

*Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud*

### **43R1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La Esclerosis Múltiple (EM) se conoce como entidad clínico-patológica desde hace más de 130 años, aunque su etiología aún es desconocida. La EM se caracteriza por la aparición de lesiones focales en el sistema nervioso central (SNC), denominadas “placas” en las que lo más llamativo es la inflamación, la pérdida de mielina (desmielinización), la pérdida de axones (neurodegeneración) y la gliosis. Estas lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el SNC.

Desconocemos su causa, pero el cuadro clínico de la EM es consecuencia de los procesos neuropatológicos mencionados. El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción de las vías mielinizadas normales, lentificándose la conducción e incluso bloqueándose, lo que da lugar a la aparición de los síntomas de la enfermedad. Los síntomas transitorios se relacionan con la inflamación/desmielinización y los síntomas definitivos con la pérdida axonal/neuronal y la gliosis.

La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad; los síntomas y signos están determinados por la localización de las lesiones. Las lesiones muestran predilección por ciertas partes del SNC (periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos, médula), dando lugar a complejos sintomáticos: debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía, nistagmo, disartria, temblor intencional, ataxia, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, paraparesia, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo.

Se distingue en la enfermedad una fase preclínica, en la que por casualidad pueden detectarse lesiones en RM sin que haya tenido lugar ninguna manifestación clínica. Más tarde, en el 90% de los casos se inicia un curso en brotes (forma remitente-recurrente- EMRR). Tras algunos años, se pasa a una fase transicional (cuando el paciente acumula discapacidad de 3-4 en la escala EDSS) y posteriormente se pasa a la fase secundariamente progresiva (EMSP). Hay un 10% de los pacientes con un curso progresivo desde el inicio, la forma primariamente progresiva (PP).

El diagnóstico clínico de la EM se realiza tomando en consideración la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial (presencia de síntomas y signos que indiquen la existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y de dispersión temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica). En la actualidad, con la clínica y con la ayuda de los métodos de investigación paraclínicos (LCR, potenciales evocados, resonancia magnética), es posible descartar con bastante seguridad otras enfermedades y tener cada vez más pronto un diagnóstico de certeza de la EM. Existen criterios diagnósticos, así como escalas de discapacidad y de calidad de vida que se usan comúnmente.

Desde el inicio de los CSUR de esclerosis múltiple, hemos asistido a modificaciones importantes:

1. La frecuencia de la enfermedad está en claro aumento, incluidas las edades extremas: niños menores de 15 años y adultos mayores de 65 años.

2. El número de pacientes con formas progresivas (primarias o secundarias) está aumentando y la enfermedad son precisas estrategias terapéuticas diferentes y ensayos clínicos específicos para estas formas clínicas.
3. Se han descrito entidades clínicas como la neuromielitis óptica (NMO), el trastorno de espectro neuromielitis óptica (NMOSD), la enfermedad de anticuerpos MOG (MOGAD) y otros síndromes clínicos autoinmunes que forman parte del diagnóstico diferencial y que exigen experiencia clínica acreditada y también de la posibilidad de disponer de recursos diagnósticos de laboratorio específicos que ayuden en su diagnóstico y en su manejo. Además, estas entidades precisan de tratamientos muy específicos, con un manejo cada vez más complejo y un impacto económico elevado. En los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevos y más potentes tratamientos, haciendo más compleja la decisión terapéutica (tratamiento de alta eficacia, estrategia de escalado o estrategia de inducción).
4. La relación eficacia/seguridad es una decisión cada vez más difícil, lo que justifica la necesidad de disponer de unidades de referencia con experiencia que establezcan las estrategias más adecuadas y homogéneas en todo el territorio nacional en la actualidad.
5. El impacto económico de los tratamientos es más elevado por lo que será necesario utilizarlos con criterios de eficiencia.

