

## Esclerosis múltiple (ANEXO II)

Revisión miércoles 3 septiembre de 2008 por la Dra. Purificación de Castro Lorenzo

Especialista en Neurología. Consultor Clínico. Departamento de Neurología y Neurocirugía

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

### ¿Qué es?

La Esclerosis Múltiple (EM) es la más común de las enfermedades inflamatorias que dañan la cubierta de las fibras nerviosas (mielina) del Sistema Nervioso Central (SNC). En los adultos jóvenes ocupa el primer puesto entre los trastornos neurológicos que causan incapacidad. También se le denomina Esclerosis en Placas, Esclerosis Insular o Esclerosis Diseminada.

La Esclerosis Múltiple conlleva la destrucción preferentemente de la vaina mielínica de las fibras nerviosas, aunque también se dañan las propias fibras nerviosas (axones), en el Sistema Nervioso Central. Afecta a encéfalo y médula espinal de modo diseminado, con cierta predilección por nervios ópticos, sustancia blanca del cerebro, tronco cerebral y médula espinal.

### ¿Cuáles son sus causas?

No se ha descubierto la causa o un marcador específico de la enfermedad. Los intentos de demostrar un único origen, viral o ambiental, han fracasado. Las hipótesis causales más convincentes son las que asocian una alteración genética con un factor ambiental, infeccioso o no, que pone en marcha un proceso inmunológico que ocasiona alteración de la pared de los vasos intracerebrales, edema e infiltración inflamatorio-desmielinizante a nivel de Sistema Nervioso central.

### ¿A quién puede afectar?

La incidencia oscila entre 1 y 40 nuevos pacientes por año por 100.000 habitantes. La prevalencia media en la mayoría de países del norte de Europa y de América es de 100 casos por cada 100.000 habitantes. En España actualmente se comprueban cifras que superan ya los 60 enfermos por 100.000 y se estima que irán en aumento. Afecta preferentemente a adultos jóvenes, habitualmente en edades comprendidas entre 18 y 40 años. Las mujeres la padecen en mayor proporción que los varones, casi el doble.

### ¿Cuáles son sus síntomas?

La capacidad de poder afectar a cualquier área del neuroeje es la responsable de la variada sintomatología. La enfermedad puede debutar y cursar con síntomas diferentes, según las localizaciones de las placas. Para valorar la incapacidad ocasionada por la enfermedad y poder tener así criterios objetivos de seguimiento evolutivo, la sintomatología suele agruparse en siete sistemas funcionales: Visual, piramidal, troncoencefálico, cerebeloso, sensitivo, esfinteriano, y mental. A su vez en cada uno de estos sistemas funcionales, los síntomas y signos son también muy diversos.

El curso puede ser en brotes, con remisión parcial o completa (forma recidivante-remitente), o progresivo (forma primariamente progresiva). Con el tiempo, las formas en brotes evolucionan progresivamente (formas secundariamente progresivas). Hay personas que permanecen prácticamente asintomáticas tras largos años de evolución y hay otras con brotes frecuentes, o deterioro progresivo marcado o incluso, con curso fulminante que lleva a la muerte.

En los últimos años se ha hecho hincapié en la existencia de manifestaciones neurológicas que durante décadas quedaron en segundo plano. En este grupo se incluyen la fatiga, el deterioro intelectual (incluso en fases iniciales o formas benignas), las alteraciones del control motor, y episodios transitorios breves de síntomas repetidos. Estudios detallados han descubierto alteraciones del campo visual en más de la mitad de los pacientes sin antecedentes de neuritis óptica.

Entre los movimientos anormales descritos están todas las variantes, temblor de reposo, espasmo hemifacial, y el temblor de movimiento. Los trastornos transitorios más frecuentes en la Esclerosis Múltiple son las crisis epilépticas, dificultad para hablar, para caminar. Otros trastornos menos frecuentes son las alteraciones vasomotoras, neuralgias, y trastornos del sueño.

### ¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de Esclerosis Múltiple sigue basándose en datos clínicos. Se puede sospechar, en un paciente joven con una enfermedad que cursa con síntomas focales múltiples y recuperación posterior. Una situación menos típica, por edad o por sintomatología, complica el diagnóstico. Se considera la enfermedad como clínicamente definida cuando han existido dos brotes con evidencia de dos lesiones en áreas separadas en sistema Nervioso Central.

