

© Prous Science, S.A., 2007
Provenza 388, 08025 Barcelona, España.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de la presente publicación por cualquier medio, incluida la traducción, así como su tratamiento informático, sin el permiso previo y por escrito del Editor. El uso de cualquier dato o material de la presente publicación sin autorización podrá ser penalizado. El Editor no se hace responsable de la actualización de la información ni de ningún error ni omisión de los datos contenidos en esta publicación. Los contenidos de la misma se presentan tal y como han sido escritos por sus autores sin ninguna garantía, incluida cualquier garantía implícita de adaptación para fines particulares. Los contenidos de esta publicación están dirigidos exclusivamente a profesionales de la medicina y deben utilizarse exclusivamente con fines informativos y de investigación. Cualquier otro uso será de responsabilidad exclusiva del profesional que lo lleve a cabo quedando eximido el Editor de cualquier responsabilidad por los daños personales y/o materiales derivados del uso de la presente información con fines diagnósticos y/o terapéuticos o su aplicación en la práctica diaria y/o en la atención médico paciente. El Editor no será responsable de las decisiones tomadas por cualquier individuo que no sea profesional de la medicina ni de las acciones realizadas por éste a partir de la información de la presente publicación. En el caso de que hubiera mención de productos o fabricantes, en ningún caso debe entenderse como prescripción, recomendación o sugerencia de ninguna clase. El Editor no será responsable en ningún caso de la pérdida de beneficios ni de los daños asociados ni siquiera en el caso de haber sido informado de la posibilidad de que estos se produjesen.

Depósito legal: B-00.000-07
ISBN: 000-00-0000000-0

INTRODUCCIÓN

Esta GUÍA OFICIAL PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE ha sido redactada por un Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología constituido por los especialistas miembros de dicho grupo que se mencionan a continuación por orden alfabético: J.C. Álvarez-Cermeño, R. Arroyo, T. Arbizu, C. de Andrés, R. Blasco, B. Casanova, F. Coret, O. Fernández, A. García-Merino, M.A. Hernández, G. Izquierdo, J. Matías-Guiu, J.M. Prieto y A. Rodríguez-Antigüedad.

Para la elaboración de esta guía diagnóstico-terapéutica, se han seguido las recomendaciones para la preparación de guías diagnóstico-terapéuticas oficiales de la Sociedad Española de Neurología y dos niveles de consenso, el primero, entre los redactores del documento, y el segundo, el de un grupo amplio de expertos españoles en esclerosis múltiple. Una vez consensuado el contenido de todo el documento por parte de los miembros de este Comité, el texto completo de la guía se remitió por correo electrónico a todos los miembros del grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes para que estos planteasen todas sus dudas, que se transformaron en preguntas para ser debatidas en una sesión de consenso interactiva a la que fueron invitados todos los miembros del grupo de estudio.

A continuación se exponen todos los neurólogos expertos en esclerosis múltiple que participaron, bien de forma presencial, bien a través de la preguntas remitidas por correo electrónico, en la sesión de consenso:

Dra. Y. Aladro	Dr. F. Hernández
Dr. J.C. Álvarez-Cermeño	Dr. J. Matías-Guiu
Dr. R. Arroyo	Dr. C. Marzo
Dra. C. de Andrés	Dra. C. Íñiguez
Dra. R. Blasco	Dra. M. Mendibe
Dr. B. Casanova	Dr. A. Miralles
Dra. A. Cervelló	Dr. J. Olascoaga
Dr. R. Fernández-Bolaños	Dra. C. Oreja
Dr. D. Fernández-Fernández	Dr. V. Pérez de Colossía
Dr. O. Fernández-Uría	Dr. J.M. Prieto
Dr. A. García-Merino	Dr. A. Rodríguez-Antigüedad
Dr. A. Guerrero	Dra. A. Rueda



En dicha sesión se llegó al consenso en todas las preguntas o dudas planteadas. Se consideró un grado adecuado de consenso cuando el acuerdo fue igual o superior al 90% de los participantes.

Con posterioridad y una vez admitidas todas las modificaciones establecidas en el consenso, se ha realizado una labor de tipo editorial, con el fin de dar uniformidad de estilo a la guía, pero sin introducir ninguna modificación respecto al contenido.

Los editores realizaron una búsqueda extensa de la literatura utilizando las palabras clave de cada uno de los temas y esclerosis múltiple. La bibliografía se limitó a los artículos con una evidencia grado I y II, en particular en los ensayos terapéuticos. La bibliografía que se cita al final de cada uno de los capítulos se limitó a estos trabajos fundamentales. Sólo excepcionalmente se aceptaron trabajos con grados de evidencia más bajos.

La publicación ampliada constituye, por la metodología de elaboración, un ejercicio de medicina basada en evidencias que origina un documento final que, en su conjunto, debe considerarse como recomendación de tipo C, de forma global, basada en el consenso de expertos, aunque la mayoría de las afirmaciones, tanto en los aspectos del diagnóstico como de la terapéutica, alcanzan grados de evidencia más elevados (I y II) y, por tanto, el de recomendación A o B.

La publicación extractada llevará aparejada, al lado de cada frase, sus grados de evidencia y recomendación.

RELACIÓN DE AUTORES

COMITÉ AD-HOC DEL GRUPO DE ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

J.C. Álvarez-Cermeño	O. Fernández
R. Arroyo	A. García-Merino
T. Arbizu	M.A. Hernández
C. de Andrés	G. Izquierdo
R. Blasco	J. Matías-Guiu
B. Casanova	J.M. Prieto
F. Coret	A. Rodríguez-Antigüedad

EXPERTOS DEL GRUPO DE CONSENSO

Y. Aladro	F. Hernández
J.C. Álvarez-Cermeño	J. Matías-Guiu
R. Arroyo	C. Marzo
C. de Andrés	C. Iñíguez
R. Blasco	M. Mendibe
B. Casanova	A. Miralles
A. Cervelló	J. Olascoaga
R. Fernández-Bolaños	C. Oreja
D. Fernández-Fernández	V. Pérez de Colossía
O. Fernández-Uría	J.M. Prieto
A. García-Merino	A. Rodríguez-Antigüedad
A. Guerrero	A. Rueda

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	Criterios de diagnóstico de la esclerosis múltiple y diagnóstico diferencial	1
CAPÍTULO 2	Cómo se mide la afectación neurológica.....	11
CAPÍTULO 3	Pruebas complementarias	27
CAPÍTULO 4	A quién se debe tratar: criterios clínicos y de resonancia magnética	45
CAPÍTULO 5	Con qué se debe tratar: tratamiento del curso de la esclerosis múltiple	49
CAPÍTULO 6	Tratamiento del brote	63
CAPÍTULO 7	Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple	71
CAPÍTULO 8	Actitud frente a una respuesta clínica inadecuada	87
CAPÍTULO 9	Problemas médico-sociales relacionados con la esclerosis múltiple	93
CAPÍTULO 10	Aspectos ético-legales	99

CAPÍTULO 1

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Introducción

El diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM) es fundamentalmente clínico, dado que no existe ninguna exploración complementaria cuyo resultado sea patognomónico. Se basa en la confirmación de la diseminación de las lesiones en el tiempo y en el espacio, y en la exclusión de otras posibles etiologías. Asimismo, requiere la integración de la información de la historia clínica, la exploración neurológica y las pruebas complementarias encaminadas a descartar los diagnósticos diferenciales de la EM y demostrar los hallazgos que le son característicos en el líquido cefalorraquídeo (secreción intratecal de inmunoglobulinas con perfil oligoclonal) y en la imagen por resonancia magnética (RM). La RM es la exploración complementaria más útil en la actualidad para el diagnóstico temprano de la EM, aunque sus resultados no son patognomónicos.

Criterios diagnósticos

La utilización de criterios diagnósticos se ha generalizado como una herramienta para cuantificar de manera consensuada el grado de incertidumbre con el que se establece el diagnóstico de EM. Su utilización es insustituible en la investigación clínica.

Estos criterios tienen una rentabilidad máxima en personas de raza blanca, sin enfermedades asociadas y en el rango de edad característico de la EM; su aplicación en pacientes con características muy diferentes debe de ser prudente.

Criterios de Poser

En 1983 se introdujeron los criterios diagnósticos de Poser que establecían varias categorías de EM: "EM clínicamente definida" (dos brotes separados en el tiempo y de distinta localización en el sistema nervioso central), "EM definida con ayuda del laboratorio" (con el apoyo del líquido cefalorraquídeo [LCR], RM o potenciales evocados) y "EM clínicamente probable" (Tabla 1).

Cuando se elaboraron estos criterios se empezaba a utilizar la RM, por lo que no fue posible en ese momento concretar su utilidad para el diagnóstico de la EM

TABLA 1. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de EM (Poser 1983).

Categoría	Brotos	Evidencia clínica	Evidencia paraclínica	LCR IgG/BO
A. EM clínicamente definida				
EMCD A1	2	2		
EMCD A2	2	1	y 1	
B. EM definida con apoyo de laboratorio				
EMDAL B1	2	1	o 1	+
EMDAL B2	1	2		+
EMDAL B3	1	1	y 1	+
C. EM clínicamente probable				
EMCP C1	2	1		
EMCP C2	1	2		
EMCP C3	1	1	y 1	
D. EM probable con apoyo de laboratorio				
EMPAL D1	2			+

(se incluía de manera imprecisa dentro del apartado de exploraciones complementarias). Sin embargo, el descubrimiento de medicamentos que modifican la evolución natural de la EM hizo cada vez más necesario utilizar todos los recursos para el diagnóstico preciso y precoz de esta enfermedad. Por otra parte, los criterios de Poser tampoco establecían criterios precisos para el diagnóstico de las formas de EM primariamente progresivas (EM-PP).

Criterios de McDonald

En el año 2001 un comité internacional de expertos en EM revisó los criterios de Poser y formuló unos nuevos en los que se integraban los hallazgos clínicos con los de la RM y otras exploraciones complementarias (potenciales evocados visuales [PEV] y LCR). Los criterios de McDonald clarificaron y simplificaron el número de categorías diagnósticas y permitieron un diagnóstico más precoz. Estos criterios (Tabla 2) establecen solo dos categorías diagnósticas: "EM" y "EM posi-



TABLA 2. Criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM.

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno ¹
Dos o más brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM ² o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo ³ o Esperar otro brote que implique una topografía diferente
Un brote; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por: RM ⁴ o Segundo brote clínico
Un brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	Diseminación en el espacio demostrado por RM ² o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo ³ y Diseminación en el tiempo, demostrada por: RM ⁴ o Segundo brote clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	LCR positivo ³ y Diseminación en el espacio demostrada por: a) 9 o más lesiones en T2 en el cerebro o b) 2 o más lesiones en la médula espinal o c) 4-8 lesiones en el cerebro más 1 lesión en la médula espinal o PEV ⁵ patológicos asociados con 4-8 lesiones cerebrales o con menos de 4 lesiones cerebrales más 1 lesión en la médula demostradas por RM y Diseminación en el tiempo, demostrada por RM ⁴ o Progresión continua durante 1 año

Si los criterios indicados se cumplen totalmente, el diagnóstico es "EM"; si los criterios no se cumplen completamente, el diagnóstico es de "posible EM"; si los criterios son completamente verificados y no se cumplen, el diagnóstico es de "no EM". ¹No se precisan pruebas adicionales; sin embargo, si se realizan exploraciones complementarias (RM, LCR) y son *negativas*, se deben extremar las precauciones antes de establecer el diagnóstico de EM. Deben considerarse diagnósticos alternativos. No debe haber una explicación mejor para el cuadro clínico. ²La demostración de la diseminación en el espacio por RM debe cumplir los criterios derivados de Barkhof et al. y Tintoré et al. (Tabla 3). ³LCR positivo determinado por la detección de bandas oligoclonales mediante métodos establecidos (preferiblemente isoelectroenfoque) diferentes de cualquiera de tales bandas en el suero, o por el incremento del índice de IgG. ⁴La demostración de la diseminación en el tiempo por RM debe cumplir los criterios listados en la Tabla 4. ⁵Potenciales evocados visuales (PEV) anormales del tipo visto en la EM (retraso de la latencia con conservación de la morfología).

TABLA 3. Criterios de McDonald. Criterios de RM para las anomalías cerebrales y diseminación en el espacio.

Tres de los siguientes:

1. Una lesión que se realce con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2 si ninguna lesión capta contraste
2. Al menos una lesión infratentorial
3. Al menos una lesión yuxtacortical
4. Al menos tres lesiones periventriculares

Una lesión en la médula espinal puede sustituir a una lesión cerebral.

ble” para los casos sospechosos en los que la evaluación diagnóstica es equívoca. Los criterios de McDonald se basan fundamentalmente en la clínica, pero incorporan en un lugar protagonista la RM, permitiendo establecer la diseminación espacial (Tabla 3) y temporal, y por lo tanto, un diagnóstico más precoz (Tabla 4). Los criterios de McDonald también establecieron por primera vez una norma precisa para el diagnóstico de la EM-PP.

TABLA 4. Criterios de McDonald. Criterios de RM de diseminación en el tiempo de las lesiones.

1. Si una primera RM se realiza al menos 3 meses después del comienzo del primer evento clínico, la presencia de una lesión que se realce con gadolinio es suficiente para demostrar la diseminación en el tiempo, con tal de que no se encuentre en la topografía implicada en el evento clínico inicial. Si no hay lesiones que capten contraste en este momento, es precisa una RM de seguimiento. El momento para realizar esta nueva RM no es crucial, pero se recomienda un periodo de 3 meses. Si se encuentra en este momento una nueva lesión hiperintensa en T2 o que se realce con el gadolinio, se confirma la diseminación en el tiempo.
2. Si la primera RM se realiza antes de que hayan transcurrido 3 meses desde el comienzo del evento clínico inicial, una segunda RM realizada al menos 3 meses después del evento clínico inicial que muestre una nueva lesión que se realce con gadolinio aporta suficiente evidencia para confirmar la diseminación en el tiempo. Sin embargo, si no se ve ninguna lesión que capte contraste en esta segunda RM, otra nueva RM realizada no menos de 3 meses después de la primera RM que muestre una nueva lesión en T2 o una lesión que se realce con gadolinio será suficiente.



Revisión de 2005 de los criterios de McDonald

En el año 2005 se reunió un nuevo comité para reevaluar los criterios de McDonald basándose en la experiencia acumulada durante 5 años con los objetivos de simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad ni especificidad.

La revisión de 2005 de los criterios de McDonald (Tabla 5) modifica los criterios de RM para demostrar la diseminación temporal (Tabla 6), disminuyendo sus requerimientos e incrementando el valor de la demostración de nuevas lesiones en T2, y también incrementa el valor de las lesiones medulares para establecer la diseminación espacial por RM (Tabla 7). En estos criterios revisados se elimina la exigencia de demostrar bandas oligoclonales en el LCR para el diagnóstico de una EM-PP.

Criterios para definir la evolución clínica

En 1996 se estandarizaron las definiciones de las formas de evolución de la EM. Inicialmente la EM puede tener un curso con recaídas y remisiones (RR), recaídas y progresión (RP) o primariamente progresivo (PP); con el transcurso del tiempo algunos pacientes con una evolución inicial RR cambian a un curso secundariamente progresivo (SP) (Figura 1).

Un brote refleja la aparición de nueva actividad inflamatoria focal (aparición de una nueva lesión o reactivación de una ya existente). Se considera brote la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de alguno previo con una duración superior a 24 horas. Entre brotes sucesivos debe existir al menos un mes de estabilización clínica. Cuando un paciente con una EM-RR presenta una progresión continua de los síntomas durante más de seis meses se considera que su evolución se ha hecho secundariamente progresiva.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de EM únicamente puede establecerse si se han descartado los posibles diagnósticos diferenciales que podrían explicar el cuadro clínico del paciente. El diagnóstico diferencial de la EM-RR es muy amplio e incluye todas

TABLA 5. Revisión de 2005 de los criterios de McDonald para el diagnóstico de la EM (en cursiva las modificaciones con respecto a los criterios de McDonald originales).

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
Dos o más brotes ¹ ; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno ²
Dos o más brotes ¹ ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por RM ³ o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo ⁴ o Esperar otro brote que implique una topografía diferente
Un brote ¹ ; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada: por RM ⁵ o Segundo brote clínico
Un brote ¹ ; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	Diseminación en el espacio demostrada por RM ³ o Dos o más lesiones sugestivas de EM en la RM más LCR positivo ⁴ y Diseminación en el tiempo, demostrada por: RM ⁵ o Segundo brote clínico
<i>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM</i>	<i>Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente)</i> y <i>Dos o más de los siguientes:</i> a) <i>RM cerebral positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2) con PEV positivos⁶;</i> b) <i>RM medular positiva (dos o más lesiones focales en T2);</i> c) <i>LCR positivo⁴</i>

Si se cumplen los criterios indicados y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico, el diagnóstico es "EM"; si existe una sospecha pero los criterios no se cumplen completamente, el diagnóstico es "EM posible"; si durante la evaluación se encuentra otro diagnóstico que explique mejor toda la clínica, el diagnóstico es "no EM". ¹Una recaída se define como un episodio de disfunción neurológica cuyo origen es probable que sea una lesión de naturaleza inflamatoria y desmielinizante. Debe haber un registro subjetivo (apoyado en datos objetivos) o una observación objetiva de que el episodio dura al menos 24 horas. ²No se requieren exploraciones adicionales; sin embargo, si se realizan exploraciones complementarias (RM, LCR) y los resultados son negativos, se debe extremar la precaución antes de establecer el diagnóstico de EM. Deben considerarse diagnósticos alternativos. No debe haber una explicación mejor para el cuadro clínico y debe haber alguna evidencia objetiva para apoyar el diagnóstico de EM. ³La demostración de la diseminación en el espacio por RM debe cumplir los criterios de Barkhof et al. y Tintoré et al. (Tabla 6). ⁴LCR positivo determinado por la detección de bandas oligoclonales mediante técnicas adecuadas (isoelectroenfoque) diferentes de cualquiera de las existentes en el suero o un incremento del índice de IgG. ⁵La demostración de la diseminación en el tiempo por RM debe cumplir los criterios de la Tabla 7. ⁶PEV con las alteraciones habituales en la EM (retraso de la latencia con conservación de la morfología).



TABLA 6. Revisión de 2005 de los criterios de McDonald. Criterios de RM para las anomalías cerebrales y diseminación en el espacio (en cursiva las modificaciones con respecto a los criterios de McDonald originales).

Tres de los siguientes:

1. Una lesión que se realce con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2 si ninguna lesión capta contraste
2. Al menos una lesión infratentorial
3. Al menos una lesión yuxtacortical
4. Al menos tres lesiones periventriculares

Una lesión en la médula espinal puede considerarse equivalente a una lesión infratentorial: una lesión espinal que capte gadolinio es equivalente a una lesión cerebral que capte gadolinio, una lesión espinal puede contribuir junto con las lesiones cerebrales a alcanzar el número requerido de lesiones en T2.

las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes. En el caso de la EM-PP el repertorio de posibilidades es aún más variado y es donde más dudas diagnósticas suelen plantearse. La mayoría de las enfermedades que pueden simular una EM tienen un diagnóstico positivo por el laboratorio o la neuroimagen (Tabla 8).

No existe consenso sobre las exploraciones mínimas que deben realizarse de rutina en un paciente con sospecha de EM. El diagnóstico diferencial de un paciente con una sospecha de EM debe adecuarse a sus características concretas

TABLA 7. Revisión de 2005 de los criterios de McDonald. Criterios de RM de diseminación en el tiempo de las lesiones.

Se establecen dos vías para demostrar la diseminación en el tiempo mediante la RM:

- a) Detección de lesiones que se realcen con gadolinio al menos 3 meses después del primer evento clínico, si la captación de contraste no se produce en la lesión causante de la primera manifestación clínica.
- b) Detección de una nueva lesión en T2 que aparezca en cualquier momento con relación a una RM de referencia realizada al menos 30 días después del primer evento clínico.

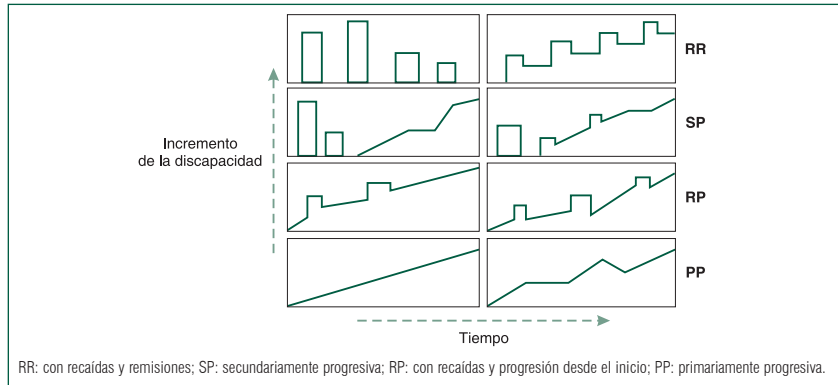


FIGURA 1. Evolución clínica de la EM (Lublin et al. 1996).

TABLA 8. Diagnóstico diferencial de la EM.