**Además de los habituales, los pacientes que se atenderían en estas unidades serían:**

1. **Pacientes de debut en edades extremas:** niños menores de 15 años y adultos mayores de 65 años.
2. **Pacientes con un diagnóstico diferencial complejo:** se requiere una gran experiencia en este tipo de casos y/o es necesario disponer de un entrenamiento muy especializado en el manejo de las técnicas diagnósticas:
  - EM con afectación simultánea del sistema nervioso periférico (SNP) o miopatía
  - Fenotipo de esclerosis múltiple (EM) de predominio medular ( $\geq 5$  lesiones) con carga lesional cerebral mínima ( $\leq 5$  lesiones)
  - Paciente con criterios diagnósticos clínico-radiológicos para esclerosis múltiple que presentan serología positiva confirmada para aquaporina 4 (AQP4) y/o glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG)
  - Criterios diagnósticos incompletos para aquaporina 4 (AQP4) y/o glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG)
  - Lesión desmielinizante única en SNC con elevada discapacidad o progresión secundaria (esclerosis solitaria)
3. **Pacientes con EM grave-compleja:** desde el principio de la enfermedad tiene un curso más agresivo de lo habitual:
  - Incremento de la puntuación en la escala de discapacidad EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\geq 1$  punto en los últimos 12 meses
  - EM con curso agresivo-fulminante
  - Elevada tasa anualizada de brotes:  $\geq 2$  brotes en los últimos 12 meses
  - Elevada carga lesional medular ( $\geq 5$  lesiones medulares)
  - Lesión/es pseudotumoral/es
  - Trastorno Espectro Neuromielitis Óptica (TENMO) o Enfermedad Asociada a la Glicoproteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOGAD) con un primer brote con repercusión funcional residual (secuela) grave
4. **Pacientes con alta complejidad terapéutica:**

- Brote grave refractario a tratamiento esteroideo parenteral
- Lesión desmielinizante única en SNC con elevada discapacidad o progresión secundaria (esclerosis solitaria)
- Embarazo con EM de alta actividad y de difícil manejo derivado del tratamiento modificador de la enfermedad instaurado
- Debut como Trastorno Espectro Neuromielitis Óptica (TENMO) o Enfermedad Asociada a la Glicoproteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOGAD) con  $\geq 2$  brotes/año
- Diagnóstico de Trastorno Espectro Neuromielitis Óptica (TENMO) o Enfermedad Asociada a la Glicoproteína Oligodendrocítica de la Mielina (MOGAD) en tratamiento modificador de la enfermedad con  $\geq 1$  brotes/año.
- Deterioro cognitivo con repercusión académica, laboral, social y/o familiar
- Alteración psiquiátrica grave
- Limitación de opciones terapéuticas por efectos adversos o contraindicación de los tratamientos modificadores de la enfermedad disponibles.
- Efecto adverso grave y/o persistente del tratamiento modificador de la enfermedad en curso
- Paciente con comorbilidades: enfermedad cerebrovascular o cardiovascular, neoplasia, infección latente o activa, enfermedad autoinmune sistémica

#### 5. Pacientes con necesidad de tratamiento sintomático específico:

- Neuralgia del trigémino y otros dolores neuropáticos
- Disfunción vesical-esfinteriana y/o sexual grave
- Espasticidad refractaria a tratamiento habitual ( $\geq 2$  extremidades con una puntuación  $\geq 3$  en la escala modificada de Ashworth)
- Fatiga grave refractaria a tratamiento: puntuación en la escala MFIS  $\geq 56$

El elevado nivel de especialización que se precisa para el abordaje de un paciente con esclerosis múltiple grave-compleja y con comorbilidades ha mejorado debido a la curva de aprendizaje que ha proporcionado la existencia de los CSUR y de esta forma los resultados en salud del manejo de casos complejos en los centros CSUR está permitiendo revertir ese conocimiento en el manejo de casos complejos hacia los centros remitentes. En la actualidad muchos pacientes con EM grave y compleja se siguen beneficiando y siguen precisando de la asistencia en estos centros con mayor especialización y experiencia.

Por otra parte, la existencia de unidades CSUR de esclerosis múltiple en España ha contribuido a mantener el principio de equidad al haber hecho posible el acceso a estas estrategias a pacientes que de otra manera no podrían disponer de una segunda opinión con las suficientes garantías.

