en fallas de memoria, dificultades de concentración, alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información, entre otros. El deterioro cognitivo tiene un alto impacto en el área laboral, educativa, social y familiar del paciente, que requiere ser identificado a tiempo y tratado con técnicas de rehabilitación específica.

En referencia a la fatiga, la misma afecta a casi el 80% de los pacientes, los que la refieren como el síntoma más discapacitante. La misma no tiene una adecuada respuesta al tratamiento con fármacos y requiere de un abordaje con terapias educativas y de ejercicios físicos que tienen un alto impacto terapéutico.

En Argentina son escasos los recursos profesionales adecuadamente entrenados (neuro-psicólogos, neurólogos, kinesiólogos, psiquiatras, terapeutas ocupacionales, nutricionistas, etc.) para abordar de manera multidisciplinaria la neuro-rehabilitación de pacientes con esclerosis múltiple. Nuestro país no dispone de suficientes centros de neuro-rehabilitación especializados para la atención de pacientes con esclerosis múltiple (tanto a nivel público como privado).

En este contexto estos pacientes no pueden acceder en nuestro país a las prácticas de una adecuada neuro-rehabilitación. Así, la práctica de rehabilitación de pacientes con esclerosis múltiple queda restringida y limitada sólo a la mejora de algunas alteraciones del área motriz, sin un abordaje adecuado de los síntomas “no visibles”. Tampoco se ejerce una mirada integral de la patología, existiendo una notoria asimetría en relación a la accesibilidad a la medicación inmunomoduladora (con costos muy elevados) y una vacancia en la terapia de rehabilitación.

### PARTICIPARON DE LA ELABORACIÓN Y/O REFERATO:

- **Dr. Andrés Barboza:** Jefe de Servicio de Neurología, Hospital Central de Mendoza. Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina.
- **Dr. Fernando Cáceres:** Director del Instituto de Neurociencias Restaurativas (INERE)
- **Dra. Adriana Carrá:** Jefa del Área de Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Británico, Buenos Aires
- **Dr. Jorge Correale:** Jefe de Neuroinmunología (FLENI). Vicepresidente del Comité Médico y Científico de la Federación Internacional de Sociedades de Esclerosis Múltiple (MSIF).
- **Dr. Orlando Garcea:** Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Biernacki T, Kokas Z, Sandi D, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, Faragó P, Kincses TZ, Klivényi P, Bencsik K, Vécsei L. (2022) Emerging Biomarkers of Multiple Sclerosis in the Blood and the CSF: A Focus on Neurofilaments and Therapeutic Considerations. *Int J Mol Sci.* 23:3383. doi: 10.3390/ijms23063383.
- Carnero Contentti E., Pettinicchi J.P., López P.A., Alonso R. et al. (2019) Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33:88-93. doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.024.
- Carnero Contentti E, Giachello S, Correale J. (2021) Barriers to access and utilization of multiple sclerosis care services in a large cohort of Latin American patients. *Mult Scler.* 1:117-129. doi: 10.1177/1352458519898590.
- Carnero Contentti E, López PA, Pettinicchi JP, Tkachuk V, Balbuena ME, Caride A. (2021) Employment status in people with relapsing multiple sclerosis from Argentina: Impact of disability and neuropsychological factors. *Work* 68:1171-1177. doi: 10.3233/WOR-213446.
- Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. (2016) Precision medicine in multiple sclerosis: biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Curr Opin Neurol.* 3:254-62. doi: 10.1097/WCO.0000000000000336.
- Correale J. (2017) Follow-on products for treatment of multiple sclerosis in Latin America: An update. *J Neurol Sci.* 381:153-159. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.3242.
- Cristiano E, Patrucco L, Miguez J, Giunta D, Correale J, Fiol M, Ysraelit MC, Cáceres F, Liguori NF, Saladino ML, Garcea O, Silva B, Alonso R, Carrá A, Curbelo MC, Martinez A, Steinberg J, Giachello S, Melcom MO, Rojas JI. (2016) Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 9:91-94. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.007.
- Garcea O, Villa A, Cáceres F, et al. (2009) Early treatment of multiple sclerosis: A Latin American Experts Meeting. *Multiple Sclerosis Journal* 15:1-12. doi:10.1177/1352458509106419.
- Jiang H, Delgado S, Wang J. (2021) Advances in ophthalmic structural and functional measures in multiple sclerosis: do the potential ocular biomarkers meet the unmet needs? *Curr Opin Neurol.* 34:97-107. doi: 10.1097/WCO.0000000000000897.
- Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK, Beiki O, Glaser A, Hillert J. (2017) Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 23:1233-1240. doi: 10.1177/1352458516675039.
- Rivera VM, Medina MT, Duron RM, Macias MA. (2014) Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology* 82:1660-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000000376.
- Rivera VM. (2018) Multiple Sclerosis: A Global Concern with Multiple Challenges in an Era of Advanced Therapeutic Complex Molecules and Biological Medicines. *Biomedicines* 6:112. doi: 10.3390/biomedicines6040112.
- Silva B. (2020) Análisis de la situación socio-sanitaria actual de los pacientes con Esclerosis Múltiple que son asistidos en el ámbito público en Argentina. *Congreso Argentino de Neurología.* p. 279
- Ysraelit C, Cáceres F, Villa A, Marcilla MP, Blanche J, Burgos M, Parera IC, et al. (2014) ENCOMS: Argentinian survey in cost of illness and unmet needs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 72:337-43. doi: 10.1590/0004-282x20140016.