Enfermedades inflamatorias

Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behçet, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedad de Dèvic

Enfermedades infecciosas

Enfermedad de Lyme, neurosífilis, enfermedad de Wipple, paraparesia espástica tropical, infección por VIH, otras infecciones víricas

Enfermedades vasculares

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad, embolia múltiple, CADASIL, malformaciones vasculares cerebrales o medulares, vasculitis primaria del sistema nervioso central, síndrome de Susac

Enfermedades degenerativas y genéticas

Ataxia y paraplejas hereditarias

Enfermedades metabólicas

Defecto de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, citopatía mitocondrial, defecto adquirido de cobre, enfermedad de Fabry

Encefalomiелitis aguda diseminada

Síndromes paraneoplásicos

Otros

Mielopatía cervical, Arnold-Chiari



(edad, presentación clínica, evolución, hallazgos en la RM, etc.) y debe ser tan exhaustivo como sea necesario. Aun en los casos en que el diagnóstico de EM pueda parecer muy obvio resulta imprescindible descartar sistemáticamente, entre otras, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

Bibliografía

- Barkhof F, Filippi M, Miller DH. et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
- Lublin, FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- McDonald WI, Compston A, Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
- Poser, CM, Paty, DW, Scheinberg, LC. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guideline for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
- Tintoré M, Rovira A, Martínez M. et al. Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.

CAPÍTULO 2

CÓMO SE MIDE LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

I. Introducción

Como la esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad muy variable en cuanto a síntomas y signos, no solo de unos pacientes a otros, sino en un mismo paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad, resulta compleja la normalización de un método riguroso que cuantifique los síntomas, los signos y la repercusión de estos en la vida diaria de los pacientes. Su aplicación para seguir el curso de la enfermedad, en la selección de casos de especial interés, en protocolos terapéuticos, o en investigaciones, en que es necesario cuantificar el grado de afectación clínica, hace que su aplicación sea de sumo interés. No obstante, en la práctica la descripción paralela de los hechos clínicos cubre aspectos enriquecedores a menudo no bien contemplados por las escalas.

Las enfermedades tienen como consecuencia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la aparición de deterioro, discapacidad (limitación de la actividad) y minusvalía (restricción en la participación). El **deterioro** se refiere a la pérdida o anormalidad en las funciones psicológicas, fisiológicas o anatómicas. La **discapacidad** es la limitación o pérdida de capacidad para desarrollar una actividad considerada normal para el individuo. La **minusvalía** es la consecuencia del deterioro y la discapacidad, que introducen limitaciones en el desempeño del papel considerado normal para una persona, hasta originar finalmente una limitación de la participación en la vida personal, familiar o social.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que afecta a adultos jóvenes, con un curso impredecible. Produce una serie de síntomas y signos que conllevan deterioro neurológico y originan con frecuencia discapacidad y minusvalía. La medida precisa de las manifestaciones clínicas de la EM es difícil debido a dos factores: 1. Los síntomas y signos neurológicos son difíciles de cuantificar de forma objetiva. 2. El deterioro y la discapacidad varían en los diferentes pacientes a lo largo del tiempo y no siguen un curso similar.

Se han desarrollado múltiples escalas que intentan cuantificar estos aspectos (Tabla 1). Las escalas son necesarias para disminuir la variabilidad entre distintos observadores e incluso en un mismo observador. Se emplean en estudios pronósticos y en la evaluación de las intervenciones terapéuticas. Idealmente es-

TABLA 1. Escalas en la esclerosis múltiple.

Daño o deterioro

Escala de Arkin
Escala de Alexander
Expanded Disability Status Scale
Escala de Patzold
Índice de deambulación de Hauser
Escala de Fog
Illnes Severity Score (Minimal Record of Disability, MRD)
Neurologic Rating Scale
Neurologic Impairment Scale
Multiple Sclerosis Impairment Scale
Integrated Disability Status Scale
MSFCS (Multiple Sclerosis Functional Composite Scale)

Discapacidad

McAlpine-Compston
FIM o media de independencia funcional
Cambridge MS Basic Score (CAMSBS)
Incapacity Status Scale (MRD)
EDMUS Impairment Scale (EIS)
Escala de Troiano
Guy's Neurological Disability Scale

Minusvalía

Índice de Barthel
Escala de Rankin
Escala Pluses
Environmental Status Scale (MRD)
Escala de handicap de Londres

Escala de calidad de vida

SF-36 (Short Form-36)
FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis)
GHQ (General Health Questionnaire)
FSQ (Functional Status Questionnaire)
MUSIQOL (Multiple Sclerosis International QoL scale)



tas escalas deberían ser objetivas, cuantificables, sensibles, específicas, reproducibles, válidas, fáciles de utilizar y clínicamente relevantes.

Diferentes tipos de pacientes requieren diferentes ensayos y estos, a veces, diferentes escalas.

En ocasiones, una determinada función física puede verse influenciada por la situación mental, emocional y/o social del paciente. Por tanto, la evaluación de funciones diversas contempla mejor su interrelación.

II. Exploración

La exploración neurológica es un instrumento de evaluación del deterioro neurológico, pero es necesario utilizar otros abordajes (instrumentos de medida llamados *escalas*) que permiten una mejor cuantificación de éste, así como de la discapacidad.

III. Escalas de evaluación

La EDSS de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale o escala ampliada del estado de discapacidad) sigue siendo la escala más utilizada en la evaluación del deterioro y la discapacidad. Dadas sus limitaciones (no evalúa la fatiga ni las alteraciones cognitivas ni las alteraciones en los miembros superiores), en los últimos años han aparecido otras escalas que la complementan, como la escala funcional compuesta MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite o escala funcional compuesta para la esclerosis múltiple), que ha demostrado una buena sensibilidad en los ensayos clínicos.

Las escalas de fatiga, funciones cognitivas y calidad de vida son cada vez más utilizadas. La falta de correlación entre escalas probablemente se deba al hecho de que miden distintos aspectos de la EM (Figura 1).

A. Escalas de deterioro-discapacidad

1. La **escala EDSS** (Tabla 2, Figura 2) mide la afectación de 8 sistemas funcionales (motriz, cerebelo, tronco cerebral, sensibilidad, esfinteriano, visual, mental

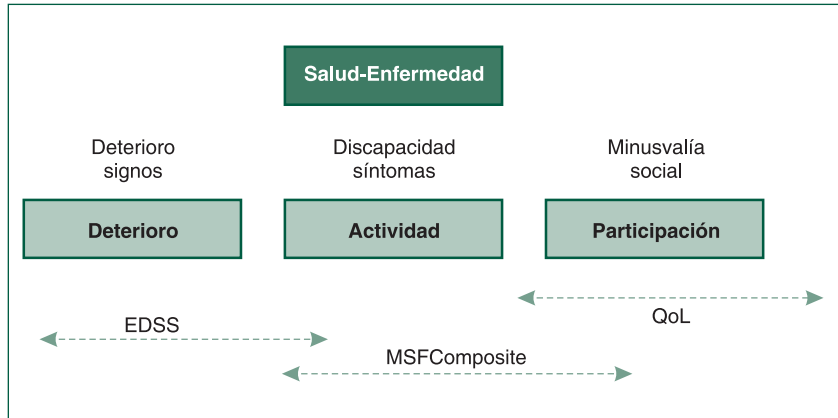


FIGURA 1. Aspectos de la esclerosis múltiple cubiertos por las diferentes escalas de valoración.

y otros), pero está muy sobredimensionada la capacidad de deambulación. La escala EDSS es una escala ordinal y no son similares en cuanto a su significado funcional los cambios de un punto a otro en la escala. Es una escala de deterioro y no de discapacidad. La variabilidad interobservador depende del entrenamiento, por lo que es necesaria antes de su utilización la previa formación de los evaluadores.

2. La escala MSFC, desarrollada por la Sociedad Americana de EM con el fin de obtener una nueva forma de medición del deterioro de la función neurológica en pacientes con EM, es un índice estadístico basado en los resultados de 3 subescalas: tiempo para caminar 7,6 metros (25 pies), prueba de los 9 palitos (9HPT) y prueba de audición seriada en pasos de 3 segundos (PASAT-3).

- a) La prueba de los 7,6 metros mide la función de los miembros inferiores. Al paciente se le indica que camine hasta una marca situada a 7,6 metros tan rápidamente como pueda. Se repite una vez, y se permite el uso de ayudas para andar. Se toma nota del tiempo en segundos y décimas que tarda en andar estos metros en ambas ocasiones.



TABLA 2. Expanded Disability Status Scale de Kurtzke.

Función piramidal

0. Normal.
1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.
2. Mínima paresia.
3. Paresia o hemiparesia moderada. Monoparesia grave.
4. Marcada paresia. Monoplejía, tetraparesia moderada.
5. Paraplejía, hemiplejía o marcada tetraparesia.
6. Tetraplejía

Función cerebelosa

0. Normal.
1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.
2. Ataxia leve.
3. Ataxia moderada de tronco o extremidades.
4. Ataxia grave de las cuatro extremidades.
5. Incapacidad de realizar movimientos coordinados.
- X Desconocido o no valorable por afectación piramidal.

Función de tronco cerebral

0. Normal.
1. Presencia únicamente de signos sin afectación funcional.
2. Nistagmo moderado u otra afectación leve de los cuales el paciente es consciente.
3. Nistagmo inteso, paresia extraocular, afectación moderada de otro par craneal.
4. Disartría, disfagia u otra alteración marcada.
5. Anartria o incapacidad de tragar.

Función sensitiva

0. Normal.
1. Disminución de la sensibilidad vibratoria leve en una o dos extremidades.
2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o artrocinética, o moderada de la vibratoria en dos extremidades, o leve de la vibratoria en tres o cuatro extremidades
3. Disminución moderada de la sensibilidad táctil, algésica o artrocinética, o pérdida de la sensibilidad vibratoria en 1-2 extremidades, o disminución moderada de la vibratoria en 3-4 extremidades, o disminución ligera de la tactoalgésica en 3-4 extremidades.

(Continúa)

TABLA 2. Expanded Disability Status Scale de Kurtzke. (Continuación)

Función sensitiva

4. Disminución marcada de la sensibilidad táctil, algésica o pérdida de la artrocinética en 1-2 extremidades, o moderada pérdida de sensibilidad artrocinética táctil o algésica, en 3-4 extremidades.
5. Pérdida de la sensibilidad en uno o más miembros, o disminución moderada de las sensibilidades por debajo de la cabeza.
6. Sensibilidad perdida por debajo de la cabeza.

Función intestinal y vesical.

1. Ligera disfunción (urgencia o retención) urinaria.
2. Moderada urgencia o retención o escasa incontinencia urinaria.
3. Frecuente incontinencia.
4. Precisa sondaje urinario.
5. Pérdida de la función vesical.
6. Pérdida de la función vesical e intestinal.

Función visual.

0. Normal.
1. Escotoma con agudeza visual mejor de 20/30
2. Agudeza visual entre 20/30 y 20/59 o escotoma importante
3. Gran escotoma o afectación moderada de campos visuales, pero con agudeza entre 20/60 y 20/99.
4. Afectación grave de campos visuales o agudeza visual entre 20/100 y 20/200, o grado 3 con agudeza del ojo mejor menor de 20/60.
5. Agudeza visual máxima menor de 20/200 o grado 4 con ojo mejor con agudeza menor de 20/60
6. Grado 5 con agudeza visual del ojo mejor menor de 20/60.

Función mental.

0. Normal.
1. Alteración del humor (no afecta al EDSS).
2. Leve afectación en funciones superiores
3. Moderada afectación de funciones superiores.
4. Síndrome cerebral orgánico moderado o disminución mental marcada.
5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave.

- b) La prueba de los 9 palitos mide la función de los miembros superiores. Se le enseña al enfermo a introducir 9 palitos, uno a uno, en los agujeros de una caja y después a retirarlos uno a uno. Se realiza dos veces con la mano domi-



10=Muerte debida a EM		
9.5=Discapacidad grave severa: Casi todos los SF superan grado 4		Encamado y no válido. No se comunica ni deglute
9.0=Discapacidad grave severa: Casi todos los SF superan grado 4		Encamado y no válido. No se comunica ni deglute
8.5=Discapacidad severa: Habitualmente varios SF en grado 4		Encamado
8.0=Discapacidad severa: Habitualmente varios SF en grado 4+		Silla de ruedas
7.5=Discapacidad severa: >dos SF grado 4+		Confinado a silla de ruedas
7.0=Discapacidad severa: >un SF grado 4+ (Excepcionalmente un grado 5 en vía piramidal aislado)		Camina con ayuda (<5 metros)
6.5=Discapacidad severa: >dos SF grado 3+		Apoyo bilateral constante para 20 m. sin descanso
6.0=Discapacidad severa: >un SF grado 3+		Apoyo unilateral para 100 m con o sin descanso
5.5=Discapacidad severa:	Un SF grado 5, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuación que sobrepasan la puntuación de 4.0	Camina sin ayuda ni descanso 100 m
5.0=Discapacidad severa:	Un SF grado 5, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuación que sobrepasan la puntuación de 4.0	Camina sin ayuda ni descanso 200 m
4.5=Discapacidad moderada severa:	Un SF grado 4 y uno o dos SF grado 3 o dos SF grado 3 o cinco SF grado 2 y resto grado 0 ó 1	Camina sin ayuda ni descanso 300 m
4.0=Discapacidad moderada severa:	Un SF grado 4, resto grado 0 ó 1 o combinaciones de grados menores con puntuaciones mayores que las mencionadas	Camina sin ayuda ni descanso 500 m
3.5=Discapacidad leve moderada:	Un SF grado 3 y uno o dos SF grado 2 o dos SF grado 3 o cinco SF grado 2 y resto grado 0 ó 1	Plena capacidad de deambulación
3.0=Discapacidad leve moderada:	Un SF grado 3, resto grado 0 ó 1 o tres o cuatro SF con grado 2 y grado 0 ó 1 en el resto	
2.5=Discapacidad mínima: Dos SF grado 2 y resto SF con grado 0 ó 1		Totalmente ambulatorio
2.0=Discapacidad mínima: Un SF grado 2 y resto SF con grado 0 ó 1		
1.5=Sin discapacidad: >un SF en grado >1		
1.0=Sin discapacidad: Un SF en grado 1		
0=Exploración normal: Todos los sistemas funcionales (SF) en grado 0		

FIGURA 2. EDSS: progresión de la incapacidad.

nante y dos con la no dominante. Se mide el tiempo, en segundos y décimas que tarda en introducir y retirar los 9 palitos.

- c) El PASAT mide la atención, velocidad de procesamiento y capacidad de cálculo. El paciente escuchará de un reproductor un número cada tres segundos y deberá sumar cada nuevo número al inmediatamente anterior. Se cuantificará el número de aciertos sobre los 60 posibles.



La puntuación para cada una de las tres pruebas se da en Z, número de desviaciones estándar a la que está la puntuación de la media de la población normal (u otra población que se tome como referencia). El MSFC, o puntuación final, es la media de las tres zetas.

El MSFC sería la media de las puntuaciones Z de cada una de las funciones. Por lo tanto, la fórmula sería como sigue:

$$MSFC = \frac{(Z \text{ score manos} + Z \text{ score piernas} + Z \text{ score cognitivo})}{3}$$

Donde Z score es:

$$Z \text{ score} = \frac{(\text{puntuación del paciente} - \text{media de la población de referencia})}{\text{desviación estándar de la población de referencia}}$$

Siendo la puntuación del paciente para el caso de la 9HPT:

$$9HPT = \frac{\frac{1}{\text{media mano D (dominante)}} + \frac{1}{\text{media mano I (no dominante)}}}{2}$$

Finalmente, la fórmula aplicada para calcular el MSFC es la siguiente:**

$$MSFC = \frac{\frac{\text{Media paciente } \frac{1}{9HPT} - \text{Media referencia } \frac{1}{9HPT}}{\text{Desviación estándar de la población de referencia } \frac{1}{9HPT}} - \frac{\text{Media pies paciente} - \text{Media pies referencia}}{\text{Desviación estándar pies de la población de referencia}} + \frac{\text{PASAT3 paciente} - \text{Media PASAT3 referencia}}{\text{Desviación estándar PASAT3 de la población de referencia}}}{3}$$

Los valores estándar de la NMSS Task Force son:

- ❑ 1/9HPT: media 0,0439 (desviación estándar 0,0101)
- ❑ Caminar 25 pies: media 9,53 (desviación estándar 11,40)
- ❑ PASAT3: media 45,0311 (desviación estándar 12,0771)

*Advertencia: La Z score de la prueba de los 25 pies que sale en la fórmula ha sido multiplicada por -1 y, por tanto, cambiada de signo.

**En España hay un sistema automatizado que calcula la fórmula MSFC para cada paciente en cada momento.

***CD Sistema informático de automatización. 2002. Puntuación combinada funcional de la esclerosis múltiple.



Con esta escala se alcanzan dos objetivos primordiales: se consigue una variable cuantitativa continua y que, por definición, sigue una distribución normal, dado que se ha normalizado el número de desviaciones estándar y podrá ser estudiada estadísticamente con pruebas paramétricas. Sin embargo, tiene también defectos, ya que no sabemos si medimos deterioro o discapacidad y no evalúa todos los aspectos relevantes de la enfermedad.

B. Escalas que miden aspectos concretos en la EM

1. Fatiga

a) Concepto

La fatiga es la sensación subjetiva de cansancio o falta de energía, secundaria o no a un esfuerzo. La presentan entre el 60 y el 90% de los enfermos en algún momento de la evolución de la EM, sea ésta del tipo que sea, y puede llegar a ser muy discapacitante. La fatiga suele seguir un patrón horario predeterminado, con mayor afectación conforme avanza el día, suele empeorar con el ejercicio, la exposición a altas temperaturas, el estrés o la depresión, y mejora con el descanso, el sueño, las experiencias positivas o ciertos fármacos. Su mecanismo patológico se desconoce, pero probablemente sea multifactorial.

b) Escalas

Krupp publicó en 1989 una escala de cuantificación de la gravedad de la fatiga mediante la realización de una serie de preguntas. Se han propuesto otras escalas (Multidimensional Assessment of Fatigue, Multidimensional Fatigue Inventory, Escala Descriptiva de la Fatiga, Functional Assessment of Multiple Sclerosis, etc.). No existen estudios de suficiente entidad para justificar la utilización preferente de ninguna de ellas. No obstante, una de las más utilizadas es la Fatigue Impact Scale (Escala de Impacto de Fatiga) (Tabla 3).

2. Espasticidad

a) Concepto

La espasticidad es secundaria a la afectación del tracto corticoespinal. Las razones para intervenir sobre la espasticidad son diversas. Entre ellas

TABLA 3. Escala de impacto de la fatiga.

Estoy menos atento	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Ha disminuido mi actividad social	0 - 1 - 2 - 3 - 4
He reducido mi trabajo y mis responsabilidades	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultad para mantener la atención durante un rato	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Estoy de mal humor	0 - 1 - 2 - 3 - 4
No puedo pensar con claridad	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Ha disminuido la eficacia en mi trabajo	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Dependo de otros	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultad para llevar a cabo actividades en un tiempo limitado	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Estoy más torpe y coordino peor los movimientos	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Se me olvidan las cosas	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Debo ser más cuidadoso al programar la actividad física	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Estoy menos motivado para realizar actividades con esfuerzo físico	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Estoy menos motivado para las relaciones sociales	0 - 1 - 2 - 3 - 4
La fatiga me limita para salir de casa	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo problemas para mantener una actividad física sostenida	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultad para tomar decisiones	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo pocos contactos fuera de casa	0 - 1 - 2 - 3 - 4
La actividad diaria se me hace difícil	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Estoy menos motivado para aquellas actividades que requieran concentración	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Evito situaciones que me producen estrés	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Siento los músculos más débiles	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Noto aumento del malestar físico	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultades para establecer nuevos proyectos	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Soy menos capaz de terminar cosas que requieran esfuerzo intelectual	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Soy incapaz de atender las demandas de familiares y amigos	0 - 1 - 2 - 3 - 4
He reducido mi actividad sexual	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Encuentro dificultad para organizar mis ideas	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo problemas para terminar actividades que requieren esfuerzo físico	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Me preocupa cómo me verá la gente	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Soy menos capaz de emocionarme	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Me encuentro más lento para pensar	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultad para concentrarme	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo dificultad para participar en actividades familiares	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Tengo que reducir mi actividad física	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Necesito periodos de descanso mayores y más frecuentes	0 - 1 - 2 - 3 - 4
No puedo apoyar a mi familia emocionalmente como quisiera	0 - 1 - 2 - 3 - 4
Pequeñas cosas me parecen montañas	0 - 1 - 2 - 3 - 4



podemos incluir la mejora funcional, aumentar el confort, facilitar el cuidado personal y la fisioterapia o la terapia ocupacional.

b) Escalas

La más empleada es la de Ashworth (Tabla 4), que se utiliza generalmente combinada con la EDSS o el índice de Hauser.

3. Alteraciones cognitivas

a) Concepto

La función cognitiva está alterada en al menos el 50% de los pacientes con EM y, según algunos estudios, a lo largo de la evolución de la enfermedad puede llegar al 70% si se utilizan pruebas suficientemente sensibles. Un porcentaje próximo al 10% presentará una demencia importante que afectará a múltiples áreas cognitivas, mientras que otros pacientes presentarán déficit aislados en algunas áreas cognitivas.

b) Escalas

El examen de las funciones superiores realizado durante la exploración neurológica rutinaria suele ser bastante insensible al déficit cognitivo leve. Una valoración neuropsicológica exacta requiere pruebas neuropsicológi-

TABLA 4. Escalas de espasticidad y espasmos dolorosos de Ashworth.