**Estas unidades atenderán a pacientes con EM de cualquier edad; en caso de niños, lo hará un facultativo con experiencia en patología neurológica pediátrica.**

## A. Justificación de la propuesta

<p>► <b>Datos epidemiológicos</b> de la esclerosis múltiple (incidencia y prevalencia).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La EM afecta a adultos jóvenes y es potencialmente discapacitante y progresiva.</li><li>- Es cada vez más frecuente y ha dejado de ser una enfermedad rara según criterios de la OMS.<ul style="list-style-type: none"><li>Prevalencia: variable según las áreas, pero al menos 132 casos /100.000 habitantes</li><li>Incidencia: 6,2/1000.000 habitantes</li><li>En España hay al menos 55.000 afectados</li></ul></li><li>- Se han incrementado los casos de debut en niños menores de 15 años y en adultos mayores de 65 años</li><li>- Se han descrito nuevas entidades clínicas como la neuromielitis óptica, el trastorno de espectro neuromielitis óptica y la enfermedad de anticuerpos y otros síndromes clínicos autoinmunes que forman parte del diagnóstico diferencial.</li></ul>
---	--

## B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de pacientes con esclerosis múltiple

<p>► <b>Experiencia del CSUR:</b></p> <p>- <b>Actividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Número de pacientes que deben atenderse al año de esclerosis múltiple para garantizar una atención adecuada:</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1.000 pacientes (nuevos y en seguimiento), niños y adultos, con esclerosis múltiple atendidos en el año en la Unidad, de media en los tres últimos años</li><li>- 30 pacientes nuevos &gt;14 años, diagnosticados de esclerosis múltiple, atendidos en el año en la Unidad de media, en los 3 últimos años<ul style="list-style-type: none"><li>- Al menos 2 pacientes pediátricos nuevos ≤14 años, diagnosticados de esclerosis múltiple, atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años</li></ul></li><li>- La primera consulta de sospecha de EM debe hacerse en un plazo inferior a 30 días</li></ul>
---	---

<p>- <b>Otros datos:</b> investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Procedimientos</b> realizados a pacientes, adultos y niños, con esclerosis múltiple en el año, de media en los 3 últimos años: <ul style="list-style-type: none"> <li>50 punciones lumbares/líquido cefalorraquídeo</li> <li>30 determinaciones de Ac Anti-NMO</li> <li>30 determinaciones de Ac Anti-MOG</li> <li>30 determinaciones de neurofilamentos en suero/año</li> <li>250 RM</li> <li>100 potenciales evocados</li> <li>25 tomografías de coherencia óptica</li> </ul> </li> <li>- Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para neurología y pediatría</li> <li>- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad participa en publicaciones en este campo.</li> <li>- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con esclerosis múltiple para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.</li> <li>▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas.</li> <li>▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación continuada en esclerosis múltiple para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</li> </ul>
---	--



<p>- <b>Formación básica de los miembros</b> del equipo <sup>a</sup>:</p> <p>- <b>Equipamiento específico</b> necesario para la adecuada atención de la esclerosis múltiple:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con esclerosis múltiple.</li> <li>- Resto personal de la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 neurólogos</li> <li>▪ 1 psicólogo clínico y/o psiquiatra</li> <li>▪ Personal de enfermería</li> <li>▪ Gestor de casos</li> </ul> </li> <li>Si la Unidad atiende niños: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neurólogo /pediatra con dedicación preferente a neurología pediátrica</li> </ul> </li> <li>- Coordinador con experiencia de, al menos, 5 años en la atención de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Neurólogos con experiencia de, al menos, 3 años en la atención de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Psicólogo clínico y/o psiquiatra con experiencia de, al menos, 3 años en la atención de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Neurólogo/pediatra con 3 años de experiencia en la atención a niños con patología neurológica</li> <li>- Personal de enfermería con experiencia en la atención de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Hospital de día de adultos integrado en la unidad o disponible en el centro, para tratamientos ambulatorios con inmunomoduladores/inmunosupresores</li> <li>- Hospital de día para tratamientos ambulatorios de niños</li> <li>- Local para extracciones y manipulación de fluidos corporales (sangre, LCR).</li> <li>- Banco de LCR/suero: -80°C, alicuotado, con muestras de suero y plasma. Necesario para estudios inmunológicos, genéticos, etc.</li> </ul>
--	--

► **Recursos de otras unidades o servicios** además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de la esclerosis múltiple<sup>a</sup>:

- Disponibilidad de teleconsulta con un sistema de comunicación con los pacientes, para consultas extraordinarias en caso de brote o complicaciones (teléfono, videoconferencia, e-mail, página web)
- Gestión centralizada de las citas, tanto de consultas externas como del hospital de día
- Consulta específica de enfermería para los pacientes adultos y pediátricos de esclerosis múltiple con educación sanitaria a los cuidadores
- Infraestructura de investigación clínica que le permita realizar ensayos clínicos
- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar

El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades:

- Servicio/Unidad de neurología
- Servicio de telefarmacia coordinado con profesionales sanitarios y que asegure:
  - Inicio del tratamiento en el plazo máximo de 6 semanas
  - Consulta de atención farmacéutica con monitorización y seguimiento de la adherencia
  - Promoción de la cultura de seguridad de los pacientes
  - La evaluación periódica de resultados en salud
- Servicio/Unidad de psiquiatría/ psicología clínica
- Servicio/Unidad de radiodiagnóstico, que cuente con neurorradiología, RM de 1,5 teslas o superior y protocolo estandarizado de RMN en EM
- Servicio/Unidad de neurofisiología clínica, que realice potenciales evocados visuales, auditivos, somatosensitivos y motores
- Servicio/Unidad de medicina nuclear, que cuente con posibilidad de realizar SPECT, en los casos que se necesite para el diagnóstico diferencial
- Servicio/Unidad de inmunología, que realice detección de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas, Ac anti-NMO, Ac anti-MOG, GFAP y que disponga de la posibilidad de determinación de GFAP y de neurofilamentos

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de rehabilitación con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Servicio/Unidad de oftalmología, que realice tomografía óptica de coherencia (OCT) y con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Servicio/Unidad de urología con experiencia en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple</li> <li>- Servicio/Unidad de ginecología con Unidad de reproducción asistida</li> <li>- Servicio/Unidad de medicina preventiva con un programa específico de vacunación</li> <li>- Servicio/Unidad de genética, con posibilidad de guardar muestras de DNA para estudios genéticos</li> <li>- Disponibilidad de Unidad de trasplante de médula ósea</li> <li>- Servicio/Unidad de trabajo social</li> <li>- Si la Unidad atiende niños, además el centro dispondrá de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de pediatría</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>► Seguridad del paciente</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</li> <li>- La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.</li> <li>- La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU).</li> <li>- La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).</li> </ul>
<p>► <b>Existencia de un sistema de información adecuado:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad dispone de un <i>registro específico informatizado de pacientes con esclerosis múltiple</i>, que al menos debe contar con los datos recogidos en el RAE-CMBD.</li> </ul> <p><b><i>La Unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></b></p>

<p>► <b>Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR<sup>b</sup>:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad de cuenta con los siguientes <b>protocolos</b>, actualizados y conocidos por todos los profesionales de la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El CSUR ha de disponer de un protocolo para las resonancias urgentes</li> <li>▪ El CSUR ha de disponer de sistemas de apoyo a la decisión de los pacientes con EM y/o familiares</li> </ul> </li>   <li>- La Unidad, además de los datos correspondientes a los criterios de designación referidos a actividad, mide los siguientes <b>datos</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Total pacientes <math>\leq 14</math> años, nuevos y en seguimiento, con esclerosis múltiple atendidos en el año.</li> <li>▪ Pacientes en seguimiento, adultos y niños, con esclerosis múltiple atendidos en el año.</li> </ul> </li>   <li>- <b>La Unidad mide los siguientes indicadores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ % pacientes nuevos diagnosticados de esclerosis múltiple: Pacientes nuevos diagnosticados de esclerosis múltiple en el año / Total pacientes nuevos estudiados en el año en la Unidad</li> <li>▪ % pacientes en seguimiento por lo menos cada 6 meses atendidos en el año, respecto al total de pacientes en seguimiento en el año</li> <li>▪ % resonancias magnéticas anuales en relación con el número de pacientes atendidos en el año en la Unidad</li> <li>▪ % de pacientes con terapias de alta eficacia en relación con el número total de pacientes atendidos en el año en la Unidad</li> <li>▪ % anual de pacientes que cambian de línea terapéutica en relación con el total de los tratados</li> </ul> </li> </ul>
--	---

<sup>a</sup> Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

<sup>b</sup> Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial.