En los pacientes con evolución en brotes no es difícil confirmar el diagnóstico. La exploración física revela, en más del 50 por ciento de los casos, signos de afectación neurológica. Con una historia clínica en la que se sugiera disfunción neurológica reversible diseminada a lo largo del espacio y del tiempo y una exploración que proporcione signos objetivos de esa disfunción, es suficiente para encuadrar la entidad como Esclerosis múltiple clínicamente definida.

Tras la sospecha clínica, es preciso descartar las enfermedades que pueden cursar de modo parecido, incluidas entidades tan variadas como inflamaciones vasculares, infecciones, tumores, inflamaciones granulomatosas. La mayor dificultad diagnóstica sigue presentándose en los casos de mielopatía progresiva en los que se plantea el diagnóstico diferencial con lesiones monofocales.

La resonancia magnética sirve no sólo para confirmar la presencia de lesiones, sino para descartar otras enfermedades, fundamentalmente procesos malformativos y tumores de la fosa posterior. Entre las enfermedades infecciosas con las que se plantea el diagnóstico diferencial destaca enfermedad de Lyme, transmitida por la picadura de la garrapata de perro. En este último caso, las técnicas complementarias son imprescindibles, pero a pesar de una serología de Borrelia positiva, no podrá excluirse un diagnóstico de Esclerosis Múltiple, salvo el caso de una remisión completa de síntomas y signos tras tratamiento con antibióticos

#### - Estudio de LCR

El dato más determinante es el aumento de una de las proteínas la inmunoglobulina G, en el 80 por ciento de los casos y la presencia de unas bandas características en la zona de las inmunoglobulinas en un 90 por ciento (bandas oligoclonales).

#### - Inmunidad Celular

No hay duda acerca de la existencia de alteraciones en las células responsables de la inmunidad celular en pacientes con Esclerosis Múltiple. En varios estudios se ha comunicado disminución de la función supresora y de una subpoblación de los linfocitos CD4, los inductores de la supresión.

#### - Estudios Neurofisiológicos

Los Potenciales Evocados Multimodales consisten en el registro de la actividad cortical eléctrica provocada por distintos estímulos. En la práctica

diaria se utilizan los Potenciales de latencia corta incluyendo los Potenciales Evocados Visuales (PEV), los Potenciales Evocados Auditivos (PEA) y los Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS). Se examinan las latencias y amplitudes de las ondas recogidas. En la Esclerosis Múltiple el hallazgo característico es la prolongación de las latencias y la disminución de la amplitud de la respuesta junto con asimetrías que tienen valor como criterio diagnóstico y también como dato evolutivo.

La Estimulación Magnética Cortical permite la exploración funcional de la vía motora central. La sensibilidad de esta técnica en Esclerosis Múltiple es del 85 por ciento. Sirve como apoyo diagnóstico, completando la información aportada por otros estudios paraclínicos. Tampoco es una técnica específica, pero el aumento de latencias es característico de lesiones que alteran las vainas de mielina y si además se ven asimetrías entre un lado y otro del cuerpo es sugestivo de que la persona tenga esclerosis múltiple, mientras que la disminución de amplitud de la respuesta indica afectación axonal, que es un hallazgo más característico de otras enfermedades degenerativas del SNC.

#### - Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética es la prueba paraclínica más útil en el diagnóstico de esta enfermedad. Aunque la sensibilidad de la Resonancia Magnética es muy alta (alrededor del 95 por ciento) su eficacia está limitada por su inespecificidad, ya que no distingue entre lesiones por isquemia (falta de riego), edema, inflamación o desmielinización.

El aspecto de las lesiones varía entre imágenes sólidas o incluso curiosas imágenes en anillo, hiperbrillantes en las imágenes con características técnicas denominadas T2. Los patrones de Resonancia Magnética patológica más típicos de Esclerosis Múltiple son las lesiones ovoideas, localizadas en áreas periventriculares, en cuerpo calloso o en troncoencéfalo.

La Resonancia Magnética se ha incorporado no sólo como método diagnóstico sino también como utensilio de seguimiento clínico y terapéutico. El uso de contraste paramagnético -gadolinio- ha supuesto un avance notable al permitir visualizar alteraciones de la barrera hematoencefálica y detectar de este modo la presencia de placas agudas.

Se ha intentado correlacionar la alteración de funciones superiores con patrones en la Resonancia Magnética. Diversos trabajos coinciden en describir imágenes supratentoriales sin correlación clínica. La correlación

Resonancia Magnética-anatomía patológica, tampoco es exacta; se citan imágenes patológicas en la Resonancia Magnética que no se acompañan de alteración anatomopatológica y fallos en la sensibilidad de la resonancia en detectar lesiones posteriormente documentadas en autopsias.