Escala de espasticidad

0. No existe aumento de tono
1. Ligero aumento de tono, se observa resistencia leve a la movilización pasiva de las extremidades
2. Moderado aumento del tono, pero se flexiona fácilmente la parte afectada
3. Considerable aumento del tono, dificultad para la movilización pasiva
4. Extremidad rígida en flexión o extensión

Escala de espasmos dolorosos

0. No existen espasmos dolorosos
1. Espasmos dolorosos que aparecen sólo tras estimulación sensitivomotora vigorosa
2. Espasmos dolorosos con frecuencia de presentación menor de 1/h
3. Espasmos dolorosos con frecuencia mayor de 1/h y menor de 10/h
4. Espasmos dolorosos con frecuencia de presentación mayor de 10/h



cas extensas, cuya administración puede llevar de 2 a 6 horas y que precisan ser interpretadas por neuropsicólogos expertos. Además, las pruebas de cribado habituales, como el MMSE (del inglés Mini-Mental State Examination), útiles para valorar las demencias *corticales*, como la enfermedad de Alzheimer, son muy insensibles para los déficit cognitivos en la EM. Las baterías de cribado neuropsicológico específicas para la EM son escasas y no se han validado en español. El instrumento de cribado breve (25 minutos) más utilizado en la EM es el desarrollado por Rao y cols., conocido como Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in Multiple Sclerosis (BRB-N). El PASAT, incluido en la MSFC, se correlaciona bien con esta prueba, por lo que constituye una alternativa válida.

4. Depresión

a) Concepto

La depresión en la EM puede ser reactiva a la enfermedad, a daños focales, a efectos adversos de la medicación o a combinaciones de estos factores.

b) Escalas

Se utilizan escalas sencillas como la prueba de Beck, que es un cuestionario que los propios pacientes cumplimentan.

5. Dolor

a) Concepto

Es un síntoma infravalorado, pero hasta un 50-60% de los pacientes pueden experimentar alguna de las siguientes experiencias dolorosas: dolor musculoesquelético, dolor paroxístico y dolor neurogénico crónico. Las alteraciones dolorosas más frecuentes son la neuritis óptica, la neuralgia del trigémino, las crisis tónicas dolorosas, las disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, el signo de Lhermitte doloroso, las sensaciones disestésicas “eléctricas” en el tronco y los miembros inferiores y la lumbalgia.

b) Clasificación del dolor

Se pueden reconocer tres tipos de dolor en la EM: agudo, subagudo y crónico. El manejo terapéutico es diferente para cada uno de ellos.



c) Escalas

Se utiliza preferentemente una escala ordinal, visual linear, o bien el cuestionario de McGill.

6. Calidad de vida

a) Concepto

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS), se refiere a las percepciones de los pacientes y sus experiencias de salud y enfermedad.

Este concepto (atributo medido por los instrumentos de CdVRS que no puede observarse directamente) se ha definido como la medida de la diferencia, en un periodo de tiempo determinado, entre las expectativas y esperanzas de un individuo y las experiencias de éste en el terreno de la salud.

El concepto CdVRS es multidimensional y ninguna lista de dimensiones puede ser totalmente completa. Las dimensiones (dominios) típicos incluidos en las escalas de CdVRS son: función física, función cognitiva, síntomas, actividades sociales, juicio global de salud, bienestar social, bienestar psicológico, satisfacción con los cuidados.

b) Escalas genéricas y específicas

i. Escalas genéricas

– *Perfiles de salud*. Cubren aspectos de las actividades físicas, mentales y sociales. Son medidas presentadas en forma de escalas por dimensiones, así como una escala global total. Los más utilizados son el Sickness Impact Profile (SIP), el Nottingham Health Profile (NHP) y el Short Form 36 (SF-36).

– *Medidas de utilidad*. Derivadas de la economía y de la teoría de decisiones. Las valoraciones se distribuyen en una escala que va de 0 (el peor estado de salud imaginable o muerte) a 1 (el mejor estado de salud imaginable) y se establece un valor (utilidad) para cada estado de salud. Los instrumentos desarrollados son el Health Utility Index, la Quality of Well Being Scale y el EuroQol-5D.

Los valores de los estados de salud se han combinado con datos sobre supervivencia para desarrollar una medida conocida como *años de vida*



ajustados por la calidad (AVAC) –en inglés, quality-adjusted life years (QALY)–. Los resultados obtenidos con estos instrumentos pueden combinarse con datos sobre el coste para establecer cocientes de coste-efectividad para diferentes intervenciones.

ii. Escalas específicas

- *Deterioro.* El Minimal Record of Disability (MRD), combina dos escalas de evaluación que complementan a la EDSS y su componente de Escalas de los Sistemas Funcionales (Functional Systems Scales [FSS]). El MRD nunca ha sido ampliamente utilizado.
- *Discapacidad.* La escala de 16 ítem Incapacity Status Scale (ISS) evalúa síntomas específicos de la EM (visión, fatiga, lenguaje, etc.) y la independencia en la realización de actividades de la vida diaria.
- *Minusvalía.* La escala de 7 ítems Environmental Status Scale (ESS) incluye ítems sobre empleo, hogar y necesidad de asistencia personal (minusvalía).
- *Otras.* La Functional Independence Measure (FIM) se diseñó para identificar el grado de asistencia requerido por los pacientes en rehabilitación con diversos diagnósticos y posteriormente se aplicó a los pacientes con EM. La Multiple Sclerosis Activities of Daily Living Scale (MS ADL Scale), al contrario que la MRD y la FIM, es una medida que completa el paciente por sí mismo y proporciona una visión sobre el impacto de la EM desde la perspectiva del paciente.

Todas estas escalas de valoración de las actividades de la vida diaria son estrechas de miras por naturaleza y pueden no ser sensibles a muchos de los sutiles efectos de la EM en la calidad de vida.

En la década de 1990 se desarrollaron tres perfiles de salud específicos para su uso en la CdVRS en EM: el MSQOL-54, el MS Quality of Life Inventory (MSQLI) y el Functional Assessment in MS (FAMS).

Se han desarrollado posteriormente otras escalas específicas que están siendo validadas: MSIS (MS Impact Scale), LASQ (Life Appreciation and Satisfaction Questionnaire), RAYS, HAQUAMS (Hamburg QOL Questionnaire in MS) y MUSIQOL (MS International QoL scale).



Bibliografía

- Arbizu T, Martínez-Yélamos A, Casado V. Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002; 35: 1081-1093.
- Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-542.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psych* 1961; 4: 561-571.
- Chang CH, Cella D, Fernández O, et al. and the Spanish Group on Quality of Life in Multiple Sclerosis (GECVEM). *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 527-531.
- Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270. Review.
- Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882.
- Edgar A, Salek S, Shickle D, Cohen D. The Ethical QALY: Ethical Issues in Healthcare Resource Allocation. Hasiemere, U.K.: Euromed Communications, 1998.
- Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in Multiple Sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis* 1999; s5: 251-259.
- Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: A randomized three-arm study of high dose cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308: 173-180.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
- Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1955; 5: 580-583.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
- Rudick R, Antel J, Confavreux C. et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997; 42: 379-382.



oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple

- Weinschenker G. Clinical Outcome Measures for Multiple Sclerosis. En: Goodkin ED, Rudick RA (Eds.). Multiple Sclerosis. Springer-Verlag. London 1996; 105-122.
- World Health Organization. ICDH-2. International Classification of Impairments, Activities and Participation. A Manual of Dimensions of Disablement and Functioning. WHO, 1997.
- World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual classification relating to the consequences of disease. Geneva: WHO, 1980.

CAPÍTULO 3

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

I. Resonancia magnética en la esclerosis múltiple

A. Introducción

La resonancia magnética (RM) es una prueba segura, reproducible, sin efectos secundarios y accesible en nuestro sistema sanitario. Tiene una sensibilidad cercana al 100% para detectar lesiones desmielinizantes características de la esclerosis múltiple, lo que la hace idónea para demostrar la diseminación espacial y temporal que caracteriza a la enfermedad, a la vez que permite descartar otros procesos inflamatorios, vasculares o tumorales que inicialmente pudieran comportarse como una EM. En pacientes con un síndrome clínico aislado (SCA) la evidencia de sucesivas lesiones clínicamente silentes acorta el tiempo para el diagnóstico de EM, mientras que el número y el volumen de las lesiones en la exploración inicial tienen valor pronóstico. Además, la RM permite monitorizar la actividad de la enfermedad en ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

B. Características radiológicas de las lesiones desmielinizantes

1. Lesión aguda y lesión activa

La lesión aguda desmielinizante se muestra como una lesión hiperintensa en T2, a menudo con un halo menos hiperintenso que sugiere la presencia de edema perilesional, y que se realza tras la administración de gadolinio de forma nodular por la captación de toda la lesión, o en anillo abierto. Esta lesión “brilla” en los estudios de difusión, mientras que en las secuencias T1 se puede manifestar por una lesión hipointensa (falso agujero negro), que expresa el edema intralesional. Solo un 30% de las lesiones agudas dejarán un agujero negro. En cuanto a la lesión activa, se caracteriza por el aumento de tamaño en imágenes seriadas potenciadas en T2, o que presentan un borde activo (captación de gadolinio), dejando un área hipointensa en T1 en su interior, como expresión de la destrucción tisular.



2. Lesión crónica

También aparece hiperintensa en T2, ovalada o confluyente, que representa una lesión donde existe pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y pérdida axonal. Puede observarse hipointensa en T1. Es el verdadero agujero negro y no muestra captación de contraste.

3. Lesión remielinizada

Conocidas como *shadow plaques*, estas lesiones se manifiestan como lesiones hiperintensas en T2 e isointensas en los estudios T1, es decir, que no ha habido destrucción axonal y tienen un coeficiente de atenuación en la escala de grises menor que las lesiones crónicas, si bien su definición en los estudios convencionales es pobre.

Un análisis más detallado de la edad de una placa y su grado de remielinización puede obtenerse mediante estudios de espectroscopia y transferencia de magnetización, pero en la actualidad estos estudios no tienen una aplicación real en la práctica clínica.

C. La resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple

1. Recomendaciones para un estudio convencional de RM en la sospecha de un proceso desmielinizante

El objetivo es confirmar la sospecha de enfermedad desmielinizante y descartar otros procesos patológicos.

Se debe realizar un estudio cerebral, que se ampliará a la médula cervical siempre que se sospeche clínicamente la afectación medular, una posible EM primaria progresiva, o cuando un estudio cerebral previo sea normal o no concluyente. El estudio de la médula cervical es recomendable en todos los pacientes para la aplicación de los criterios diagnósticos (1).

2. Protocolo de estudio

- a) RM cerebral. Secuencias axiales de 3 mm de grosor potenciadas en T1 sin y con contraste, T2, densidad protónica o FLAIR, y secuencia sagital FLAIR.



b) RM de médula cervical. Secuencia sagital T1 sin y con contraste, y T2.

Algunas premisas que hay que tener en cuenta para la lectura de la RM son:

- a) Es aconsejable utilizar una máquina de al menos 1,5 teslas de potencia.
- b) El tamaño de los cortes debe de ser de 3 mm, ya que se ha demostrado que existe un aumento significativo en el número de lesiones cuando se realizan cortes más finos.
- c) La técnica FLAIR es poco sensible para la médula y la fosa posterior, si bien incrementa la detección de lesiones supratentoriales.
- d) Las imágenes en T1 sin gadolinio permiten valorar la presencia de los agujeros negros.
- e) Las imágenes en T1 tras la administración de gadolinio permiten la definición de lesiones agudas y activas, la captación suele durar alrededor de cuatro semanas con desaparición gradual en 2-4 semanas y se puede atenuar mediante el tratamiento con esteroides.
- f) Las imágenes postcontraste deben adquirirse al menos 10 minutos después de la administración i.v. de 0,1 mmol/kg de gadolinio.
- g) Las lesiones que aparecen en T2 expresan un aumento de agua tisular, su sustrato patológico es heterogéneo y varían en función de su fase evolutiva. Son sugestivas de un proceso desmielinizante cuando son múltiples, mayores o iguales a 6 mm, de forma oval con orientación perpendicular a las paredes de los ventrículos, de predominio periventricular, presentan una imagen como si “emergieran” del cuerpo caloso y suelen estar presentes en el tronco del encéfalo.
- h) Las lesiones típicas en la médula, en secuencia T2 o STIR, son más frecuentes en la región cervical, suelen ser múltiples, ocupan menos de la mitad del área de la sección transversal de la médula y se limitan longitudinalmente a dos segmentos vertebrales o menos. No aparecen hipointensas en T1. Las lesiones agudas producen edema de la médula y captan contraste (1).

3. Aplicación de la RM a los criterios diagnósticos revisados de McDonald

Los parámetros de RM que nos permiten sospechar que estamos ante un paciente con enfermedad desmielinizante son la presencia de lesiones típicas, así como la constatación de lesiones en diferentes estadios evolutivos (lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 y captación de gadolinio).

a) RM y diseminación en el espacio (Tabla 1).

En pacientes con curso remitente-recurrente que han sufrido dos brotes con una sola evidencia clínica de lesión se requiere para el diagnóstico de EM que la imagen de RM cumpla tres de los cuatro criterios de Barkhof-Tintoré basados en el número y la localización de las lesiones o, como alternativa, que se observen al menos dos lesiones en T2 y la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

En pacientes con progresión continuada de la discapacidad durante al menos un año se requieren al menos dos de los tres criterios propuestos para la diseminación espacial: 1) RM con al menos nueve lesiones o cuatro lesiones

TABLA 1. Criterios de diseminación en el espacio y el tiempo (modificados 2005).

Criterios de diseminación de las lesiones en el espacio	Criterios de diseminación de las lesiones en el tiempo
<p>Tres de los cuatro siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Una lesión con captación de gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2. 2. Al menos una lesión infratentorial. 3. Al menos una lesión yuxtacortical. 4. Al menos tres lesiones periventriculares. <p>Una lesión en la médula puede sustituir a una lesión infratentorial. Si capta contraste es equivalente a una lesión captante cerebral y puede contribuir a alcanzar el número de lesiones T2 cerebrales requeridas</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de una lesión captante de gadolinio en una RM realizada al menos 3 meses después del inicio del brote en una topografía no implicada. 2. Presencia de una nueva lesión en T2 en cualquier momento comparada con la RM de referencia realizada al menos 30 días después del inicio del brote clínico.

NOTA: Las lesiones deben ser mayores de 3 mm de diámetro.



nes y una alteración de los potenciales evocados visuales, 2) RM medular con dos lesiones focales, 3) bandas oligoclonales en LCR.

b) RM y diseminación en el tiempo (Tabla 1).

En un paciente con un brote y evidencia clínica de dos o más lesiones, se requiere que una nueva RM realizada tres meses después del inicio del brote muestre una lesión captante de gadolinio o, como alternativa, la presencia de al menos una nueva lesión en T2 en cualquier momento a partir de 30 días después del inicio del brote.

c) RM con diseminación en el espacio y el tiempo.

En los pacientes que han sufrido un síndrome clínico aislado es necesario para el diagnóstico que la RM demuestre diseminación en el espacio y el tiempo (2, 3).

4. RM en el diagnóstico diferencial de la EM

El diagnóstico de la EM no debe ser nunca por RM y esta técnica debe ponerse siempre en el contexto clínico adecuado para obtener de ella un rendimiento real. No es infrecuente la detección de lesiones incidentales, no características, en la sustancia blanca de pacientes jóvenes. En la Tabla 2 se refieren una serie de hallazgos de RM que en una reunión de consenso de expertos en neuroimagen se consideraron no específicos de EM o que sugieren un diagnóstico alternativo, por lo que su aparición debería alertarnos a cuestionar el diagnóstico y extender el estudio a otras pruebas de imagen o de laboratorio (4).

D. La resonancia magnética en el pronóstico de la esclerosis múltiple

1. Valor pronóstico en los síndromes clínicos aislados (SCA)

Los hallazgos de RM que demuestran un valor predictivo mayor para el desarrollo de una EM definida a corto y medio plazo son el número y la extensión de las lesiones T2, la presencia de lesiones infratentoriales y la presencia de lesiones captantes al inicio. La detección de tres o más lesiones hiperintensas en T2

TABLA 2. Signos de alerta en RM sugestivos de un diagnóstico alternativo al de esclerosis múltiple (European MAGNIMS).

SIGNOS Y SU LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD
Sustancia blanca	
Normal	NMO (ausencia de lesiones o pocas lesiones), MTA
Grandes lesiones	EMA (puede haber edema perilesional confluyente), ECB (círculos alternantes de realce), APSNC (con efecto masa)
Lesiones de distribución simétrica	EAD LA
Márgenes de la lesión poco definidos	
Lesiones “Dawson fingers” en cuerpo caloso y periventriculares raras o ausentes	EAD
No nuevas lesiones en RM en el seguimiento	EAD
Hiperintensidad T2 en regiones de lóbulo temporal, fibras U en vértex, cápsula externa o ínsula	CADASIL
Focos hemorrágicos múltiples bilaterales	CADASIL, enfermedad pequeño vaso
No afectación de cuerpo caloso y cerebelo	CADASIL, enfermedad pequeño vaso
Lesiones en el centro del cuerpo caloso sin afectación periférica	Síndrome de Sussac
Hemorragias	APSNC
Realce con gadolinio de todas las lesiones simultáneamente	EAD, APSNC, sarcoidosis
Infartos	ESIM, APSNC, enfermedad pequeño vaso
Captación de gadolinio puntiforme en parénquima cerebral	APSNC, sarcoidosis, Behçet
Predominio de lesiones en la unión cortico-subcortical	ESIM
Afectación difusa de la sustancia blanca	Behçet, encefalitis (VIH), EPV, CADASIL

(Continúa)



TABLA 2. Signos de alerta en RM sugestivos de un diagnóstico alternativo al de esclerosis múltiple (European MAGNIMS). (Continuación)

SIGNOS Y SU LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD
Sustancia blanca	
Trombosis de senos venosos	Behçet
Afectación del lóbulo temporal anterior o frontal inferior	Encefalitis (VHS I)
Lesiones aisladas con realce en anillo (completo)	Absceso
Efecto masa	Absceso
Lesiones simétricas multifocales de inicio yuxtacortical y con aumento progresivo	LMP
Lesiones grandes sin efecto masa o con un mínimo efecto	LMP
Alteraciones periventriculares extensas y bilaterales aisladas	Déficit B12, déficit de cobre adquirido
Sustancia gris cortical	
Lesiones cortico-subcorticales que atraviesan territorios vasculares	MELAS
Predominio de afectación respecto a SB	Encefalitis
Lesión que no respeta los límites de la sustancia gris o blanca	Absceso
Sustancia gris profunda	
Lesiones bilaterales en la sustancia gris profunda	EAD, CADASIL
Infartos lacunares	CADASIL, enfermedad pequeño vaso
Hiperintensidad T1 en pulvinar	Fabry
Lesiones continuas en ganglios basales y tálamo	Síndrome Sussac
Lesiones grandes e infiltrantes de los ganglios basales	Behçet
Lesiones infiltrantes que no respetan los límites entre SB y SG	Absceso
Hiperintensidad T2 en dentado	Leucodistrofia del adulto

(Continúa)

TABLA 2. Signos de alerta en RM sugestivos de un diagnóstico alternativo al de esclerosis múltiple (European MAGNIMS). (Continuación)

SIGNOS Y SU LOCALIZACIÓN	ENFERMEDAD
Médula espinal	
Lesiones grandes y edematosas	NMO (aparecen hipointensas en T1)
Alteraciones difusas en las columnas posteriores	Déficit B12, déficit de cobre adquirido
Otras	
Cambios “no ocultos” en la SBAN	NMO, Lyme, ESIM (excepto NSLE)
Infartos lacunares en puente	CADASIL, enfermedad pequeño vaso
Dilatación de los espacios de Virchow Robin	Hiperhomocisteinemia, APSNC
Aumento de lactato en espectroscopia	MELAS
Realce meníngeo con gadolinio	Sussac, APSNC, Behçet, meningitis, Lyme, sarcoidosis
Ausencia de lesiones en el nervio óptico	LMP
Atrofia regional	Hiperhomocisteinemia (hipocampo amígdala), Behçet (troncoencéfalo)

APSNC: Aneurisma primario del SNC. EAD: encefalomiелitis aguda diseminada. ECB: Esclerosis concéntrica de Baló. EMA: Esclerosis múltiple aguda (enf. de Marburg). ESIM: Enfermedad sistémica inmunomediada. LA: Leucoencefalopatía del adulto. LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva. MELAS: Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios “stroke-like”. MTA: Mielitis transversa aguda. NMO: Neuromielitis óptica de Devic. NSLE: Lupus eritematoso con afectación neuropsiquiátrica. SB: sustancia blanca. SBAN: Sustancia blanca aparentemente normal. SG: Sustancia gris.

características o la aparición de dos o más lesiones captantes en la RM inicial de un paciente con un primer episodio sugestivo de enfermedad desmielinizante (SCA) predice con una sensibilidad superior al 80% el desarrollo de una EMCD en los próximos 7-10 años (1). La presencia de 10 o más lesiones hiperintensas en T2 permite predecir la conversión a EMCD (segundo brote) en un 73% de los casos y a EM según los criterios de McDonald en el 82% a los 5 años de seguimiento (5). En este mismo estudio, los pacientes que cumplían 3 ó 4 criterios de Barkhof pasaron a EMCD en un 61% y a EM según los criterios de McDonald en



un 86,9%. Así pues, la probabilidad de conversión a EMCD es mucho mayor y se produce en menos tiempo en los pacientes con un SCA y alteraciones en la RM inicial que cumplen 3 ó 4 criterios de Barkhof-Tintoré pero hay que señalar que una RM inicial normal no elimina el riesgo de padecer EM, puesto que un 20-30% de estos pacientes pueden convertirse a EM en un periodo más prolongado.