## Bibliografía:

1. Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hôp (Paris)* 1868;41:554-66.
2. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002 Jul;104(3):182-91
3. Costa Arpin E; Naveiro Soneira J; Lema Bouzas M; González Quintela A; Prieto González JM. Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Acta Neurol Scand.* 2020 May 11. doi: 10.1111/ane.13265.
4. Lublin FD. The diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2002 Jun;15(3):253-6.
5. Tintore et al. Effect of Changes in MS Diagnostic Criteria Over 25 Years on Time to Treatment and Prognosis in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *Neurology* 2021 Oct 26;97(17):e1641-e1652. doi: 10.1212/WNL.0000000000012726. Epub 2021 Sep 14.
6. Ziemssen T, Bhan V, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Nov 22; 10(1) :e200064. doi: 10.1212/NXI.0000000000200064. PMID: 36414428; PMCID: PMC9682625.
7. Benard-Seguin E, Costello F. Optic neuritis: current challenges in diagnosis and management. *Curr Opin Neurol.* 2023 Feb 1;36(1):10-18. doi: 10.1097/WCO.0000000000001128. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36630210.
8. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al.. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022 Jun 17;13:885218. doi:10.3389/fneur.2022.885218. PMID: 35785363; PMCID: PMC9247462.
9. Llufríu S, Agüera E, Costa-Frossard L, et al. Recomendaciones para la coordinación de los servicios de Neurología y Neurorradiología en la atención a pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología.* 2021 Mar 17;S0213-4853(21)00029-3.
10. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653-670.
11. García Merino A, et al. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurología.* 2017 Mar;32(2):113-119.
12. Tobin O. Early Diagnosis and Treatment is Associated With Improved Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurology.* 2021 Sep 14;10.1212/WNL.0000000000012738.
13. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higuera Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, Eichau-Madueño S, Romero-Imbroda J, Vidal-Jordana Á, Pérez-Miralles F. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurological Sciences.* 2021 Apr 1:1-1.
14. Escala toxicidad OMS. [www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary\\_06\\_2003%20final.pdf](http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf).

15. Brichetto G, Zaratin P. Measuring outcomes that matter most to people with multiple sclerosis: the role of patient-reported outcomes. *Curr Opin Neurol*. 2020 Jun;33(3):295-299. doi: 10.1097/WCO.0000000000000821.
16. Oreja-Guevara C, Potra S, Bauer B, et al. Joint Healthcare Professional and Patient Development of Communication Tools to Improve the Standard of MS Care. *Adv Ther*. 2019 Nov; 36(11): 3238-3252. doi: 10.1007/s12325-019-01071-9. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31487006; PMCID: PMC6822792.
17. Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The multiple sclerosis care unit. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Apr;25(5):627-36.
18. Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Oct; 75(19):1493-1517.
19. Integración De Dispositivos Médicos Con Los Sistemas De Información Recomendaciones Técnicas Para La Adquisición De Dispositivos Médicos Y Su Integración Con Los Sistemas De Información De Centros Sanitarios. Seis – Comité Técnico De Interoperabilidad Del Sistema Nacional De Salud. <https://seis.es/integracion-dispositivos-medicos-si/>
20. Kremer IEH, Jongen PJ, Evers SMAA, Hoogervorst ELJ, Verhagen WIM, Hiligsmann M. Patient decision aid based on multi-criteria decision analysis for disease-modifying drugs for multiple sclerosis: prototype development. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021 Apr 9;21(1):123. doi: 10.1186/s12911-021-01479-w. PMID: 33836742; PMCID: PMC8033667.
21. López-González AM, Sanmartín-Fenollera P. Atención Farmacéutica nuevo modelo CMO. En: *Guía de Atención Farmacéutica en Esclerosis Múltiple (MAPEX)*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. P. 25-32.
22. Margusino-Framiñán L, Fernández Llamazares CM, Negro-Vega E, Tortajada-Goitia B, Lizeaga G, Mercadal-Orfila G, Almeida-González C, Morillo-Verdugo R. Outpatients' Opinion And Experience Regarding Telepharmacy During The COVID-19 Pandemic: The Enopex Project. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* 2021; 14: 3621-32.
23. Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, Boyko A, Boz C, Butzkueven H, Celius EG, Drulovic J. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Nov;25(13):1809-18.
24. Hobart J, Bowen A, Pepper G, Crofts H, Eberhard L, Berger T, Boyko A, Boz C, Butzkueven H, Celius EG, Drulovic J. International consensus on quality standards for brain health-focused care in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019 Nov;25(13):1809-18.
25. Nicholas J, Ashton, Shorena Janelidze, Ahmad Al Khleifat, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament light. *Nature Communications* 2021 (12): 3400. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23620-z>.  
Pascal Benkert, Stephanie Meier, Sabine Schaedelin, et al. NfL Reference Database in the Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol*. 2022 Mar;21(3):246-257. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00009-6.