### ¿Cuál es el tratamiento?

El uso de corticosteroides durante los brotes (recaídas, episodios agudos, exacerbaciones) de la enfermedad se remonta a principios de los años sesenta y se ha afianzado como el tratamiento de elección para disminuir la duración y gravedad. Su mecanismo de acción es multifactorial; los esteroides administrados por vía endovenosa restauran el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, disminuyen la inflamación y mejoran la conducción a través de áreas desmielinizadas. Además, disminuyen los niveles de IgG y proteína básica de la mielina en líquido cefalorraquídeo. Clínicamente, aceleran la recuperación de los brotes aunque no está demostrado que influyan en la historia natural de la enfermedad ni en la discapacidad final.

Las dosis varían de 500 a 1000 mg al día, durante un periodo que puede ser de 3 a 10 días, con o sin pauta descendente de prednisona oral. Una pauta útil podría ser 1 g diario de metilprednisolona endovenosa durante 5 días, seguida por un curso de prednisona oral en dosis decreciente, comenzando por 60 mg al día y bajando 10 mg cada 3 días. Se deben controlar periódicamente los electrolitos y la glucosa oral, y conviene utilizar protección gástrica. Además de los efectos adversos gastrointestinales, en ocasiones se observa enrojecimiento facial, sabor metálico, edema y euforia. Los brotes menos intensos pueden controlarse únicamente con prednisona oral (60 mg. al día durante una semana y disminuir 20 mg. cada semana). Existen además posibilidades terapéuticas de modificación del curso de la enfermedad:

#### - Inmunosupresores

Puesto que son muchos los datos que apuntan a una patogenia autoinmune de la enfermedad, se han utilizado diversos fármacos inmunosupresores de forma continuada para tratar de frenar su evolución. Entre ellos están la azatioprina (100-150 mg al día), la ciclofosfamida en bolos y la ciclosporina. Su uso está limitado por la toxicidad. El que produce menos efectos adversos es la azatioprina, aunque también requiere realización de controles hematológicos periódicos. Parece que puede disminuir la frecuencia de brotes y la acumulación de discapacidad. En esta misma línea va aumentando la experiencia favorable de la utilización de Mitoxantrona.

#### - Interferones

Se ha demostrado en base a estudios multicéntricos que el interferón beta recombinante (a días alternos en inyección subcutánea) es capaz de reducir en un 30 por ciento la tasa de brotes respecto al placebo, disminuyendo también el área lesional total y el número de lesiones nuevas o activas en resonancia magnética con gadolinio (estudios finalizados recientemente en España muestran una eficacia similar del interferón- beta natural).

Su mecanismo de acción parece ser multifactorial e independiente de su actividad antiviral: disminuye la activación de células T inducida por mitógenos, disminuye la secreción de interferón-gamma y factor de necrosis tumoral por células mononucleares, disminuye la producción intratecal de IgG, mejora la función supresora y disminuye la expresión de moléculas HLA de clase II sobre monocitos y células del SNC.

En España, está aprobado como tratamiento para las formas en brotes y progresivas, pero con restricciones. Sin embargo, parece que el tratamiento no influye de forma significativa en la evolución de la discapacidad, por lo que aún se requieren más estudios a largo plazo para esclarecer esta cuestión. Comercialmente se dispone de un interferón beta 1b (Betaferón) y de dos preparados de interferón beta 1a: Avonex y Rebit (este último en dosis de 22 y 44mcg).

Los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento con interferón-beta son reacciones locales en el lugar de la inyección, y un síndrome pseudogripal con febrícula, mialgias y fatiga que cede con paracetamol o ibuprofeno. Estas reacciones tienden a desaparecer con el tratamiento continuado.

Durante el tratamiento conviene realizar controles hematológicos periódicos y también de función renal, hepática y tiroidea.

Se han comunicado casos de disminución moderada de leucocitos y elevación de encimas hepáticas que revirtieron al interrumpir el tratamiento.

-Acetato de Glatiramer (Copaxone). Su eficacia es similar a la de los interferones, aunque el mecanismo de acción es diferente. Se trata de un compuesto sintético semejante a la proteína básica de la mielina, sin la capacidad de esta de producir encefalitis. Bloquea la reacción antígeno-anticuerpo, impidiendo de este modo el daño de la vaina de mielina. Se

administra en inyección subcutánea diaria y los efectos secundarios suelen ser escasos y, locales, siendo el más importante el de su capacidad para originar reacciones alérgicas.

- Natalizumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado. contra la integrina alfa-4, se trata por tanto de un inhibidor selectivo de moléculas de adhesión, que logra inhibir la migración de las células inmunitarias al tejido en el que originan la inflamación, al evitar su fijación a la pared vascular. Se ha comprobado su eficiencia tanto en esclerosis múltiple como en la enfermedad de Crohn - proceso inflamatorio intestinal-. El fármaco había sido retirado cautelarmente del mercado, en Febrero de 2005, por haber originado infecciones graves por virus oportunistas. En junio de 2006, ha vuelto a autorizarse con restricciones- pacientes de esclerosis múltiple, que no responden a Beta-interferón y con formas agresivas de enfermedad-. Su eficacia en la reducción de brotes y lesiones en RM, es muy superior a la del Beta-interferón.

- Plasmaféresis: La experiencia con recambio plasmático ha sido muy irregular, respondiendo solo un pequeño porcentaje de pacientes. La existencia de formas de esclerosis múltiple mediadas por anticuerpos, hace pensar que esta técnica podrá aplicarse y predecirse su eficacia, en formas graves en las que detecten anticuerpos, que puedan estar implicados en la etiopatogenia de la enfermedad.

- Fármacos en estudio: De los fármacos en estudio, destacamos el "fingolimod", que en un estudio en fase II, publicado en New England Journal of Medicine, muestra una eficacia similar a la de los interferones y el copaxone, con la ventaja de administrarse por vía oral. Su mecanismo de acción consiste en impedir la salida de linfocitos de los ganglios linfáticos, dificultando de este modo su emigración al SNC. Es preciso disponer de más experiencia y de datos de estudios en fase III, para saber si el fármaco puede tener consecuencias indeseables a largo plazo.

- Tratamiento sintomático: La espasticidad se puede tratar con diazepam o con baclofén, cuya dosis ha de aumentarse progresivamente a razón de 5 mg cada 3 días hasta alcanzar una dosis no superior a 80 mg al día. Para el dolor, la carbamazepina es el fármaco de elección para tratar las disestesias dolorosas y otras manifestaciones sensitivas paroxísticas de la enfermedad, como la neuralgia del trigémino o el signo de L'Hermitte (sensación de descarga eléctrica al flexionar la cabeza), también son eficaces la gabapentina y sus derivados. Los tratamientos disponibles para la fatiga

tienen una eficacia relativa, pero en algunos pacientes resultan de utilidad el clorhidrato de amantadina y la pemolina. También son frecuentes algunos trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad, el trastorno bipolar o los síntomas psicóticos, con carácter reactivo o como manifestación de la enfermedad, que se tratarán en cada caso con los psicofármacos habituales. Para los episodios depresivos se prefieren la fluoxetina y la mianserina, o bien la trazodona, si existe un componente de ansiedad. Los movimientos involuntarios, en concreto, el temblor cinético se ha tratado con isoniazida, con trihexifenidilo a dosis altas y mediante cirugía estereotáxica, con resultados dudosos. Las crisis epilépticas y los episodios transitorios de alteración del tono muscular responden bien a la carbamazepina.

¿Cuál es su pronóstico?

Se acepta en general un mejor pronóstico para aquellas formas de enfermedad con inicio antes de los 40 años de edad, síntomas oculares, sensitivos o de troncoencéfalo, evolución en brotes, síntomas iniciales de duración menor a 6 meses, y ausencia de historia familiar. Se citan en cambio como signos de peor pronóstico el inicio tardío, el curso progresivo desde el inicio, la afectación cerebelosa o medular, las alteraciones psiquiátricas y esfinterianas, los brotes frecuentes, la existencia de historia familiar, y la afectación bilateral en los Potenciales Evocados Visuales. Sin embargo, las variaciones individuales, como ya se ha comentado, son tan marcadas que no es posible aventurar " a priori ", cuál va a ser el curso evolutivo de un determinado paciente. En la experiencia de la Clínica Universitaria, el factor pronóstico más significativo es el tiempo entre el primer y segundo brote-menor o mayor de 6 meses-, de ahí que se aconseje iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez que se ha llegado al diagnóstico de la enfermedad, aunque solo haya habido un brote clínicamente relevante.