2. Valor pronóstico de la discapacidad a largo plazo

Diferentes estudios han comprobado que los hallazgos de la RM inicial tienen valor pronóstico sobre el grado de discapacidad a largo plazo. Así, la discapacidad a los 5 años se correlaciona con el número de lesiones T2 ($r = 0,45$) y con el número de nuevas lesiones T2 en el primer año ($r = 0,55 - r = 0,39$). A los 10 años se mantienen las correlaciones y, en un seguimiento hasta 14 años, persiste la relación entre el número de lesiones ($r = 0,47$), el volumen lesional T2 ($r = 0,48$), el número de nuevas lesiones en los 5 primeros años ($r = 0,51$) y el cambio de volumen lesional en los 5 primeros años ($r = 0,61$) con el grado de discapacidad alcanzada. La presencia de 2 o más lesiones infratentoriales (HR = 6,3) también mostró algún valor predictivo para alcanzar una discapacidad mayor o igual a 3,0 de EDSS a los 8 años (5, 6).

3. Valor pronóstico en la monitorización de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento

La mayoría de las nuevas lesiones en la RM son clínicamente silentes. Por cada brote clínico, un paciente con EMRR presenta 5-10 lesiones silentes en RM. El único factor que en diferentes estudios predice la aparición de un brote es la presencia de una lesión captante de gadolinio; así, en un trabajo prospectivo con 68 pacientes, de 33 pacientes que no tenían lesiones captantes, el 39% no presentaron brotes durante los 6 meses de seguimiento, mientras que el 65% de los 35 pacientes que tenían una o más lesiones captantes presentaron un brote en los 6 meses siguientes. La aparición de nuevas lesiones en T2 y la captación de gadolinio ya se han incorporado en algunas propuestas de criterios de tratamiento subóptimo junto a variables clínicas, pero se requiere su validación en estudios más prolongados y actualmente no existe un consenso sobre su utilidad.



E. Nuevas técnicas

Nos permiten estudiar in vivo fenómenos de inflamación, degeneración y daño axonal del tejido cerebral aparentemente normal. Trabajos recientes han demostrado la correlación entre el daño inicial de la sustancia gris y el desarrollo posterior de discapacidad. En pacientes RR y SP, tanto la altura del pico del histograma de TM en el momento inicial como la variación de esta medida (expresada en porcentaje) que tiene lugar durante el primer año de evolución de la enfermedad se correlacionan con la discapacidad a medio plazo ($p = 0,029$, *odds ratio* (OR) = 0,97, $p = 0,016$, OR = 0,88, respectivamente) (7). En pacientes PP, el promedio de la difusividad media de la sustancia gris también demostró valor predictivo ($p = 0,005$) para el aumento de discapacidad a los 5 años (8).

Un estudio de espectroscopia en SCA encuentra que solo la concentración de inositol en la sustancia blanca aparentemente normal guardaría relación con la discapacidad tras 14 años ($r = 0,48$).

Asimismo, los estudios de volumetría cortical y cerebral encuentran una correlación significativa entre el aumento progresivo de la atrofia cerebral en los primeros años de la enfermedad y el desarrollo posterior de discapacidad.

Actualmente estas técnicas sólo se utilizan para estudios de investigación porque requieren técnicas de posprocesamiento laboriosas y complejas, precisan el *software* adecuado, y presentan gran variabilidad y dificultades en la estandarización de los parámetros.

F. Pauta de utilización de la resonancia magnética

Es recomendable utilizar la misma máquina y protocolo de secuencias para establecer comparaciones.

1. Diagnóstico

En la exploración inicial, que debe repetirse pasado un mes o a los tres meses del inicio de los síntomas para aplicar los criterios de McDonald. Puede ser necesaria una tercera RM al menos tres meses después de la segunda en el caso de no cumplirse los criterios de diseminación temporal.



2. Durante el seguimiento

Si a lo largo de la evolución de un paciente surge una duda diagnóstica razonable, o aparece sintomatología dudosa o atípica que sugiera un brote, o si la discapacidad aumenta rápidamente, puede realizarse una RM como apoyo para la toma de decisiones terapéuticas. En este punto se debe actuar con cierta prudencia y considerar la limitación actual del valor pronóstico de los hallazgos de la RM en un paciente.

II. ESTUDIOS EN FLUIDOS CORPORALES

A. Líquido cefalorraquídeo

Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son los únicos que permiten asegurar que los síntomas de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) o las lesiones encontradas en la resonancia magnética (RM) son de naturaleza inflamatoria (1).

1. Estudios en el LCR para el diagnóstico

- a) Recuento celular: Lo normal es encontrar hasta 5 céls./ μ l. En la EM pueden encontrarse cifras mayores, aunque un recuento superior a 50 células debe hacer dudar en el diagnóstico y sugerir otras enfermedades.
- b) Citología: Las células que se suelen encontrar en la EM son linfocitos, predominantemente CD4+. No obstante, el porcentaje de linfocitos B es superior en los pacientes con EM que en los sujetos con otras enfermedades no inflamatorias (2).
- c) Cociente de albúmina: Dado que esta proteína se sintetiza de forma exclusiva en el hígado, toda la que encontramos en el LCR proviene del suero, y se mantiene dentro de unos niveles cuando la barrera hematoencefálica (BHE) funciona correctamente. Por ello, el cociente de albúmina (albúmina LCR/albúmina suero) $\times 10^{-3}$ es ≤ 8 en la normalidad. En la EM, a pesar de la existencia de cierta alteración de la BHE, observada por la captación de gadolinio en las imágenes de resonancia craneal, el cociente de albúmina no suele alterarse.

d) Síntesis intratecal de IgG (SIT): Es un dato característico de la EM. Puede calcularse de forma cuantitativa o cualitativa:

– Índice de IgG: Es la forma más sencilla de demostrar de forma cuantitativa el aumento de la SIT. En condiciones normales, la práctica totalidad de la IgG del LCR viene del suero y está relacionada con la función de la BHE. Por ello, el cociente IgG del LCR/IgG del suero tendrá unos valores que oscilarán poco, si no hay trastorno patológico (si hubiera SIT este cociente aumentaría). En sujetos normales, del mismo modo, si se relaciona este cociente con el de albúmina, que, como se ha señalado, refleja la función de la BHE, obtendríamos unos valores normales. El aumento de este índice refleja el aumento de IgG en el LCR por SIT, teniendo en cuenta la posible cantidad de IgG que podría pasar por daño de la BHE.

Por todo ello, el índice de IgG: (IgG del LCR/IgG del suero)/(albúmina del LCR/albúmina sérica) será $< 0,77$. Valores superiores indicarán síntesis intratecal de IgG, hallazgo típico de la EM que, incluso, puede tener valor pronóstico (3).

– Bandas oligoclonales de IgG (estudio cualitativo). Es la forma más sensible y específica de demostrar SIT, siempre que se realice mediante isoelectroenfoque e inmunodetección con anti-IgG (4). La presencia de 2 bandas de IgG en el LCR, no presentes en el suero, implica síntesis intratecal de IgG. Al estar presentes en el 96% de los pacientes con EM representan una analítica muy sensible en el diagnóstico de la enfermedad (5). Además, sirven para el diagnóstico diferencial de la misma, pues otras enfermedades inflamatorias del SNC diferentes de la EM con frecuencia muestran un patrón de bandas de IgG “en espejo” con el mismo número de bandas en suero y LCR (5).

e) Serologías para el diagnóstico diferencial: De forma individualizada, si la sintomatología lo indica, se debe realizar la analítica para descartar otras enfermedades inflamatorias o infecciosas del SNC que pudieran dar una sintomatología similar a la de la EM. Las más frecuentemente realizadas son las serologías de *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, sífilis, etc.

2. Estudios en el LCR de la actividad de la enfermedad (no rutinarios)

a) Proteína básica de la mielina (PBM): Se eleva en los brotes. Las recaídas en las que se eleva más este marcador son las que mejor responden al tratamiento esteroideo (6).



- b) Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1): Aumentan en los brotes y se asocian a la mayor actividad lesional en resonancia craneal (7).

3. Estudios en el LCR para el pronóstico (no sistemáticos)

- a) Bandas oligoclonales de IgG: Predicen con elevada sensibilidad y especificidad la *conversión* de los síndromes neurológicos aislados en EM (8).
- b) Factor de necrosis tumoral: Se asocia con mayor incapacidad a largo plazo (9).
- c) Bandas oligoclonales de IgM: Predicen la aparición de los brotes y peor evolución en la EM y mayor probabilidad de conversión de los síndromes neurológicos aislados a EM, sobre todo si presentan especificidad frente a los lípidos (2).
- d) Proteína 14-3-3: Su presencia en el LCR predice nuevos brotes en los síndromes neurológicos aislados (10).

B. Estudios en suero

En el diagnóstico de la EM tan sólo tienen interés las pruebas serológicas que ayudan en el diagnóstico diferencial con otras entidades que pudieran presentar una sintomatología similar. Hay que valorar con cautela la presencia de autoanticuerpos frente a cardiolipina, fosfolípidos, anti-Ro (SS-A) y anti-ADN, pues pueden formar parte de la respuesta poliespecífica que puede observarse en los pacientes con EM (11-13).

C. Estudios en orina

La presencia de PBM se asocia a la progresión de la incapacidad. Un grupo de investigadores sugiere que el aumento en la orina de proteínas con epitopos compartidos con la proteína básica de mielina está relacionado con el paso a la forma secundariamente progresiva en la EM recidivante-remitente.



III. POTENCIALES EVOCADOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A. Potenciales evocados en el diagnóstico de EM

Los potenciales evocados (PE) relacionados con estímulos se utilizan para la valoración de la función en algunas vías nerviosas (visual, acústica, somatosensitiva, motora). Proporcionan una medida fiable de desmielinización. El diagnóstico de la esclerosis múltiple (EM) se fundamenta en la objetivación de lesiones diseminadas en el espacio y el tiempo. Por esta razón, los PE se utilizan en el diagnóstico de EM para definir la afectación de vías sensitivas o motoras en presencia de síntomas vagos, y para detectar lesiones que no han producido sintomatología alguna.

El análisis sistemático de la utilidad de los potenciales evocados en el diagnóstico de la EM establece como recomendaciones que los potenciales evocados visuales (PEV) son probablemente útiles en el diagnóstico de EM, mientras que los potenciales evocados somatosensitivos (PESS), sin distinción entre extremidades superiores e inferiores, sólo pueden recomendarse como posiblemente útiles y los potenciales evocados acústicos de tronco (PEAT) no presentaron suficientes evidencias para ser recomendados como una herramienta útil en el diagnóstico de EM. Todas las recomendaciones se basaban en estudios de clase II de evidencia, es decir, en al menos un estudio prospectivo de un grupo no muy amplio de sujetos con EM, o bien un estudio retrospectivo de un grupo amplio de sujetos.

En la evaluación inicial de un paciente con síntomas indicativos de EM, sin tener en cuenta el tipo de síntoma, los PEV son los más útiles para establecer el diagnóstico de EM, por su mayor sensibilidad (hasta un 85% de pacientes con PEV patológicos presentan una EM confirmada por la evolución y por otras pruebas diagnósticas), seguidos de los PESS de las extremidades inferiores (30-65%). Los menos sensibles son los PEAT (15%). Los potenciales evocados motores (PEM) son poco sensibles (20%), aunque ofrecen una interesante valoración objetiva de la vía piramidal al completo. Para localizar una lesión, la resonancia magnética (RM) tiene un mejor rendimiento diagnóstico, salvo en el caso de las lesiones en el nervio óptico y en la médula torácico-lumbar, en los que los PEV y los PESS de extremidades inferiores tienen un rendimiento diagnóstico similar.



El uso de una batería de potenciales evocados que incluya todas las modalidades aumenta la sensibilidad del diagnóstico de EM (60-85%), aunque no mejora la especificidad (50-85%). La especificidad de los potenciales evocados queda muy limitada por su carácter de detección de anomalías fisiopatológicas que pueden corresponderse con diversas etiologías y que, por tanto, siempre deben ser valorados en su contexto clínico.

Los criterios diagnósticos de Poser utilizaban los potenciales evocados de cualquier modalidad relacionados con el estímulo como evidencia paraclínica para el diagnóstico de EM definitiva.

Recientemente se han desarrollado unos nuevos criterios diagnósticos, denominados de McDonald, que consiguen un diagnóstico más precoz de la enfermedad, utilizando fundamentalmente criterios de diseminación en el espacio y en el tiempo basados en la RM. Atendiendo estrictamente a las recomendaciones sobre potenciales evocados, los PEV son los únicos empleados en estos criterios.

La presencia de un PEV de latencia retrasada y morfología conservada, que es la anomalía más específica de desmielinización, proporciona una evidencia adicional de diagnóstico de EM. Los PEV pueden proporcionar información suplementaria a la exploración clínica para poner de manifiesto una segunda lesión, siempre que, en caso de un único brote, éste no fuera una alteración visual del mismo ojo en el que aparece el PEV alterado. Los PEV son de utilidad fundamentalmente en los pacientes con escasas anomalías en la RM, por ejemplo en los pacientes con una EM progresiva primaria con una mielopatía progresiva, o cuando las lesiones que aparecen en la RM tienen menor especificidad, como en el caso de los pacientes mayores con factores de riesgo de enfermedad microvascular, o en pacientes con hallazgos patológicos en la RM que no satisfacen los criterios de diagnóstico de RM.

El potencial evocado cognitivo P300 es un potencial evocado relacionado con el evento, es decir, no está directamente generado por el estímulo, sino por el procesamiento del mismo y en consecuencia podría medir la velocidad de procesamiento de la información. Este procesamiento se encuentra selectivamente afectado en los pacientes con EM y, de hecho, la P300 es patológica en el 32% de los pacientes. Este hallazgo se correlaciona con el déficit cognitivo y con el



grado de afectación de la sustancia blanca. No obstante, esta prueba permite únicamente dividir a los pacientes con EM en 2 grupos, con y sin déficit cognitivos, pero no la clasificación de pacientes individuales.

B. Potenciales evocados en el seguimiento de la esclerosis múltiple

Los porcentajes de anomalías de los potenciales evocados no son los mismos en los distintos estadios evolutivos de la enfermedad. La utilidad de los PE en el seguimiento de la evolución de la EM se encuentra en la actualidad bajo consideración. El empleo de potenciales evocados de varias modalidades (PEV y PEM, fundamentalmente) ha demostrado ser útil para predecir el curso de la EM, identificando pacientes que tendrían un alto riesgo de deterioro clínico y guiando las decisiones sobre el establecimiento de tratamientos modificadores de la enfermedad.

Bibliografía (resonancia magnética)

1. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 602-611.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
4. Arnaud M, Yousry T, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006; 5: 841-852.
5. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR* 2000; 21: 702-706.
6. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972.



7. Agosta F, Rovaris M, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 2620-2627.
8. Rovaris M, Comi G, Filippi M, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain* 2006; 129: 2628-2634.

Bibliografía (estudios en fluidos corporales)

1. Wolinsky JS, the PROMiSe Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206: 145-152.
2. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005; 115: 187-194.
3. Izquierdo G, Angulo S, García-Moreno JM, et al. Intrathecal IgG síntesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 158-163.
4. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. A consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.
5. Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC, et al. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005; 62: 574-577.
6. Whitaker J. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Mult Scler* 1998; 4: 16-21.
7. Rieckmann P, Altmann B, Riegel A, et al. Correlation of soluble adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid with magnetic resonance imaging activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 178-182.
8. Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, et al. Clinically isolated syndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
9. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 467-472.
10. Martínez-Yélamos A, Saiz A, Sánchez-Valle R, et al. 14-3-3 protein in the CSF as a prognostic marker in early multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 722-724.



11. Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, et al. Anticardiolipin antibodies are not an useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 408-411.
12. De Andrés C, Guillem A, Rodríguez-Mahou M, López-Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 83-87.
13. Williamson RA, Burgoon MP, Owens GP, et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal response in multiple sclerosis. *PNAS* 2001; 98: 1793-1798.
14. Whitaker JN, Kachelhofer RD, Bradley EL, et al. Urinary myelin basic protein-like material as a correlate of the progression of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 38: 1793-1798.

Bibliografía (potenciales evocados)

- Comi G, Filippi M, Rovaris M, et al. Clinical, neurophysiological and magnetic resonance correlations in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 4: S21-25.
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720-1725.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials in the evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2185-2189.
- Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 58-65.
- Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: A longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1030-1035.

CAPÍTULO 4

A QUIÉN SE DEBE TRATAR: CRITERIOS CLÍNICOS Y DE RESONANCIA MAGNÉTICA

I. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que presenta formas clínicas y evoluciones muy diferentes. La enfermedad se diagnostica por criterios clínicos y con la ayuda de estudios complementarios entre los que destaca el empleo de la resonancia magnética (RM) y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) para demostrar clínica o radiológicamente diseminación en el espacio y el tiempo.

Desde 1995 disponemos en España de fármacos que han demostrado alterar la historia natural de la enfermedad, denominados, por su mecanismo de acción, *inmunomoduladores* (interferones beta y acetato de glatirámero), pero también podemos emplear inmunosupresores.

Son medicamentos específicos para la EM, que se utilizan por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, de coste elevado y posibles efectos adversos en mayor o menor medida, que requieren una gran colaboración del paciente y del neurólogo.

Por ello, la primera pregunta que debemos resolver es a quién y cuándo debemos tratar con estos nuevos fármacos.

1. El primer paso es valorar que el paciente tenga un *diagnóstico* de esclerosis múltiple, utilizando los criterios de McDonald o los criterios revisados por Polman y cols. en el año 2005, que pretenden demostrar diseminación en el espacio y el tiempo, y descartar otras enfermedades que puedan simular la esclerosis múltiple.
2. Debemos posteriormente conocer con exactitud la *forma clínica* del paciente, ya que todos los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de los inmunomoduladores e inmunosupresores están en función de ésta.



II. Inicio del tratamiento en función de las formas clínicas

A. Esclerosis múltiple recurrente-remitente

Está indicado iniciar tratamiento con inmunomoduladores o inmunosupresores en todo paciente con esclerosis múltiple recurrente remitente que presente actividad clínica, demostrada por haber padecido al menos dos brotes en los últimos tres años.

B. Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

Podemos iniciar tratamiento con inmunomoduladores o inmunosupresores en pacientes que presenten una forma secundariamente progresiva con brotes en los últimos años, siempre que todavía puedan deambular aunque sea con dos apoyos (EDSS <7). No hay pruebas claras de que los enfermos con formas secundariamente progresivas sin brotes se beneficien de los inmunomoduladores.

C. Esclerosis múltiple primariamente progresiva

No hay pruebas de que se obtenga beneficio con ningún tratamiento modificador de la enfermedad en la forma primariamente progresiva.

D. Primer episodio sugerente de esclerosis múltiple

Los estudios CHAMPS, ETOMS y BENEFIT han demostrado que el tratamiento precoz con interferón beta tras un primer brote retrasaba la aparición de un segundo episodio de EM. Por ello en la actualidad se puede emplear un tratamiento inmunomodulador tras un primer episodio indicativo de EM, si existen datos clínicos, radiológicos y de LCR que indiquen riesgo de presentar EM.

III. Otras condiciones que se deben cumplir antes del inicio de tratamiento

A. El paciente debe ser correctamente informado de los posibles tratamientos, conocer bien los efectos secundarios y firmar un consentimiento informado.

B. El paciente y el neurólogo se deben comprometer a realizar un seguimiento riguroso del tratamiento, con revisiones periódicas perfectamente establecidas, con el fin de controlar la eficacia y los efectos secundarios de la medicación.



C. Se recomienda que el inicio, seguimiento y los posibles cambios o suspensiones de los inmunomoduladores los realice un neurólogo con amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con EM.

Finalmente, cabe añadir que todas las decisiones de inicio de un tratamiento se deben hacer de forma individual y tras un diálogo abierto entre el paciente y el neurólogo.

Bibliografía

1. Mc Donald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from de international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurology* 2001; 50: 121-127.
2. Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Annals Neurology* 2005; 58: 940-946.
3. Jacobs LD, et al., CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1 a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 898-904.
4. Comi G, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definitive multiple sclerosis: A randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
5. Kappos L, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
6. Karussis D, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: Report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61-71.
8. Filippi M, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 313-325.
9. Tintore M, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972.

CAPÍTULO 5

CON QUÉ SE DEBE TRATAR: TRATAMIENTO DEL CURSO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I. Introducción

En los últimos años el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) ha experimentado un cambio radical a partir de la introducción del interferón beta (IFN- β), fármaco que de manera clara y reproducible ha demostrado por primera vez que es posible modificar favorablemente el curso de esta enfermedad. En 2007, los tratamientos aprobados para la EM son IFN- β , acetato de glatirámico (AG), azatioprina, mitoxantrona y natalizumab.

II. Esclerosis múltiple remitente recurrente

IFN- β 1b (Betaferon®). Esta proteína recombinante producida en *Escherichia coli* reproduce la secuencia del IFN- β natural a excepción de una sustitución en un aminoácido; es una proteína no glucosilada. La pauta actual consiste en la administración de 250 μ g (8 MUI) por vía subcutánea (s.c.) cada dos días. El estudio que condujo a la aprobación de este producto para la EM remitente recurrente data de 1993. Al cabo de dos años se observó una reducción significativa de la frecuencia de recaídas y una reducción en la carga lesional total en la resonancia magnética (RM). Posteriormente se han publicado los datos de una prolongación de este ensayo hasta 5 años; con algunas peculiaridades debidas al abandono del seguimiento por algunos enfermos, este estudio adicional sigue sugiriendo un efecto beneficioso tanto en recaídas como en RM. Sobre la base de esta información, el IFN- β 1b se ha indicado en los pacientes que pueden recorrer una distancia de al menos 100 metros sin necesitar apoyo ni detenerse y que tienen una enfermedad activa con al menos dos brotes en los tres años precedentes.

IFN- β 1a (Avonex®). Se trata de una proteína recombinante glucosilada con una secuencia idéntica a la del IFN- β natural. La dosis son 30 μ g administrados por vía intramuscular una vez a la semana. El estudio sobre el que se basó la aprobación de este producto se publicó en 1996. En él se estudiaron 301 enfermos con EM remitente recurrente activa y una EDSS de 1,0 a 3,5 puntos y se observó un efecto beneficioso sobre el placebo en la reducción del número de recaídas, sobre todo en los enfermos que habían completado los dos años de trata-



miento, y en el retraso del tiempo hasta alcanzar un incremento de la discapacidad en un punto de EDSS; en cuanto a la RM, el número de lesiones captadoras de contraste se redujo, pero no la carga lesional total en T2, aunque sí en un análisis posterior. Se trata de un estudio bien realizado en general, pero interrumpido de forma prematura, por lo cual sólo la mitad de los enfermos completaron los dos años de tratamiento. Avonex es útil para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con EM remitente recurrente y para retrasar el incremento de discapacidad en valores bajos de la escala EDSS.

IFN- β 1a (Rebif®). Es un IFN- β recombinante, glucosilado y de secuencia idéntica al natural. De él se utilizan 2 dosis: 22 o 44 μ g por vía s.c. tres veces por semana. El ensayo fundamental de este producto se publicó dos años después que el de Avonex. Incluía un número muy elevado de pacientes (560) con EM remitente recurrente activa, una EDSS de hasta 5,0 y se trataron con 22 o 44 μ g de Rebif durante dos años frente a placebo. Tuvo un efecto positivo sobre la tasa de recaídas, la discapacidad (tiempo hasta alcanzar un incremento de un punto de EDSS), la carga lesional en T2 y las lesiones activas.

Posteriormente se ha publicado la prolongación del estudio a cuatro años. Los resultados de esta prolongación mostraron la superioridad del tratamiento desde el comienzo del ensayo frente al iniciado a los dos años en cuanto a tasa de recaídas y discapacidad; una de las finalidades del estudio era saber si existía efecto dependiente de la dosis de Rebif: considerando los cuatro años en conjunto no hubo diferencia entre las dosis en cuanto a recaídas, y sólo se detectó en los años tercero y cuarto. Respecto al incremento de la discapacidad, se apreció ventaja de la dosis alta en los años tercero y cuarto. Estos resultados han dado lugar a la aprobación de Rebif para la forma remitente recurrente tanto en su dosis de 44 como de 22 μ g.

Efectos secundarios de los IFN- β . El llamado *síndrome seudogripal*, consistente en elevación térmica, mialgias, escalofríos, malestar general, etc., suele ocurrir tras cada inyección, dura horas y tiende a remitir con el paso de las semanas. Son útiles en su prevención el paracetamol o el ibuprofeno, administrados en el momento de la inyección, e incluso dosis bajas de esteroides. Con los preparados subcutáneos son comunes las reacciones locales de enrojecimiento local persistente y raramente la necrosis cutánea, por lo que se recomienda extremar el



cuidado en su administración. Algunos pacientes presentan elevación de enzimas hepáticas, que no suele alcanzar grados importantes de toxicidad, pero que obliga a suspender la administración del fármaco en algunos casos. No es raro observar cierto grado de leucopenia que puede ser dependiente de la dosis como se ha demostrado en estudios con Rebif. Las alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo, son muy poco comunes. Se ha discutido el papel que puede tener la depresión de cara a iniciar tratamiento. Aunque los IFN- β no tienen la neurotoxicidad del IFN- α , la depresión grave con ideación suicida desaconseja este tratamiento.

Indicaciones de los IFN- β en la EM remitente recurrente. En los últimos años se ha tendido a unificar las indicaciones de administración de estos productos, lo cual ha facilitado el posible cambio de uno a otro cuando existían efectos adversos con un tipo de preparado o respuesta clínica inadecuada. Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EM remitente recurrente activa caracterizada por al menos 2 brotes en los 3 años precedentes, una EDSS igual o inferior a 5,5 (capaz de andar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones, como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana, y la mencionada depresión con ideación suicida. Se considera que el tratamiento no es eficaz cuando no se ha conseguido la reducción en torno al 30% esperable en la tasa de brotes o cuando se ha asistido a un incremento progresivo en la puntuación de la EDSS según se especifica en los protocolos de uso de los interferones.

Anticuerpos neutralizantes e IFN- β . Estos anticuerpos pueden producirse tras el uso prolongado de cualquiera de los IFN- β . La incidencia varía según el fármaco y es menor con Avonex que con Rebif y menor con éste que con Betaferon. Se ha discutido mucho sobre el significado de los anticuerpos neutralizantes, ya que en ocasiones se negativizan después de estar presentes cierto tiempo; sin embargo, su positividad persistente en concentraciones altas se asocia claramente a respuesta terapéutica inadecuada. Su determinación puede ayudar a explicar la falta de eficacia de los IFN- β en algunos casos.

Estudios comparativos entre IFN- β . Papel de la dosis y/o de la frecuencia de administración. Se han publicado dos estudios en los que se ha analizado directamente la eficacia de un IFN- β frente a otro. Uno de ellos comparó Betaferon fren-



te a Avonex utilizando criterios clínicos (recaídas y discapacidad) y de RM, con valoración ciega sólo de estos últimos. Los resultados demostraron la superioridad de Betaferon en cuanto a las imágenes de RM y la sugerían también en aspectos clínicos, aunque no lo demostraron dado el carácter abierto de esta valoración. El segundo es un estudio abierto que confrontó Avonex frente a Rebif 44 a lo largo de seis meses, analizando datos de RM y clínicos; con las dificultades de valoración de los resultados clínicos (escaso tiempo y carácter del estudio) los datos obtenidos en la RM parecen indicar claramente la superioridad de Rebif en los primeros seis meses de tratamiento.

Los dos estudios anteriores señalan la importancia de la dosis en cuanto a la respuesta que puede obtenerse en los enfermos de EM. Puede ocurrir, sin embargo, que la frecuencia de administración del IFN- β sea tan importante o más que la cantidad total administrada semanalmente; un estudio realizado con Avonex ha comparado la eficacia de 30 frente a 60 μ g administrados una vez por semana por vía intramuscular en pacientes con EM remitente recurrente, sin encontrar diferencias entre ambas dosis. A la luz de los dos estudios previos, parece que la frecuencia de administración del IFN- β puede condicionar la eficacia terapéutica obtenible con los IFN- β .

Acetato de glatirámico (Copaxone®). Se trata de una sustancia compuesta por la mezcla aleatoria de cuatro aminoácidos, previamente conocida con el nombre de copolímero 1, de la que se emplean 20 mg en administración s.c. diaria. El ensayo terapéutico más importante con este fármaco se realizó con 251 pacientes con EM remitente recurrente activa y una EDSS hasta 5,5 puntos y una duración de dos años; el tratamiento redujo las recaídas en el 29%. No se realizó un estudio formal de la RM que permitiera extraer conclusiones. Este estudio se amplió hasta seis años al pasar todos los pacientes en régimen abierto a Copaxone; sus conclusiones sugieren un mantenimiento prolongado de la eficacia, pero presenta problemas metodológicos importantes en su interpretación. El estudio tiene un sesgo de selección de pacientes, pues se consideraron solamente aquellos que tuvieron buena evolución, y los resultados se refieren a datos de historia natural que incluyen todas las formas de EM. Se han publicado los datos de RM de un estudio europeo-canadiense con Copaxone efectuado con 239 enfermos con formas remitentes recurrentes activas y al menos una imagen captadora de gadolinio en la RM previa; al final del estudio (9 meses), y después de los prime-



ros cinco meses, se observó un descenso significativo en el número de lesiones activas, de la carga lesional en T2 y de las lesiones hipointensas en T1, llamadas “agujeros negros”, indicativas de daño estructural.

Como resumen de estos datos se puede afirmar que Copaxone es un fármaco con eficacia clara en cuanto a reducción de brotes, dentro del rango observado con los IFN- β . Los estudios clínicos y de neuroimagen muestran que su eficacia tarda más tiempo en materializarse respecto a los IFN- β y que sus mecanismos de acción sobre las lesiones de EM parecen ser de naturaleza diferente; sus indicaciones son similares en la EM remitente recurrente. Respecto a los efectos secundarios, no induce síndrome seudogripal, ni tampoco produce disfunción tiroidea ni toxicidad hepática. No son raras las lesiones cutáneas en forma de inducción y eritema transitorios. Hay que advertir a los enfermos de la posible aparición de una reacción sistémica, que ocurre de manera impredecible en el 15% de los pacientes, consistente en enrojecimiento, tirantez torácica, disnea y palpitaciones, y que remite de forma espontánea.

Resumen de los efectos de los inmunomoduladores en la esclerosis múltiple remitente recurrente según resultados de los ensayos principales.

Parámetro	Betaferon	Avonex	Rebif	Copaxone
Tasa de recaídas	-34%	-18% (todos) -32% (2 años)	-32% (44 μ g) -29% (22 μ g)	-29%
<Incremento EDSS	NS	++	++	+
Carga lesional T2	++	+	++	+
Captación de gadolinio	NR	++	++	+

Azatioprina. Es un análogo de purinas que actúa a través de la liberación de los metabolitos activos 6-mercaptopurina y ácido 6-tioinosínico. Se introdujo en el tratamiento de la EM hace más de 30 años. Del estudio de los ensayos publicados se desprende que azatioprina es eficaz en cuanto a la reducción de los brotes de las formas recidivantes remitentes y de las secundariamente progresivas,



reducción apreciable ya en el primer año de tratamiento y aún mayor un año más tarde. Los pacientes que se beneficiarían en mayor medida serían las mujeres, aunque el beneficio no se limita a ellas. No hay pruebas convincentes de eficacia sobre las formas progresivas.

En el momento actual, la azatioprina en monoterapia puede ser una alternativa a los inmunomoduladores en las formas de EM con brotes, sobre todo por su comodidad de uso y buena tolerabilidad general. Está aprobada en España para el tratamiento de la forma de EM remitente recurrente. En relación con los inmunomoduladores, hay que tener presente que la evidencia de la eficacia es inferior, en parte quizá por cuestiones metodológicas, ya que la mayoría de los estudios se hicieron en una época anterior a la RM y cuentan con diseños que hoy se consideran anticuados, que tarda varios meses en tener efecto y que es un producto tóxico con un riesgo oncogénico, aunque escaso, que se debe tener en cuenta a partir de los diez años de uso. Por lo anterior, en la actualidad su uso como tratamiento inicial en monoterapia está menos extendido que el de los agentes inmunomoduladores. Algunos clínicos recurren a la determinación de la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMP) y de los metabolitos de la tiopurina para individualizar la dosificación de azatioprina, dada la correlación entre determinados genotipos y fenotipos de TPMP y la posibilidad de mielotoxicidad inducida por el fármaco; sin embargo, aún no se ha demostrado que su determinación sistemática en la práctica clínica sea útil. En un futuro inmediato es probable que la azatioprina entre a formar parte de terapias combinadas.

Tratamiento tras el primer episodio desmielinizante

El episodio desmielinizante único o aislado ha sido objeto de varios estudios ya finalizados y publicados y de otros en desarrollo actualmente. El primer estudio publicado (CHAMPS) se efectuó en 383 pacientes que, tras uno de estos episodios y con al menos dos lesiones asintomáticas en la RM, tratados en todos los casos con un ciclo de tres días de 1 g i.v. de metilprednisolona y 14 días de descenso oral se repartieron en dos grupos de tratamiento, uno con 30 µg de IFN-β 1a i.m. semanales y otro con placebo; el criterio fundamental fue la aparición de un segundo brote, esto es, la conversión a EM clínicamente segura. El ensayo concluyó prematuramente sin cumplir los tres años previstos por encontrarse evidencia de eficacia en un análisis intermedio, lo cual dificultó la interpretación más



allá de 18 meses; los datos disponibles mostraron una significativa diferencia a favor de IFN, tanto clínicamente como en aparición de nuevas lesiones. Este estudio condujo a la aprobación de Avonex para síndromes aislados lo suficientemente graves como para requerir esteroides i.v., tras excluir diagnósticos alternativos y con gran riesgo de desarrollar EM (según criterios de RM).

Un estudio similar (ETOMS) se efectuó con 22 μg de IFN- β 1a subcutáneo administrado una vez por semana, frente a placebo, en pacientes con un síndrome aislado en los tres meses precedentes y al menos cuatro lesiones en la RM. A los dos años y a pesar de la baja dosis utilizada, se obtuvo una reducción significativa en cuanto a conversión a EM clínicamente definida y respecto a parámetros de RM.

El último estudio publicado (BENEFIT) se ha efectuado en 468 pacientes tratados con IFN- β 1b a las mismas dosis que las empleadas en EM remitente recurrente y con placebo. Debían presentar al menos dos lesiones en la RM y se siguieron por un tiempo mínimo de dos años o hasta la aparición del siguiente brote clínico. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en cuanto a conversión a EM clínicamente definida, que fue mucho mayor cuando se aplicaron criterios de conversión en RM según McDonald y cols. La diferencia en términos aislados de RM fue elevada a favor del tratamiento. Estos resultados han conducido a la aprobación de Betaferon para pacientes con síndromes desmielinizantes aislados con presentación mono o multifocal.

III. Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

Los fármacos aprobados actualmente para esta forma de EM son los IFN- β 1b (Betaferon) y 1a (Rebif) y la mitoxantrona (véase posteriormente).

Con los interferones se han efectuado tres estudios principales, dos con Betaferon y uno con Rebif.

El primer estudio con Betaferon, realizado en Europa, incluyó 718 enfermos con una EDSS entre 3,5 y 6,5 que se trataron con la dosis habitual de 250 μg a días alternos durante tres años. Los resultados indicaban un efecto neto en recaídas, un retraso significativo en el avance de la discapacidad que ocurría tanto en pa-



cientes con brotes como sin ellos y un acusado efecto sobre parámetros de RM. Sorprendentemente, un estudio norteamericano realizado con el mismo fármaco también en pacientes con EM secundariamente progresiva no pudo demostrar ningún efecto sobre discapacidad. La discrepancia entre estos estudios no está clara, pero todo indica que la población seleccionada en Europa incluía pacientes con muchos más brotes (70%) y probablemente en una fase de transición entre EM remitente recurrente y EM secundariamente progresiva. El siguiente estudio con IFN- β se realizó con Rebif en 618 enfermos con EDSS entre 3,0 y 6,5, utilizando frente a placebo dosis de 22 y 44 μg . Al cabo de tres años ambas dosis resultaron eficaces sobre la tasa de recaídas; respecto a la discapacidad, había mejora en los pacientes que presentaban previamente recaídas y, como era de esperar, existía una clara eficacia sobre la RM.

Como resumen de estos estudios parece claro que ninguno de los dos IFN mencionados ha demostrado eficacia en las formas secundariamente progresivas sin brotes, lo cual apoya la idea de que estos fármacos actúan sobre la inflamación en el SNC, tanto en su manifestación de brotes como en las imágenes de RM, y de que la fase progresiva pura no se modifica. Ello ha dado lugar a la aprobación por la EMEA de Rebif y Betaferon únicamente para las formas de EM secundariamente progresiva que presentan brotes.

Mitoxantrona. Es un fármaco utilizado desde hace años en el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Uno de sus aspectos más destacados es la cardiotoxicidad que puede ocurrir si se rebasa una dosis total acumulada de 140 mg/m^2 . Se han realizado ensayos con este fármaco desde hace años, pero el más importante es un estudio controlado de dos años de duración que comparó la eficacia de 12 mg/m^2 i.v. cada tres meses frente a 5 mg/m^2 y frente a placebo en formas secundariamente progresiva y progresiva recidivante. Se observó un efecto significativo sobre las recaídas y las medidas de EDSS, así como sobre los parámetros de RM. Estos ensayos han dado lugar a la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) de este fármaco en la EM secundaria progresiva. La dosis recomendada es la de 12 mg/m^2 cada tres meses hasta alcanzar un máximo acumulado de 140 mg/m^2 , lo que limita su uso a menos de tres años. En España, se ha aprobado para formas de EM remitente recurrente muy agresivas o formas secundariamente progresivas con brotes que no hayan respondido al tratamiento inmunomodulador convencional y que presenten pruebas de inflamación activa, tanto clínicamente como en RM.



Algunos neurólogos han valorado la posibilidad de utilizar dosis más bajas (8 mg/m²) mensuales o comenzar con dosis mensuales durante un trimestre y seguir con dosis trimestrales. Otros planteamientos han indicado la conveniencia de utilizar este fármaco como terapia inicial previa al uso de inmunomoduladores durante cortos periodos de tiempo en formas remitentes recurrentes agresivas; o bien asociarlo temporalmente a los inmunomoduladores ante la evidencia de respuesta subóptima.

La mitoxantrona es un inmunosupresor muy potente y es necesario vigilar las cifras leucocitarias y tener experiencia con el uso de inmunosupresores y sus complicaciones. Entre los efectos secundarios más importantes se encuentran su potencial cardiotoxico, por lo general relacionado con dosis mayores de 140 mg/m², y que requiere valorar de manera cuidadosa la función cardíaca mediante la determinación de la fracción de eyección por ecocardiografía antes y a lo largo del tratamiento, e incluso hasta cinco años después; la aparición de leucemia aguda relacionada con el tratamiento, que en alguna serie ha llegado a ser del 0,4% de los pacientes tratados, y que es más frecuente que se manifieste a los dos años del tratamiento, y sus efectos sobre la fertilidad tanto femenina (amenorrea transitoria o permanente, infertilidad) como masculina (anomalías en espermatogénesis), esta última menos estudiada. Se recomienda que todos los pacientes, mujeres y hombres, adopten medidas anticonceptivas durante el tratamiento y al menos durante seis meses después de su finalización.

Natalizumab (Tysabri®). Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina VLA4, molécula de adhesión que se expresa en la superficie linfocitaria y se une a la molécula VCAM-1 de la pared endotelial en un proceso necesario para la migración de los linfocitos de la sangre periférica hacia el sistema nervioso. Este anticuerpo monoclonal suprime en modelos experimentales de EM la infiltración linfocitaria de la sustancia blanca, y previene la aparición de signos clínicos. Con esta medicación se han realizado dos grandes ensayos de fase III; uno de ellos se efectuó en 942 pacientes con EM remitente recurrente administrando natalizumab cada 4 semanas frente a placebo (estudio AFFIRM); el segundo se planteó en 1.171 pacientes en tratamiento con IFN-β 1a i.m. que hubieran tenido una recaída en el año precedente, añadiéndolo frente a placebo a este tratamiento de base (estudio SENTINEL). Los resultados positivos preliminares (entre otros disminución del 68% en la tasa de brotes a un año, reducción



de discapacidad mantenida de 42% a los dos años, y del 83% en la acumulación de lesiones en T2), tras una mediana de observación de 13 meses, condujeron a la FDA, pero no a la EMEA, a la aprobación en 2004 de este fármaco para pacientes con EM remitente recurrente. Menos de dos años después de su aprobación, natalizumab fue retirado por la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, dos en pacientes con EM tratados simultáneamente con IFN- β 1a y uno en un paciente con enfermedad de Crohn tratado tiempo atrás con azatioprina. Tras un estudio exhaustivo de todos los datos disponibles sobre pacientes expuestos a natalizumab y valorados los riesgos de su administración, la EMEA aprobó este tratamiento en pacientes con formas remitentes recurrentes en quienes hubiera fracasado la administración de interferón, o fueran intolerantes al mismo, o presentaran formas de EM remitente recurrente agresivas con rápido deterioro neurológico. Su uso está contraindicado en asociación con otros fármacos. Debe descartarse la posibilidad de inmunosupresión y cumplir con un programa de vigilancia preestablecido.

IV. Resumen de las indicaciones de tratamiento

El tratamiento de la EM está evolucionando rápidamente no sólo por la incorporación de nuevos fármacos, sino por los cambios en la interpretación y conocimiento de la enfermedad. Por ejemplo, la adopción de los criterios de McDonald supone poder diagnosticar con seguridad la enfermedad tras un único episodio desmielinizante cuando en la RM de seguimiento concurren determinadas características que se detallan en el apartado correspondiente de esta guía. La propia EMEA, en la última versión de la Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis, de 2006 (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/56198en.pdf>) adopta el término "relapsing MS" para englobar las formas remitente recurrente y secundariamente progresiva con brotes sobreañadidos y el episodio desmielinizante único con diseminación temporal en RM, según los criterios de McDonald y cols. Esto tiene trascendencia práctica porque puede dejar anticuadas algunas de las indicaciones de tratamiento aprobadas.

En esquema, pueden resumirse las indicaciones actuales de la siguiente manera:



Esclerosis múltiple remitente recurrente

– Empezar con IFN- β (Avonex o Rebif o Betaferon) o con acetato de glatirámero (Copaxone) teniendo en cuenta las características de cada fármaco, situación clínica, vía de administración, frecuencia y tiempo en hacer efecto. El tratamiento con azatioprina (Imurel[®]) es asimismo una alternativa aceptable a los inmunomoduladores.

- Con los IFN- β :
 - o Si hay problemas cutáneos: pasar a vía i.m., o pasar a acetato de glatirámero, o a azatioprina.
 - o Si hay síndrome pseudogripal no controlable, pasar a otra sustancia.
 - o Si hay depresión grave no controlada: pasar a acetato de glatirámero o azatioprina.
 - o Si la respuesta es subóptima, valorar incremento de dosis.
 - o Si evidencia de anticuerpos persistentes en concentraciones elevadas junto a pobre respuesta clínica, pasar a otra sustancia.
- Con acetato de glatirámero:
 - o Si la respuesta es inadecuada o se presentan efectos adversos serios, pasar a un IFN- β o a azatioprina.
- Con azatioprina:
 - o Si la respuesta es inadecuada, pasar a acetato de glatirámero o a IFN- β .
- Considerar natalizumab en casos de fracaso de la medicación anterior o intolerancia a la misma.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva

- Si hay brotes como en RR: Betaferon o Rebif.
- Si no hay respuesta a lo anterior: mitoxantrona.

Esclerosis múltiple primariamente progresiva

- No hay tratamiento para modificar su curso.

Primer episodio desmielinizante

- Avonex (si hay diseminación en tiempo y espacio por RM), o Betaferon.

Conclusiones

- Si hay indicación, mejor tratar que no hacerlo.
- Mejor tratar pronto que tarde.



- Mantener continuamente el tratamiento si no hay contraindicación o fallo terapéutico.
- La medicación contra la inflamación es más útil al principio de la enfermedad.

Bibliografía

1. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al., Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
2. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
3. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
4. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon-beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
5. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
6. Johnson K, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
7. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255-266.
8. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242-1249.
9. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.



10. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
11. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
12. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 965-967.
13. The IFN- β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
14. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-1055.

CAPÍTULO 6

TRATAMIENTO DEL BROTE

I. Introducción

En el 85% de los pacientes la enfermedad se inicia con brotes, recaídas o exacerbaciones. Los brotes son el cuadro dominante de la esclerosis múltiple (EM). En la forma clínica denominada de *recaídas y remisiones* o *remitente-recurrente* (EMRR) no existe deterioro neurológico entre los brotes, y sí en la forma secundaria progresiva (EMSP). Los brotes traducen la actividad inflamatoria autoinmunitaria recurrente que ocurre preferentemente en la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC), y se afectan de forma variable, además de la mielina, los oligodendrocitos y el axón/neurona. El brote es un concepto clínico, que se ha definido como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas o deterioro significativo de síntomas preexistentes que habían estado estabilizados o ausentes durante al menos 30 días tras excluir fiebre o enfermedad intercurrente. Los síntomas que se producen dentro del mes se consideran parte del mismo episodio. La fiebre puede poner de manifiesto los síntomas previos o empeorar los residuales. El brote puede ser bien la expresión clínica de una lesión única de la enfermedad, bien una combinación de síntomas, en cuyo caso las características clínicas o signos de la exploración indicarían lesiones en diferentes localizaciones o niveles del sistema nervioso central (SNC). En la fase inicial de la enfermedad la media anual de brotes al año suele ser de 0,5, aunque hay casos que en el primer año pueden presentar dos o más brotes. En general, la frecuencia de los brotes desciende con la evolución de la enfermedad. Se considera "seudobrote" la reaparición transitoria o temporal de un incremento de los síntomas previos relacionados con fiebre, aumento de la temperatura, privación de sueño, ciertas medicaciones, con el ciclo menstrual o con alteraciones metabólicas. Por ejemplo, en dichas circunstancias, pueden empeorar la fatiga subjetiva, la fatigabilidad, la debilidad o la pérdida de visión. Los seudobrotos aparecen de forma estereotipada y pueden durar desde horas o hasta tres o cuatro días asociados a dichos factores exógenos o endógenos desencadenantes. El brote suele instaurarse de forma subaguda y progresiva en días y suele revertir en dos a ocho semanas con o sin secuelas neurológicas. El intervalo libre de síntomas de disfunción neurológica entre los brotes se llama *fase remitente, latente o estacionaria*. La correcta identificación de los brotes tiene interés para establecer el diagnóstico, para definir la forma clínica de la enfermedad y en la toma de decisiones terapéuticas.



II. Tratamiento del brote

El uso de glucocorticoides (GC) u otros tratamientos se debe a que se cree que las manifestaciones clínicas son la expresión de los acontecimientos tóxicos focales debidos a la lesión inflamatoria autoinmunitaria episódica en el SNC. Se piensa que las lesiones tienen expresión clínica sólo cuando son intensas y/o se localizan en áreas del SNC muy expresivas clínicamente. La traducción clínica de los acontecimientos patológicos depende de la topografía de las lesiones, de su extensión y de su gravedad. Esto no excluye que la enfermedad activa produzca lesiones clínicamente asintomáticas, detectadas mediante la resonancia magnética (RM). En la lesión participan elementos celulares y factores humorales del sistema inmunitario.

La hipótesis actual es que la enfermedad ocurre porque estos pacientes tienen alterados, entre otros factores, los mecanismos de homeostasia inmunitaria. En la resolución de dicha inflamación contribuyen, entre otros factores, los GC endógenos y/o los GC exógenos en dosis suprafisiológicas.

Algunos brotes requieren además tratamiento con plasmaféresis y/o rehabilitación.

A. Glucocorticoides

1. Mecanismos de acción

Los GC son hormonas pleiotrópicas, que en dosis suprafisiológicas son las sustancias más efectivas como antiinflamatorias e inmunosupresoras. La habilidad de los GC para inhibir una amplia variedad de genes proinflamatorios es la base de su uso en diversas enfermedades autoinmunitarias crónicas. Disminuyen la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos activados (E selectina, ICAM-1), inhiben la secreción de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas [MMP]) en las células endoteliales de los vasos del SNC (implicadas en la lisis de la membrana basal de la barrera hematoencefálica [BHE]); por tanto, inhiben la diapédesis de los linfocitos hacia el SNC, y disminuyen la producción de la interleucina 8 (IL-8) (similar a la quimiocina CXCL8) en los monocitos de los pacientes con EM. La IL-8 promueve los procesos inflamatorios y estimula la síntesis de MMP implicadas en la degradación de las membranas. También inducen la liberación de lipocortina 1 por las células inmunitarias con efecto antiedematoso. Sus efectos se traducen en la RM por una desaparición o disminución de la captación de



gadolinio. En los macrófagos y monocitos, a las cuatro o seis horas inducen monocitopenia. *In vitro* inhiben la quimiotaxis, la liberación de inmunoglobulinas IgG, eicosanoides y citocinas proinflamatorias Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2) y NO, iNOS. Influyen en el intercambio de Ca⁺ y Na⁺ en la membrana plasmática y en la síntesis de ARN y/o ADN e inducen apoptosis de los leucocitos sanguíneos periféricos. Algunos autores han reseñado un efecto antioxidante.

Tras el tratamiento con metilprednisolona intravenosa en dosis de 1 g/día entre tres y cinco días disminuye la proporción de células presentadoras de antígenos (células dendríticas) y los linfocitos autorreactivos T CD8⁺ efectoros y se incrementa la proporción de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ reguladores relacionados con la inhibición de la proliferación de los linfocitos efectoros de la inflamación.

2. Dosis

No hay datos definitivos sobre cuál es la dosis óptima, la frecuencia, la duración del tratamiento, la vía de administración y el tipo de corticosteroide óptimo. La dosis convencional es de 1 g/día de metilprednisolona intravenosa (MP i.v.) disuelto en 250 ml de suero fisiológico durante 1-3 horas, según la tolerancia del paciente, durante 3-5 días, seguido o no de corticosteroides orales en dosis decreciente durante 2-3 semanas.

La duración y la dosis de corticosteroides deberían ser individualizadas en función de la gravedad del brote, la respuesta terapéutica y la tolerabilidad.

En situaciones en las que el acceso al tratamiento intravenoso es un problema, se pueden tratar los brotes con corticosteroides orales a dosis iguales que las intravenosas, ya que algunos autores afirman que la eficacia es similar. También se ha comunicado la efectividad de la ACTH (corticotropina) intramuscular (i.m.) durante 1-2 semanas (p. ej., 1 mg i.m./día durante 5 días y seguir con 1 mg i.m. en dosis alternas durante 6 días y 1 mg i.m. el día 15 después del inicio del tratamiento), aunque se ha sugerido que la mejoría es menos rápida que con los corticosteroides por vía i.v., y que la respuesta a la ACTH puede ser variable de unos individuos a otros, o no alcanzar el rango recomendado de los niveles de cortisol. La dexametasona por vía i.m. es otro corticosteroide alternativo.



Si al retirar los corticosteroides reaparecen o empeoran los síntomas previos que habían mejorado, se puede volver a repetir un nuevo ciclo de MP i.v. a la misma dosis y durante el mismo tiempo.

3. Eficacia clínica

El efecto clínico, en general, es rápido (no inmediato) al inicio de la enfermedad, acortando la duración e intensidad del brote, pero no está demostrado un efecto definitivo sobre la discapacidad a largo plazo. En estadios más avanzados, la eficacia es parcial e incluso en algunas series no mejoran el 36% de los pacientes. A veces la eficacia del tratamiento con bolos de MP i.v. tarda unos días o semanas en aparecer.

4. Efectos secundarios

Es recomendable explicar al paciente las razones de su tratamiento y los posibles efectos secundarios. El insomnio y los cambios de humor (en general, euforia) son los síntomas más frecuentes. En algunos casos producen ansiedad y depresión. Se recomienda en estos casos administrar inductores del sueño y vigilar el estado de ánimo. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que la administración al final del día se tolera mejor. En algunos pacientes, especialmente si presentan antecedentes de molestias gástricas o son de edad avanzada, se pueden prevenir las molestias gástricas con antiácidos. Si se utiliza ACTH y aparecen edemas en las extremidades inferiores se pueden indicar agentes anti edema, por ejemplo Ameride®. Menos trascendente es el sabor metálico y el enrojecimiento facial durante la infusión del tratamiento. En algunos casos se incrementa el apetito, aumenta el peso, exagera el acné, o produce hiperglucemia e hipertensión arterial (HTA) transitoria. Se han descrito anecdóticamente casos de anafilaxia, arritmia cardíaca y psicosis aguda, por lo que algunos autores recomiendan (como buena práctica) administrar la primera dosis bajo control sanitario.

5. ¿Qué brotes tratar?

No está definitivamente establecido qué brotes se deben tratar y cuáles no, o cuándo iniciar el tratamiento. Se suele indicar tratamiento, en función del grado de intensidad del brote, en especial en aquellos que producen discapacidad en un paciente determinado e interfieren en su estilo de vida. Se recomienda tratar



los brotes que producen problemas visuales, motores y propioceptivos. Teóricamente, el acceso de las células inmunocompetentes y los factores séricos implicados en la inflamación al tejido del SNC es un paso obligado en la patogenia de las lesiones de la EM, por lo que el tratamiento con corticosteroides debería ser precoz.

B. Plasmaféresis

Consiste en la extracción de un volumen determinado de sangre del paciente de una vena periférica y su centrifugación posterior con separación del plasma mediante membranas. Requiere anticoagulación (heparina) en el circuito extracorpóreo. Este volumen de plasma es sustituido por solución de albúmina humana (con menos frecuencia plasma fresco). La inmunoadsorción consiste en la adsorción selectiva de ciertos productos plasmáticos, fundamentalmente inmunoglobulinas del suero del paciente al pasar su plasma a través de unas columnas con propiedades adsorptivas donde éstas quedan retenidas, permitiendo así la reinfusión del resto del plasma del paciente y evitando posibles reacciones anafilácticas o transmisión de infecciones víricas. No se conoce el mecanismo de acción de estos procedimientos en la EM. Sólo se ha utilizado en brotes graves de EM que no responden al tratamiento convencional con GC y en algunos casos de encefalomiелitis aguda diseminada y de síndrome de Devic. La participación de la inmunidad humoral en las lesiones de EM es un hecho constatado. Tanto en el suero como en el LCR existen anomalías que indican activación de la inmunidad humoral. Por estudios patológicos se sabe que en la patogenia de un subgrupo de pacientes predominan los factores solubles. Se han encontrado en las lesiones de EM citocinas proinflamatorias, depósitos de inmunoglobulinas, anticuerpos contra antígenos del SNC y fracciones del complemento activado que estimulan a los macrófagos citotóxicos. Al estar rota la BHE, se especula que la eliminación de estos factores solubles plasmáticos mediante la plasmaféresis o la inmunoadsorción evitaría que éstos penetraran en el SNC y potenciaran o perpetuaran las lesiones. Estas técnicas también podrían eliminar factores bloqueantes de la conducción y moléculas que impidieran la remielinización.

Se ha observado tras la plasmaféresis una mejoría funcional moderada o marcada en el 44,1% de los pacientes, preferentemente si se inicia el tratamiento precozmente. La mejoría es clara tras el tratamiento y se mantiene. El número de sesiones no está establecido; depende de la respuesta clínica y los efectos



secundarios, y suele oscilar entre tres y seis sesiones. El tratamiento con plasma inmunoadsorción ha demostrado ser igualmente eficaz. Ambos procesos están contraindicados en pacientes con trastornos de coagulación e inestabilidad hemodinámica.

Bibliografía

- Abe M, Thomson AW. Dexamethasone preferentially suppresses plasmacytoid dendritic cell differentiation and enhances their apoptotic death. *Clin Immunol* 2006; 118: 300-306.
- Álvarez-Cermeño JC. Lesión axonal inicial en la esclerosis múltiple. Razones para un tratamiento precoz. *Rev Neurol* 2002; 35: 221-227.
- Andersson P, Goodkin D. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *J Neurol Sci* 1998; 160: 16-25.
- Andrés C de, Anaya F, Giménez-Rodán S. Tratamiento con plasma inmunoadsorción en brotes graves y prolongados de esclerosis múltiple maligna. *Rev Neurol* 2000; 30: 601-605.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-146.
- Köpke S, Essen C, Kasper J, et al. Review article. Steroids treatment for relapses in multiple sclerosis-the evidence urges shared decision-making. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 1-5.
- Leary, S.M., Porter, B., Thompson, A.J. Multiple sclerosis: Diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005; 81: 302-308.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
- Mc Donald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, et al. Double blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1989; 29: 10-14.
- Navarro J, Aristimuño C, Sánchez-Ramón S, et al. Circulating dendritic cells subsets and regulatory T-cells at multiple sclerosis relapse. Differential short-



term changes on corticosteroids on these subsets. *J Neuroimmunol* 2006; 176: 153-1619.

- Sellebjerg F, Barnes D, Fillipini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005; 12: 939-946.
- Wang H, Matsui M, Araya S, et al. Immune parameters associated with early treatment effects of high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 216: 61-66.

CAPÍTULO 7

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I. Espasticidad

La espasticidad es uno de los signos más frecuentes en la esclerosis múltiple (EM) y supone un problema adicional al déficit motor, aunque a veces es la espasticidad la que, a modo de “bastón”, permite la marcha en una extremidad parética, por lo que su disminución excesiva puede empeorar la independencia funcional. La espasticidad interfiere de una forma significativa con la higiene personal y dificulta el mantenimiento adecuado de la postura. El tratamiento debe iniciarse cuando la espasticidad produce molestias, dolor o problemas para las actividades de la vida diaria. El tratamiento precoz puede aportar claros beneficios y evitar deformidades.

Es aconsejable emplear escalas de espasticidad para poder cuantificar y objetivar los cambios con los tratamientos. Hay una serie de factores que pueden incrementar la espasticidad, como las infecciones, el calor, la fiebre, el uso de prendas compresivas, el dolor articular, la ortesis inadecuada y las posturas incorrectas y prolongadas.

A. Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

Se utilizan técnicas de estiramiento de grupos musculares de forma sostenida, ejecución de movimientos pasivos, estimuladores mecánicos por vibración, férulas nocturnas y aparatos de ortesis. La práctica regular de ejercicios aeróbicos y métodos de relajación es beneficiosa para el control de la espasticidad.

B. Tratamiento farmacológico

1. Baclofeno oral

Es un fármaco gabaérgico B, bloqueador de la liberación de aminoácidos excitadores y eficaz en el tratamiento de la espasticidad. También puede mejorar las funciones vesicales y el dolor asociado a la EM. La administración se debe iniciar de forma gradual (5 mg/8 horas) para valorar la tolerabilidad y se puede alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día repartidos en 3 ó 4 tomas. La dosis se ha de ajustar individualmente en función de la respuesta y la mejoría funcional. Un error frecuente es detenerse antes de alcanzar la dosis óptima. Como efectos adversos puede producir somnolencia, debilidad muscular, ataxia y con-



fusión mental. La interrupción súbita del tratamiento con baclofeno puede dar lugar a alucinaciones, ansiedad, crisis epiléptica y taquicardia. Cuando haya que suspender su administración de forma brusca (intervenciones quirúrgicas, hemorragias digestivas, etc.), se deberá tratar con diazepam intravenoso o lorazepam.

2. Tizanidina

Es un agonista alfa 2 adrenérgico que afecta la liberación de aminoácidos excitadores e inhibe las vías facilitadoras espinales. Varios estudios han demostrado una eficacia similar al baclofeno, aunque con menos debilidad muscular. La dosis inicial es de 2 mg/día, aumentando hasta una dosis habitualmente entre 12 y 24 mg/día repartidos en 3 ó 4 tomas con un máximo diario de 36 mg. Los principales efectos secundarios son: hipotensión arterial, somnolencia, mareos y hepatotoxicidad.

3. Benzodiacepinas

Son agonistas gabaérgicos y actúan sobre el control de la espasticidad. Por su efecto sedante están indicadas para evitar los espasmos nocturnos. Pueden crear dependencia y somnolencia diurna. Las más empleadas son el diazepam (10-20 mg/día) y el clonazepam (2-8 mg/día).

4. Gabapentina

Es un inhibidor gabérgico del cual algunos ensayos clínicos han demostrado que puede ser eficaz en el control de la espasticidad y especialmente en los espasmos nocturnos. La dosis recomendada es de 900 a 3.600 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, vértigos, ataxia y fatiga.

5. Dantroleno

Es un relajante muscular de acción periférica, que puede producir una importante debilidad muscular. Es más beneficioso en pacientes en silla de ruedas que presenten fuertes contracciones musculares y con dificultad de manejo en las extremidades. Se inicia con una dosis de 25 mg/día, que puede irse incrementando semanalmente hasta un máximo de 400 mg/día. Puede producir somnolencia, náuseas, diarrea y vértigo, y su administración prolongada puede ocasionar hepatotoxicidad grave y reacciones pleuropericárdicas.



6. Otros fármacos

Se han utilizado otros fármacos para el control de la espasticidad con variable respuesta clínica, como metilprednisolona intravenosa, clonidina, vigabatrina, cannabinoides, mexiletina, ciproheptadina, agonistas dopaminérgicos (espasmos nocturnos), topiramato (espasmos diurnos) y, más recientemente, levetiracetam. En ocasiones, cuando la respuesta es ineficaz y siempre que sean tolerados por el paciente, se pueden asociar diversos fármacos con mecanismo de acción diferente para intentar una respuesta adecuada.

C. Tratamientos intensivos

Se pueden emplear en casos seleccionados tras tratamiento rehabilitador y fármacos orales, o bien combinándolos para obtener un mejor resultado al potenciar los efectos deseados.

1. Toxina botulínica

Está indicada en la paraparesia y la monoparesia espástica moderadas en las que la espasticidad interfiere claramente con la marcha o en paresias graves con objeto de mejorar la higiene y manipulación del individuo. La toxina botulínica se administra en los músculos seleccionados en dos o tres puntos y a menudo requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo). Su efecto comienza a las pocas semanas y dura de 2 a 3 meses, tras los cuales es necesaria una nueva administración si ha sido eficaz.

2. Baclofeno intratecal

Se puede emplear en casos seleccionados de espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por medio de una bomba subcutánea con un catéter intratecal colocado en la zona lumbar y con recargas periódicas. Además de los efectos secundarios comunes con la administración oral, existe riesgo de infecciones por el implante del catéter.

3. Cirugía de la espasticidad

Es un tratamiento invasivo e irreversible que se reserva como última opción cuando todas las medidas previas hayan fracasado. Se pueden realizar varias técnicas: a) neuroquirúrgicas: neurectomías (del nervio obturador), rizotomías y mie-



lotomías; b) ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos.

4. Electroestimulación nerviosa transcutánea

Esta técnica se ha comenzado a utilizar recientemente con resultados variables.

II. Fatiga

La fatiga puede definirse como la sensación física de cansancio y pérdida de energía mayor de la esperada para la realización de una actividad física. La fatiga, en general, puede presentarse en los pacientes durante todo el día y mejorar solamente durante los periodos de descanso o durante el sueño.

Algunos medicamentos utilizados habitualmente en la EM, como el baclofeno, el diazepam, la oxibutina, la carbamazepina, los interferones beta y la mitoxantrola, pueden incrementar la sensación de fatiga. Se ha de intentar ajustar en la medida de lo posible la dosis y la frecuencia de administración de estos fármacos, especialmente cuando la fatiga sea un síntoma significativo para el paciente. Al iniciar el tratamiento es recomendable cuantificar la intensidad de la fatiga mediante escalas específicas.

A. Tratamiento farmacológico

1. Amantadina

Es el fármaco más usado, aunque con resultados variables. La dosis habitual es de 100 a 200 mg/día. Alrededor del 30% de los pacientes responden favorablemente. No suele administrarse por la tarde, ya que puede provocar insomnio. Los efectos secundarios son sequedad de boca, estreñimiento y agitación psicomotora.

2. Inhibidores de la recaptación de serotonina

Aparte de sus efectos antidepresivos, se han comunicado resultados positivos sobre el control específico de la fatiga en la EM con fluoxetina 20 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día.



3. Modafinilo

Es un fármaco aprobado para la narcolepsia, pero en algunos ensayos clínicos se ha demostrado que puede ser beneficioso en el control de la fatiga. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día. Los principales efectos secundarios son gastrointestinales y nerviosismo.

4. Otros fármacos

Se han empleado otros fármacos con variable e irregular respuesta: metilfenidato, cannabinoides, pemolina, 4-aminopiridina. Recientemente se ha comunicado el posible efecto del ácido acetilsalicílico y la L-carnitina. Algunos pueden crear adicción e importantes efectos adversos. En algunos ensayos clínicos se ha demostrado que los tratamientos inmunomoduladores utilizados en la EM pueden reducir la fatiga.

B. Tratamiento no farmacológico

1. Medios ortopédicos

Las ayudas para la marcha han conseguido en algunos casos disminuir la fatiga.

2. Rehabilitación

Se puede realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos periodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 minutos) y entrenamiento en terapia ocupacional.

3. Disminución de la temperatura corporal

Es importante la prevención, evitando la exposición a ambientes calurosos y controlando la temperatura con aire acondicionado. También se puede conseguir con tratamiento hidroterápico (baños de agua fría a 24-29 °C) o chaleco hipotérmico.

4. Conservación de la energía

La economía del esfuerzo es básica para el control de la fatiga, por lo que el paciente debe reorganizar su tiempo, realizando descansos regulares y efectuando la mayor parte de actividades a primera hora de la mañana.



III. Ataxia y temblor

La ataxia y el temblor están presentes en alrededor del 75% de los pacientes con EM en algún momento de la evolución de su enfermedad. Suele resultar difícil discriminar en qué proporción la incoordinación está producida por la alteración del cerebelo o sus conexiones, o por la paresia, espasticidad o defecto de la propiocepción que con frecuencia están asociados. Este hecho dificulta su abordaje terapéutico. Cuando están presentes y son intensos, conllevan un mal pronóstico funcional, por la importante incapacidad que producen y la inexistencia hoy por hoy de un tratamiento eficaz.

No hay ningún protocolo de tratamiento con eficacia demostrada, por lo que es necesario valorar en cada paciente el efecto de los fármacos disponibles. Este puede ser un proceso prolongado.

A. Tratamientos farmacológicos

1. Isoniazida

Se ha descrito una reducción del temblor, aunque su beneficio en términos de incapacidad funcional no es tan evidente. La dosis eficaz puede variar entre 300 y 1.200 mg/día. Se puede comenzar con 300 mg/día e incrementar la dosis cada 3 días en 300 mg. Debe administrarse simultáneamente piridoxina 100 mg/día. Sus efectos adversos son hepatotoxicidad y polineuropatía.

2. Propranolol

Aunque es uno de los tratamientos de referencia del temblor esencial, su eficacia en la EM es mucho más limitada. En los casos en que se ha demostrado su eficacia, la dosis empleada es alta, oscilando entre 160 y 240 mg/día, lo cual limita su aplicación debido a sus efectos depresores sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

3. Primidona

Puede reducir el temblor de algunos pacientes, pero suele provocar simultáneamente sedación. La dosis varía entre 25 y 500 mg/día.



4. Benzodiacepinas

Las más utilizadas en el temblor son el diazepam (5-15 mg/día) y el clonazepam (0,5-2 mg/día). Pueden aliviar parcialmente el temblor.

5. Otros tratamientos

Se ha utilizado con variable eficacia carbamazepina, amitriptilina, cannabinoides, ondansetrón, gabapentina, topiramato y oxitriptán.

B. Rehabilitación

Es un tratamiento poco eficaz. Se han utilizado muñequeras lastradas, ortesis mecánicas de resistencia variable, sillas de ruedas con un soporte rígido para inmovilizar la cabeza y diversos instrumentos de la vida diaria adaptados al temblor (menaje de cocina, peine, bolígrafo, etc.). Estas ayudas pueden ser de gran utilidad para los pacientes.

C. Tratamiento quirúrgico

1. Talamotomía

El porcentaje de pacientes que mejoran del temblor con la cirugía varía según los diferentes autores entre el 25% y el 80%. La incidencia de complicaciones alcanza el 30% (hemiparesia, disartria, síndrome frontal, hematoma subdural). Solo los pacientes estables y con buen estado neurológico deben ser candidatos a la talamotomía.

2. Estimulación talámica

La experiencia disponible en EM es muy escasa. El electrodo activo se sitúa habitualmente en el núcleo ventromedial del tálamo. La colocación del electrodo puede ser unilateral o bilateral. Tiene la gran ventaja con respecto a la talamotomía de que el efecto es reversible, puesto que no se destruye ningún núcleo y las variables de funcionamiento del estimulador pueden modificarse según la evolución del paciente. Los efectos adversos son la aparición de microhematomas, crisis epilépticas y disfagia, además del posible empeoramiento de la disartria preexistente, sobre todo en casos de estimulación bilateral.

IV. Fenómenos paroxísticos

Los fenómenos paroxísticos son episodios de disfunción o déficit neurológico de duración breve y recurrentes que ocurren en el seno de la EM (Tabla 1). Algunos trastornos paroxísticos tienen mecanismos desencadenantes y, en la medida de lo posible, hay que recomendar a los pacientes que los eviten. Cuando los síntomas paroxísticos se presentan de forma reiterada a lo largo de más de 24 horas, se consideran constitutivos de un brote y deben ser tratados en consecuencia con dosis altas de corticosteroides.

TABLA 1. Clasificación de los fenómenos paroxísticos en la EM.

<p>1. Dolor</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Neuralgia del trigémino b) Otros dolores neurálgicos <p>2. Trastornos de la sensibilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Parestesias b) Prurito c) Signo de Lhermitte <p>3. Trastornos visuales</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Diplopía b) Fenómeno de Uhthoff c) Oscilopsia 	<p>4. Trastornos motores</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Pérdida súbita de fuerza b) Espasmos tónicos c) Temblor paroxístico <p>5. Trastornos de la coordinación</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Ataxia paroxística b) Disartria paroxística
--	---

A. Tratamiento farmacológico

1. Carbamazepina

Es el fármaco de elección. Es recomendable comenzar con dosis bajas, en torno a 200 mg/día en dos tomas, y aumentar progresivamente hasta alcanzar una respuesta eficaz y tolerada. Los efectos secundarios son ataxia, fatiga, somnolencia, náuseas y exantema. Si hay respuesta, se mantendrá la dosis mínima eficaz durante un intervalo de algunos meses tras el control de los síntomas.

2. Oxcarbazepina

Es un cetoanálogo de la carbamazepina, de vida media más larga y con un perfil de efectos secundarios inferior. La dosis recomendada es de 600 a 900



mg/día. Los efectos secundarios son mareos, somnolencia, vértigos e hiponotremia.

3. Gabapentina

Se ha utilizado como alternativa a la carbamazepina por presentar un perfil de tolerabilidad y efectos secundarios menor. La dosis empleada es de 900 a 3.600 mg/día. Los efectos secundarios son somnolencia, mareos, ataxia.

4. Baclofeno

Puede utilizarse en caso de ineficacia de los anteriores solo o en asociación. La dosis es de 25 a 75 mg/día repartidos en tres tomas. Los efectos secundarios son somnolencia, mareo, debilidad muscular, ataxia y confusión mental.

5. Fenitoína

Se utilizará en caso de ineficacia o en asociación con los anteriores. La dosis es de 100 mg/8 horas. Los efectos secundarios son mareos, ataxia y exantema.

6. Otros tratamientos

Los fenómenos paroxísticos también se tratan con acetazolamida (500 mg/día), lamotrigina (400 mg/día), amitriptilina (25-75 mg/día), clonazepam (1-2 mg/día), ibuprofeno (1.000 mg/día).

B. Tratamiento quirúrgico

Especialmente indicado en la neuralgia del trigémino, si no hay respuesta al tratamiento médico. Se puede considerar la termocoagulación del ganglio de Gasser (por radiofrecuencia o infiltración percutánea con fenol) y la descompresión microvascular.

V. Dolor

La prevalencia del dolor en la EM puede variar de un 30 a un 85%, dependiendo de la forma clínica y el tiempo de evolución. El dolor en la EM puede incrementarse con la hiperventilación, el calor intenso, la ansiedad y el estrés. El espectro



del dolor en pacientes con EM es muy amplio, pudiendo ir desde el dolor paroxístico de breve duración e intensidad (espasmos musculares) hasta el dolor intenso y grave (dolor neurogénico).

Se pueden reconocer tres tipos de dolor en la EM: agudo, subagudo y crónico, que tienen un manejo terapéutico diferente.

A. Tratamiento del dolor agudo

El dolor agudo en la EM incluye las manifestaciones paroxísticas que se han comentado anteriormente.

B. Tratamiento del dolor subagudo

Se incluyen aquellos dolores que no se asocian a síntomas paroxísticos. El más común es el causado por neuritis óptica y se debe al edema e inflamación del nervio óptico que irrita las meninges que lo envuelven. El tratamiento de elección en este caso son los corticosteroides, que producen mejoría desde las primeras dosis. Se pueden asociar analgésicos como metamizol a dosis de 0,5 a 2 mg/8 horas o tramadol 50 mg/8 horas.

Otra causa de dolor subagudo en la EM pueden ser las alteraciones vertebrales, como los cambios degenerativos debidos a inmovilización prolongada, osteoporosis por efecto secundario de los corticosteroides, etc. En estos pacientes el tratamiento consiste en analgésicos, ejercicios rehabilitadores y, en caso de osteoporosis, puede plantearse la administración de calcitonina y calcio en ciclos periódicos.

C. Tratamiento del dolor crónico

El dolor crónico de tipo disestésico o hiperpático es el más común en pacientes con EM. El tratamiento de elección es la amitriptilina (75 mg/día) y la imipramina (75 mg/día), preferentemente administradas por la noche para evitar los efectos secundarios colinérgicos. También se han utilizado, con variable respuesta, fármacos antiepilépticos con las siguientes dosis orientativas: carbamazepina, 600 mg/día; fenitoína, 300 mg/día; gabapentina, 1.200 mg/día; lamotrigina, 200 mg/día; topiramato, 200 mg/día, y pregabalina, 300 mg/día. Recientemente se ha comunicado respuesta positiva, aunque variable, con los nuevos antidepresivos, como venlafaxina, duloxetina y reboxetina.



Un dolor crónico frecuente en la EM es el dolor en la espalda (dorsal o lumbar), que puede incrementarse especialmente en pacientes con espasticidad y debilidad generalizada. El tratamiento se debe realizar mediante fisioterapia, mejorando las condiciones posturales, aplicando localmente calor seco y administrando antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en función de la intensidad del dolor.

En casos de control inadecuado del dolor crónico en la EM puede resultar eficaz la electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS).

En casos graves de dolor persistente en que resulten ineficaces las medidas anteriores, se puede recurrir a las técnicas de implantes quirúrgicos de estimuladores eléctricos en la columna dorsal.

VI. Trastornos urológicos

Los trastornos urinarios se pueden dividir en tres tipos:

1. Síndrome irritativo, caracterizado por polaquiuria, urgencia miccional o incontinencia urinaria. Representa el 60% de las alteraciones urinarias.
2. Síndrome de retención, caracterizado por dificultad para iniciar o mantener la micción, con volúmenes residuales altos. Representa un 35% de las alteraciones urinarias.
3. Síndrome mixto o disinergia del detrusor, caracterizado por alteraciones tanto irritativas como de retención. Representa el 15% de las alteraciones urinarias.

Además de esta patología, los problemas urológicos pueden ser secundarios a infección urinaria, fallo del suelo pélvico en las mujeres o hipertrofia prostática en el varón, alteraciones que debemos investigar y descartar. Antes de tomar una decisión terapéutica se recomienda realizar un estudio urodinámico.

A. Síndrome irritativo (incontinencia urinaria)

1. Tratamiento farmacológico

- a) Anticolinérgicos: La oxibutinina se administra comenzando con una dosis de 2,5 mg dos veces al día y aumentando progresivamente hasta un máxi-



mo de 20 mg/día repartidos en dos o tres tomas. La tolterodina, a la dosis recomendada de 2 mg/12 h, y el trospio, 20 mg/12 h, son fármacos anticolinérgicos más selectivos y con menos efectos secundarios. Otros anticolinérgicos empleados son: flavoxato, 100-200 mg/8 horas; emepronio, 50-100 mg/8 h; propantelina, 15-20 mg/6 horas, y dicitlomina, 20 mg/6 horas. En general, los anticolinérgicos están contraindicados en pacientes con asma, taquicardia o hipertrofia prostática. Los efectos secundarios más frecuentes son: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y náuseas. Estos síntomas son menos intensos en los fármacos de acción selectiva urológica.

- b) Antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos con propiedades antimuscarínicas, como la amitriptilina o la imipramina, pueden ser de utilidad solos o asociados a anticolinérgicos a dosis bajas.
- c) Desmopresina. Es un análogo de la hormona antidiurética y puede ser útil para reducir la frecuencia y la nicturia en pacientes que no responden a los anticolinérgicos. Se administra mediante nebulizador nasal.
- d) Extractos de cannabinoides. Estudios preliminares han demostrado su eficacia en el control de la hiperactividad del detrusor, pero su mecanismo de acción no es bien conocido.

2. Fármacos intravesicales

Se han empleado anticolinérgicos (atropina y oxibutinina), capsaicina y toxina botulínica A. Pueden mejorar la sobreactividad del detrusor y disminuir la actividad del esfínter uretral externo.

3. Otros tratamientos

En la mujer se pueden utilizar absorbentes y en el varón, colector urinario o absorbentes. En ambos sexos, la sonda permanente queda reservada a los casos de difícil control.

4. Estimulación neural sacra

Se ha utilizado como alternativa para modular la disfunción vesical. Podría ser eficaz en pacientes que no responden al tratamiento anticolinérgico.



B. Síndrome de retención

1. Disminuir la resistencia uretral

- a) Alfabloqueantes: tamsulosina, 0,4 mg/día; fenoxibenzamina, 5-10 mg/8 horas; doxazosina, 4-16 mg/día; prazosina, 1-2 mg/12 h; nicergolina, 15-30 mg/día. Sus efectos adversos son hipotensión ortostática, síncope vasovagales y eyaculación retrógrada.
- b) Cateterismo intermitente.
- c) Cirugía endoscópica desobstructiva. Puede comportar la necesidad de usar colector de por vida y, por tanto, sólo está indicada en el varón y en caso de que fallen todos los tratamientos conservadores.

2. Aumentar la actividad vesical

- a) Ritmo miccional.
- b) Potenciar la prensa abdominal.
- c) Parasimpaticomiméticos (betanecol, 10-30 mg/d).
- d) Coadyuvantes: sonda con válvula de vaciado vesical intermitente.

VII. Disfunciones sexuales

A. Disfunción sexual masculina

El 75% de los varones con EM manifiestan disfunción sexual. La más frecuente es la disfunción eréctil, para la cual existe tratamiento.

1. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Inducen una relajación de la musculatura vascular lisa, con lo que facilitan la erección. El primero en utilizarse fue el sildenafil (25-100 mg), con el cual se obtuvo una respuesta positiva hasta en un 80% de los pacientes con EM. Sus efectos secundarios son cefalea, congestión, dispepsia y opresión precordial. Otros fármacos de acción similar que también se han utilizado en la EM son el vardenafil (5-20 mg) y el tadalafilo (10 a 20 mg), con tiempos de acción diferentes y menos efectos secundarios.



2. Apomorfina

Es un agonista de los receptores dopaminérgicos D1/D2 que se administra por vía sublingual y cuyos efectos se inician a los 20 minutos. La dosis recomendada es de 2 mg, incrementando hasta 3 mg si es bien tolerada. Es escasa la experiencia en EM y solo se han comunicado casos aislados. El principal efecto adverso son las náuseas y la cefalea.

3. Prostaglandina E1

Se administra mediante inyección intracavernosa o aplicación intrauretral. Los principales efectos adversos de la prostaglandina intracavernosa son fibrosis en el lugar de la inyección, priapismo y dolor.

4. Aparato de vacío y prótesis

Se utilizarán en caso de fracaso de las otras alternativas terapéuticas descritas.

B. Disfunción sexual femenina

La prevalencia de la disfunción sexual femenina alcanza un 72% en las pacientes con EM, aunque este problema está menos estudiado que en los hombres. Las alteraciones más frecuentes son la disminución de la lubricación y la anorgasmia. Se han utilizado varios tratamientos.

1. Estrógenos

Se administran en crema de aplicación vaginal a dosis bajas. Mejoran la sensibilidad del clítoris y reducen los dolores.

2. Sildenafil

Produce relajación de la musculatura lisa del clítoris y de la vagina. Sus resultados son discretos.

3. Prostaglandina E1

Se ha utilizado por vía vaginal, pero, a diferencia de su uso en hombres, ha mostrado resultados discretos.



VIII. Trastornos cognitivos

Las alteraciones cognitivas en la EM están presentes hasta en un 70% de los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad. Los rasgos más característicos de la afectación cognitiva son un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, alteración de las funciones de atención, memoria y ejecutivas y, en menor grado, déficit visoespaciales.

A. Rehabilitación cognitiva

La rehabilitación cognitiva precisa de una completa evaluación previa de cada paciente y se establece fundamentalmente sobre dos estrategias: restauradora y compensadora. La terapia restauradora consiste en recuperar las funciones deterioradas y la terapia compensadora permite desarrollar mecanismos de adaptación y habilidades que compensen las deficiencias. Estas técnicas se dirigen fundamentalmente a los déficit de atención y memoria. Se ha demostrado que pueden ser eficaces, aunque requieren una práctica regular y prolongada.

B. Tratamiento farmacológico

1. *Amantadina*

En algunos estudios, la amantadina ha mejorado, de forma muy discreta, algunas funciones cognitivas y ha aumentado la amplitud del potencial evocado cognitivo.

2. *Inhibidores de la acetilcolinesterasa*

El donezepilo se ha valorado en la EM. En un estudio de 12 semanas de seguimiento se constató una mejoría de la atención y las funciones de memoria y ejecutivas. La dosis empleada ha sido 10 mg/día. Otros estudios están investigando la rivastigmina a dosis de 12 mg/día.

3. *Inmunomoduladores*

Estudios con interferón beta 1b han demostrado, después de 2 años de tratamiento, que puede retrasar la aparición de las alteraciones cognitivas y mejorar algunos déficit de atención y memoria.



Bibliografía

- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: A systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-111.
- Branas P, Jordan R, Fry-Smith, A, Burls A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: Rapid and systematic review. *Health Technol Asses* 2000; 4: 1-61.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11: 58-68.
- Clanet MC, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270.
- Crayton HJ, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clin Ther* 2006; 28: 445-460.
- Croxford JL, Miller SD. Towards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drug Today* 2004; 40: 663-676.
- Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Esclerosis múltiple. En: Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. (Eds.). McGraw Hill - Interamericana de España. Madrid 2003.
- Haselkorm JK, Balsdon C, Fry D, et al. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med* 2005; 28: 167-199.
- Hawkins CP, Wolinsky JS. Principles of treatment in multiple sclerosis. Symptomatic management. Butterworth Heinemann. Oxford 2000; 183-228.
- Henze T, Rieckmann, P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.
- Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 306-315.

CAPÍTULO 8

ACTITUD FRENTE A UNA RESPUESTA CLÍNICA INADECUADA

I. Introducción

En la esclerosis múltiple (EM) se producen dos acontecimientos clínicos relevantes, los brotes y la progresión de la discapacidad, sin que a día de hoy existan datos suficientes para establecer de forma definitiva la relación existente entre ambos fenómenos. Antes de definir la respuesta clínica inadecuada (RCI), se han de considerar algunos supuestos:

- A. El fenómeno clínico que se pretende tratar, dado que los mecanismos patogénicos que intervienen en la producción de un brote son distintos a los implicados en la progresión de la discapacidad.
- B. El mecanismo de acción básico del medicamento que se va a utilizar.
- C. Las consideraciones estadísticas en torno a diseño de ensayos, fundamentalmente referido al cálculo del tamaño de la muestra, el cual viene definido por el objetivo principal del estudio.

Con estas tres premisas y tras el análisis de los ensayos piloto y de fase III, puede concluirse que los medicamentos actualmente autorizados para el tratamiento de la EM son fármacos preventivos desarrollados para actuar en la cascada inflamatoria, la cual es responsable de los brotes y de las lesiones asintomáticas evaluadas mediante resonancia magnética (RM) y, en menor medida, de la progresión de la discapacidad. Dado que los diseños se basan en la presencia de brotes y/o actividad inflamatoria cuantificada mediante estudios de neuroimagen, su efecto se evaluará en virtud de la capacidad para reducir estos parámetros, con la excepción de la mitoxantrona y el natalizumab.

II. Definición

No hay unanimidad para definir la RCI, pero a priori no parece razonable considerarla de acuerdo con parámetros en los que el fármaco no actúa; así, la utilización de medidas de progresión para definir la RCI no debiera ser una variable que se introdujese en el concepto de RCI, excepto para Avonex[®], la mitoxantro-



na y, recientemente, el natalizumab. Bajo esta premisa, las definiciones utilizadas han sido: tener el mismo (o mayor) número de brotes durante el año previo al inicio del tratamiento, presentar dos o más brotes en un año o presentar un brote y una lesión captante de gadolinio. En los últimos ensayos en fase II se está utilizando como respuesta subóptima tener un único brote en un año. Ahora bien, hay que tomar en consideración dos escenarios: lo que ocurre durante el primer año tras iniciarse un tratamiento, y lo que ocurre a lo largo de los años en pacientes que inicialmente respondían bien al tratamiento. En cuanto al primer escenario, un paciente que presentase un número de brotes similar o superior al del año previo al inicio del tratamiento debiera considerarse que presenta una RCI, mientras que en los pacientes que inicialmente reducen el número de brotes, la persistencia de actividad inflamatoria en forma de brotes y/o actividad por RM –en forma de lesiones captantes de gadolinio tras el primer año de tratamiento– debiera considerarse como RCI. De forma instrumental, un brote más una lesión captante de gadolinio entre 3 y 6 meses después podría considerarse como una RCI.

Para aquellos fármacos que buscan enlentecer la progresión, se debería aplicar el criterio de aumento de 1,0 puntos sostenidos en seis meses, fuera de brote (0,5 puntos si partimos de una EDSS $\geq 5,5$, o 1,5 puntos si partimos de una EDSS = 0).

Mención especial merece la utilización de los anticuerpos neutralizantes como causa de RCI. Así, ante un paciente con un brote bajo tratamiento con interferón (IFN) sería útil la determinación de anticuerpos neutralizantes y considerar RCI en caso de una doble determinación positiva en valores altos.

III. Recomendaciones

A. Cambio de inmunomoduladores o aumento de dosis de interferón

Dado el diferente mecanismo de acción entre IFN y acetato de glatirámico, ante una RCI con alguno de estos fármacos se debe cambiar un medicamento por otro. Igualmente existen evidencias (clase B) de un efecto relacionado con la dosis, por lo que un paciente tratado con dosis bajas de IFN sería susceptible de aumentar la dosis ante una RCI (previa determinación de anticuerpos neutralizantes).



B. Cambio a inmunosupresores

Los únicos inmunosupresores autorizados para el tratamiento de la EM son la azatioprina, la mitoxantrona y el natalizumab.

Azatioprina. La azatioprina está autorizada para el tratamiento de la EM remitente recurrente, por lo que se puede emplear como alternativa en caso de RCI o como tratamiento de primera elección. La posibilidad de hepatotoxicidad y de inducir aplasia medular obliga a un control exhaustivo analítico al principio del tratamiento.

Mitoxantrona. Este potente inmunosupresor no está exento de efectos secundarios graves, entre los que cabe destacar la cardiotoxicidad, que limita además su dosificación y, por lo tanto, el tiempo que puede ser empleado; la posibilidad de desarrollar leucemia aguda, y la esterilidad. En consecuencia, su uso debe reservarse para aquellos casos con RCI que se consideren agresivos.

Natalizumab. El natalizumab se ha mostrado eficaz tanto para reducir brotes como para enlentecer la progresión. Todavía no está autorizado en España, aunque sí en diferentes países europeos, por lo que puede administrarse como medicación extranjera. A priori sería el medicamento de elección ante la RCI a un inmunomodulador, si bien hay que considerar los efectos secundarios como las reacciones anafilácticas o la probabilidad, todavía en estudio, de desarrollar una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

C. Tratamientos combinados

Existen varios estudios de seguridad en cuanto a la utilización de diferentes combinaciones, pero ninguno de eficacia, salvo la asociación natalizumab-Avonex®, que no se recomienda, dado que los casos de LMP se han presentado con esta asociación. Por todo ello, no se puede realizar una recomendación de forma genérica. Se ha ensayado la asociación de azatioprina con IFN, que es segura, y en estudios pequeños se ha comunicado la seguridad de las asociaciones de mitoxantrona con IFN y con acetato de glatirámico, pero sin que en ningún caso se hayan proporcionado datos de eficacia.



D. Procedimientos terapéuticos de uso compasivo

Ciclofosfamida. La ciclofosfamida se ha estudiado en las formas secundarias y primarias progresivas. Los estudios no estaban diseñados para aportar evidencias de clase A, y existen evidencias de clase C para su uso en estas formas clínicas. Igualmente hay comunicaciones de casos aislados de buenos resultados para tratar brotes catastróficos. En cualquier caso, su uso queda limitado por la falta de evidencias y la posible toxicidad.

Inmunoglobulina intravenosa. Existe evidencia de que la inmunoglobulina intravenosa no es útil en las fases progresivas de la enfermedad. En cambio, sí se ha demostrado su eficacia en la disminución del número de brotes en la EM remitente recurrente, por lo que, aunque no existe indicación formal, su uso por vía compasiva está respaldado por ensayos bien diseñados.

Trasplante autólogo de progenitores de médula ósea. El TAP conlleva una mortalidad que puede alcanzar el 8%, aunque la última revisión realizada apunta una mortalidad del 5,3% en los trasplantes realizados entre los años 1995 y 2000. Su utilización debe quedar restringida a casos con elevada inflamación y progresión de la discapacidad cuando hayan fracasado los demás procedimientos terapéuticos y sólo en centros con experiencia contrastada en trasplante alogénico.

Metotrexato. Las evidencias con metotrexato son muy limitadas. De hecho, un único ensayo mostró eficacia sobre la progresión de la afectación en extremidades superiores en formas progresivas; por otra parte, su administración es cómoda y los efectos secundarios potenciales bajos.

Plasmaféresis. Su uso en casos de brotes que no responden a la pauta habitual de corticosteroides viene avalado por estudios de series de casos, y aunque es un procedimiento invasivo y con efectos secundarios potencialmente graves, existen suficientes evidencias para recomendar su uso vía compasiva en casos de brotes catastróficos. No existen, en cambio, evidencias suficientes para recomendar su uso cuando el objetivo es detener la progresión de la discapacidad.

Cladribina. La cladribina es un inmunosupresor que se está ensayando por vía oral y que se ha utilizado por vía intravenosa en formas progresivas de la EM.



Los ensayos no permiten alcanzar conclusiones de clase A sobre la eficacia de este producto en la progresión de la discapacidad, pero es una alternativa que puede considerarse en casos particulares, ya que sí ha demostrado eficacia sobre parámetros biológicos y de RM de inflamación.

Bibliografía

- Confavreux C, Vukusic M, Moreau TA. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
- Fernández-Guerreo M, Mayorga C, Muñoz L, et al. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis: A two-years pilot study. *J Neurol* 2002; 249: 1058-1062.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al.; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: Implications for clinical trials. *Ann Neurol* 2002; 52: 400-406.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabres PA, et al.; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: Update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12: 814-823.
- Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2003; 22: 184-189.

CAPÍTULO 9

PROBLEMAS MÉDICO-SOCIALES RELACIONADOS CON LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I. Introducción

La esclerosis múltiple (EM), como enfermedad crónica que afecta en general a personas jóvenes y que les acompañará a lo largo de toda su vida, plantea en el paciente y en sus familiares una serie de dudas y preguntas acerca de hechos cotidianos y de todo tipo de situaciones que van a ir apareciendo en las distintas etapas de su vida y que pueden influir en el curso de la enfermedad.

II. Problemas relacionados

A. Anticoncepción

La anticoncepción es un asunto de gran importancia en las pacientes con EM, ya que el uso de los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad está contraindicado durante el embarazo, bien por su teratogenicidad conocida, bien porque la ausencia de esta no ha sido demostrada. El uso de anticonceptivos hormonales no incide negativamente en el curso de esta patología y, entre las distintas formas de administración, es interesante el anillo mensual, ya que la vía vaginal evita el primer paso del metabolismo hepático –aspecto importante en las pacientes que están en tratamiento con fármacos antiepilépticos– y también porque su dosis hormonal ultrabaja permite recobrar rápidamente la función ovárica y, por tanto, la fertilidad, cuando la mujer decide suspender su uso, lo que les permitiría interrumpir los tratamientos para la EM el menor tiempo posible.

B. Calor

Aproximadamente el 80% de los pacientes experimentan un empeoramiento temporal de los síntomas producido por la temperatura externa excesiva o la fiebre. En estos casos, se recomienda evitar las situaciones de calor excesivo y administrar tratamiento precoz con antipiréticos cuando sea pertinente.

C. Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas no se han correlacionado con una mayor presencia de brotes. No existe tampoco ninguna evidencia que desaconseje la anestesia local, general o epidural en estos pacientes.



C. Conducción

La mayor parte de los pacientes con EM pueden conducir vehículos, aunque en muchos casos pueden precisar adaptaciones especiales. Los pacientes que presenten problemas visuales, motores o de coordinación importantes, sean transitorios o permanentes, estarán imposibilitados para la conducción.

D. Depresión

La depresión es un síntoma frecuente que aparece a lo largo de la enfermedad, bien por la incertidumbre que crea esta patología, bien por los problemas derivados de la misma.

E. Dieta

No existen evidencias científicas que avalen que un tipo de dieta especial sea beneficiosa para el curso de esta enfermedad. Se recomienda, como para el resto de la población, llevar una dieta sana y equilibrada, evitar el sobrepeso, lo que facilitará la movilidad en aquellos pacientes que ya de por sí la tengan limitada, y reforzar la ingesta de calcio y vitamina D en pacientes sometidos a corticoterapia frecuente o prolongada y en las mujeres durante la menopausia.

F. Embarazo

Diversos estudios han demostrado que, aunque el embarazo y el parto producen cambios en la tasa de brotes –según el estudio PRIMS, las recaídas disminuyen casi un 70% en el tercer trimestre del embarazo y aumentan de forma similar durante los tres primeros meses tras el parto–, no tienen influencia en la discapacidad residual ni repercuten negativamente en la evolución de la enfermedad a medio y largo plazo.

La lactancia y la analgesia epidural tampoco han demostrado tener un efecto perjudicial sobre la enfermedad, aunque obstetras y anestesistas se muestran a menudo reticentes a realizar la anestesia epidural en pacientes con EM. Finalmente, la EM tampoco parece tener ninguna influencia sobre el embarazo, el parto o la salud del niño.

Una adecuada planificación del embarazo es fundamental para reducir en lo posible el tiempo previo y posterior a la gestación durante el que la paciente deja-



rá de recibir tratamiento inmunomodulador y estará, por tanto, más expuesta a sufrir un brote.

G. Estrés y traumatismos

La asociación del estrés con la aparición de una recaída ha sido un tema controvertido que ha sido analizado por diversos autores. Si bien no parece haber una evidencia sólida de relación entre el estrés crónico y la aparición de brotes, algunos estudios apoyan la asociación entre el estrés agudo grave y la aparición de una exacerbación. Con respecto a los traumatismos, ciertos trabajos han encontrado una asociación entre traumatismos en la cabeza y el cuello y la aparición de nuevos síntomas.

H. Herencia

Aunque no se trata de una enfermedad hereditaria, existe una clara predisposición genética, evidenciada por el hecho de que alrededor de un 20% de los pacientes con EM tienen al menos un familiar afectado por la misma enfermedad. El riesgo de EM puede ser hasta 50 veces superior al de la población general en familiares de primer grado y disminuye con el grado de parentesco. La concordancia para esta enfermedad entre gemelos heterocigotos es de un 2,4% y entre los monocigotos del 26%.

I. Infecciones

Aunque se ha intentado relacionar la aparición de la EM con la infección por virus como los del sarampión, retrovirus y otros patógenos como *Chlamydia pneumoniae*, no hay estudios concluyentes que demuestren la existencia de un agente infeccioso en el origen de la enfermedad. La EM no es, por tanto, una enfermedad contagiosa y el papel que tienen los agentes infecciosos como desencadenantes de brotes requiere la presencia de la enfermedad o de una clara predisposición.

Tampoco se ha probado, excepto en los pacientes especialmente inmunosuprimidos por los tratamientos, una incidencia de las enfermedades infecciosas comunes mayor que en el resto de la población.



J. Punción lumbar

No hay ninguna evidencia de que la punción lumbar agrave esta enfermedad.

K. Residencia

La mayor incidencia de la enfermedad en determinadas áreas geográficas no justifica el cambio de domicilio del paciente, ya que los factores de predisposición ambiental son previos a la adquisición de la enfermedad.

L. Tabaco y alcohol

No hay ninguna evidencia de que el consumo de tabaco o alcohol tenga alguna repercusión sobre la enfermedad. Las recomendaciones sobre su abstinencia y consumo moderado, respectivamente, siguen las mismas directrices que en la población general.

M. Terapias alternativas

Muchas son las terapias no convencionales que se han propuesto como tratamiento alternativo en la EM: ácidos grasos, acupuntura, aromaterapia, naturopatía, homeopatía, iridología, medicina macrobiótica, medicina tradicional china, hipnosis, masajes, yoga, oxígeno hiperbárico, suplementos de vitaminas o minerales, sustitución de empastes que contengan mercurio, técnicas quirúrgicas o uso de veneno de abejas. La mayoría de estos tratamientos carece de rigor científico y ninguno de ellas ha demostrado ningún efecto comprobado en la EM.

N. Trabajo

La actividad laboral debe mantenerse en la medida de lo posible en pacientes con EM, ya que ésta no condiciona una peor evolución de la enfermedad. Además la falta de esta actividad puede contribuir a que aparezcan cuadros depresivos asociados que compliquen la evolución de la misma. Por otra parte, es también necesario comprender que las presiones laborales que pueden sufrir estos pacientes por interrupciones laborales debidas a la aparición de brotes u otras complicaciones van a requerir un apoyo sociolaboral por parte de los servicios de trabajo social.



Ñ. Vacunaciones

No hay estudios concluyentes que demuestren que las vacunas estén en el origen o produzcan un empeoramiento de la enfermedad, si bien es cierto que, entre 1995 y 1997 se describieron en Francia varios casos de EM asociados temporalmente con la vacunación frente a la hepatitis B, posteriormente se publicaron otros trabajos que rechazaban la hipótesis de esta asociación. Las recomendaciones a los pacientes de EM deberían seguir las indicaciones habituales de inmunización, con la salvedad de las recaídas clínicamente significativas, durante las que se evitará la vacunación hasta que los pacientes se hayan estabilizado o hayan comenzado a mejorar –con excepción de la vacuna antitetánica, recomendada en caso de una herida incluso cuando el paciente se encuentre en un brote–. En lo referente a la vacuna antigripal, se recomienda valorar individualmente los posibles riesgos y beneficios, y en cuanto a las vacunas con virus vivos atenuados, aunque no hay ningún estudio que haya demostrado su relación con la aparición de recaídas, se recomienda evitarlas en lo posible por su gran inmunogenicidad.

Bibliografía

- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2001; 344: 327-332.
- Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis: Part II. Direct and indirect relationships. *Mult Scler* 2006; 12: 465-475.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinavis-Tourniaire P, Moreau T. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. The Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-326.
- Chaudhuri A, Behan PO. Acute cervical hyperextension-hyperflexion injury may precipitate and/or exacerbate symptomatic multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001; 8: 659-664.
- Dermirkiran M. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: Are there any differences? *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 209-211.



- Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 60-68.
- Mathews WB, Compston A, Allen IV, Martín CN. *Multiple Sclerosis*. Edimburgh: 1991, Churchill-Livingstone.
- Mattson D, Petrie E, Srivastava DK, McDermott M. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995; 52: 862-868.
- Poser CM. Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000; 57: 1074-1077. Discussion 1078.
- Rutschmann O, McCrory D, Matchar D, et al. Immunization and MS. A summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002; 59: 1837-1843.
- Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 33: 281-285.
- Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-550.

CAPÍTULO 10

ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

I. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica progresiva potencialmente incapacitante con una esperanza de vida larga tras el diagnóstico. La duración de la enfermedad condiciona la calidad de vida del paciente y de sus familiares y la relación entre ellos y la sociedad debe estar sustentada en bases éticas y legales. Ante un proceso largo, parece pertinente que las actuaciones médicas y sociales prevean el cumplimiento de los derechos de los pacientes, así como la utilización de recursos administrativos y legales a considerar en el seguimiento de los mismos.

II. Derechos del enfermo de esclerosis múltiple

Los pacientes deben tener preservados no solo sus derechos como ciudadanos sino también como enfermos. Los más relevantes son los siguientes.

A. Derecho a la protección de la salud

En cuanto que paciente y ciudadano, el enfermo de EM tiene reconocido el derecho de protección de la salud, definido en diversas normas legales y especialmente en la Constitución Española, que lo consagra como un derecho fundamental. Asimismo, viene referido en la Ley General de Sanidad del año 1986, en la Ley del Medicamento de 1990 y la Ley General para la Defensa de Consumidores y Usuarios de 1984, entre otras disposiciones normativas.

B. Derechos básicos como paciente

Vienen recogidos en la Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones. Los enfermos tienen reconocido el derecho de las personas a la dignidad, a su intimidad, a su privacidad, a la información, a decidir libremente, a que se respete su voluntad y a decidir sobre las acciones relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento.



C. Derecho a la información

El enfermo tiene reconocido el derecho a conocer toda la información disponible sobre cualquier actuación en el ámbito de su salud y a que esta información sea verdadera. Los pacientes tienen derecho a recibir información sobre los servicios y unidades asistenciales disponibles para la atención de su enfermedad. El paciente tiene derecho a acceder a la documentación de la historia clínica y a obtener copia de los datos que figuran en ella.

D. Derecho a la protección de los datos personales

Este derecho viene regulado por la Ley de Protección de Datos Personales, que define los procedimientos de salvaguarda administrativa de la información en cuanto que ciudadanos y como pacientes, así como el papel regulador de la Agencia de Protección de Datos.

E. Derecho a la intimidad

El enfermo tiene derecho a que se respete la confidencialidad de los datos referentes a su enfermedad.

F. Derecho a que se respete su voluntad establecida por las instrucciones previas

El enfermo tiene reconocido el derecho que se le respete su voluntad última a través del documento de instrucciones previas, donde manifiesta por escrito y anticipadamente su voluntad.

G. Derecho a las prestaciones por pérdida de autonomía

El enfermo tiene derecho a recibir las prestaciones sociales por incapacidad que define la Ley de la Dependencia, que supone el reconocimiento del derecho a la atención y a las prestaciones sociales por la discapacidad con la creación del Sistema Nacional de Dependencia.

H. Derecho de asociación

Como ciudadanos, los enfermos tienen derecho a asociarse según lo establecido en la ley y crear asociaciones que defiendan sus intereses.



III. Relaciones médico-paciente en la esclerosis múltiple

Puesto que se trata de una enfermedad crónica, el neurólogo y el paciente mantienen una relación larga, que debe basarse en principios que contribuyan lo mejor posible a la atención del paciente.

A. Respeto mutuo

Las relaciones entre el médico y su paciente deben estar basadas en el respeto mutuo. El paciente tiene derecho a ser tratado con dignidad y el médico a recibir el mismo trato por parte del paciente. El paciente debe ser considerado como un enfermo y el médico como un profesional cualificado. Dentro del respeto se incluye que el médico no puede establecer opiniones no médicas sobre el paciente ni emitir juicios de valor sobre su comportamiento.

B. Confidencialidad

La información personal recibida por el médico pertenece a la relación médico-paciente y no puede ser transmitida ni reproducida, salvo que sea relevante para el curso de la enfermedad y, por lo tanto, deba constar en la historia clínica.

C. Consentimiento informado

En todo procedimiento clínico que deba practicarse al paciente, éste debe ser adecuadamente informado y expresar su consentimiento.

D. Juicio médico independiente

Todas las decisiones relacionadas con el paciente deben ser tomadas por el médico con independencia. Cuando ello no vaya a ocurrir, por razones personales, emocionales o de cualquier otro tipo, el médico debe abstenerse y ceder la decisión a un colega.

E. Ética de la investigación

La necesidad del progreso científico no está por encima de la dignidad del paciente y, por ello, no se justifica la práctica de técnicas o intervenciones innecesarias en virtud del aumento del conocimiento científico.



F. Ensayos clínicos

En cuanto a investigación, los ensayos clínicos deben cumplir normas de procedimiento establecidas en el catálogo de buena práctica clínica. La participación en los ensayos clínicos debe ser voluntaria y no es admisible la coacción, persuasión o manipulación.

G. Derecho a la queja

Todo paciente tiene derecho a presentar una queja conforme a los procedimientos preceptivos sin que suponga menosprecio de la relación médico-paciente.

IV. Relaciones entre el médico y los familiares

En enfermedades crónicas como la EM, el neurólogo debe tratar de informar a los familiares, pero siempre preservando el derecho del paciente a decidir sobre esta información. En ningún caso el derecho del familiar a la información debe estar por encima del derecho del paciente, salvo en las situaciones establecidas por la ley, definidas por las situaciones de tutela, cuando se establezca por el juez la pérdida de la capacitación y competencia en la toma razonada de decisiones.

V. Relaciones con asociaciones de enfermos

El neurólogo debe colaborar con las asociaciones de enfermos, pero siempre preservando los derechos de los pacientes tanto a la confidencialidad como a la voluntariedad en la integración en dichas asociaciones.

VI. Recomendación a considerar en la atención continuada de los pacientes

En esta guía se establece que los neurólogos que atiendan el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple deben asegurar el cumplimiento de sus derechos mediante las siguientes acciones:



1. Cumplimentar la historia clínica, garantizando su confidencialidad como documento de información sobre el paciente.
2. Solicitar el consentimiento informado de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, facilitando información precisa sobre las mismas.
3. Informar al paciente sobre la enfermedad, su curso predecible y las opciones terapéuticas.
4. Informar sobre el acceso a las prestaciones sociales y al Sistema Nacional de Dependencia.
5. Garantizar la protección del paciente en el acceso a programas de investigación y ensayos clínicos.
6. Respetar la legislación sobre protección de datos personales, así como la confidencialidad médico-paciente.

Bibliografía

- Código Civil.
- Convenio de Oviedo.
- Ley General de Sanidad.
- Ley Orgánica de Protección de Datos Personales.
- Ley sobre Extracción y Trasplante de Órganos.
- Real Decreto sobre Ensayos Clínicos.