

Guía oficial de práctica clínica en
esclerosis múltiple

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de
NEUROLOGÍA 2014

2



Patrocinado por:



Guía oficial de práctica clínica en
esclerosis múltiple

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2014

Alfredo Rodríguez de Antigüedad
Presidente de la SEN

EDITORES

Ester Moral Torres

Coordinadora del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la SEN

Mar Mendibe Bilbao

Secretaria del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la SEN

Celia Oreja Guevara

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Óscar Fernández Fernández

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Xavier Montalbán Gairin

Vicepresidente 2.º y Responsable del Área de Relaciones Institucionales

Alfredo Rodríguez de Antigüedad
Presidente de la SEN



Conflicto de intereses

La elaboración de estas guías de práctica clínica ha contado con la financiación, para su edición y distribución, de las empresas farmacéuticas Biogen idec, Genzyme y Novartis, que no han influido en su elaboración y contenido.

Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: LUZÁN 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Coordinación editorial: Qurtuba editores S. L.

Título original: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia
© 2014, Sociedad Española de Neurología
ISBN obra completa: 978-84-7989-750-5.
ISBN Módulo 2: 978-84-7989-825-0. Depósito legal: M-25550-2014

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

PRÓLOGO

No hace tantos años, la Asociación local de Esclerosis Múltiple propuso mi nombre para que se me otorgara el Blusón de Elx, merecimiento que se daba aquellos que habían trabajado por los ciudadanos; según ellos, yo lo había hecho tratando a los pacientes con esclerosis múltiple (EM) en el Hospital General Universitario de Alicante. El blusón es el traje tradicional de los labradores, parecido al que llevan los peregrinos en la Romería de la Santa Faz y en otras tantas actividades populares que hay en el campo valenciano. Al recibirlo en un acto público, además de agradecerlo por el honor que se me hacía, hablé a los asistentes de lo necesario que es el apoyo de todos para los pacientes con EM y para sus familias, y les recordé que en el transcurso de su larga enfermedad no están solos, pues tienen el apoyo de sus familiares, de sus médicos y enfermeros, de otros profesionales sanitarios y también de la administración. Aquel día insistí en que es importante que tengan esta convicción.

Sigo pensando que el principal mensaje que hemos de dar a nuestros pacientes es que estamos con ellos por encima de todo; cada uno con la perspectiva de nuestras profesiones o situaciones personales. En 1983, cuando di mi primera charla a pacientes con EM, en la sede de la AEDEM que había entonces en Barcelona, ellos sufrían una enfermedad sin tratamiento; aquellos que asistíamos a nuestros pacientes solo podíamos incitarles a luchar contra la incertidumbre diagnóstica, y, sobre todo, procurábamos que su vida fuera lo mejor posible con medios prácticamente inexistentes. Hoy, la EM es una enfermedad con tratamiento efectivo, que influye en el pronóstico y, por suerte, con una supervivencia que se acerca mucho a la esperanza de vida; no obstante, el periodo de enfermedad hace que debamos ser, si cabe, todavía más cercanos a los pacientes y hacer las cosas pensando en que su vida debe ser lo más parecida a la de cualquier ciudadano.

La Guía oficial de práctica clínica de Esclerosis Múltiple de la Sociedad Española de Neurología, desarrollada por el Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes, que me ha complacido mucho leer en estos días, es un ejemplo más de que los neurólogos estamos al lado de nuestros pacientes. Porque no solo es necesario decidir la práctica que debe realizarse en cada uno de los enfermos, sino que también debe hacerse de la mejor forma posible en cada uno ellos.

La neurología española tiene grandes profesionales dedicados a la EM. Mucho hemos cambiado desde que, con el Prof. José Manuel Martínez-Lage, propuse a la junta directiva de la Sociedad Española de Neurología la aprobación de un Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple, hace casi veinticinco años, que más tarde cambió el nombre por el de Enfermedades Desmielinizantes. Algunos de los neurólogos que apoyaron la iniciativa en aquellos momentos son hoy líderes en el conocimiento

de la enfermedad y han encabezado esta guía con otros que han desarrollado una progresión espectacular, como demuestra su presencia en los foros científicos internacionales y en las publicaciones de impacto. A pesar del liderazgo científico conseguido, el Grupo de Estudio de la SEN sigue estando y estará siempre al lado de los pacientes porque esta actitud forma parte de la esencia de la neurología española, porque los ensayos clínicos, los congresos, las apariciones en prensa son importantes, pero nada en comparación con el día a día junto a los pacientes, escuchándolos, informándoles y realizando la mejor práctica clínica, que es el objetivo de la guía.

Con la nueva Guía Oficial, se dispone de una herramienta para los próximos cuatro años, tal como establece el área científica de la SEN, con el fin de seguir progresando en la mejor atención, lo cual ha supuesto el debate experto necesario para establecer las pautas precisas que se requieran en cada momento. Todos los neurólogos españoles que atienden a nuestros pacientes tienen el resultado de un trabajo importante, técnico y científico a su disposición, elaborado en los diversos apartados tradicionales de la medicina, la clínica, el diagnóstico y la terapéutica, y al cual se añaden dos elementos esenciales, los sociales y los médico-legales, con la clara intención, a mi juicio, de mostrar que no es solo importante la enfermedad, sino el enfermo y todo aquello que le afecta.

Concluyo con mi felicitación al trabajo de todos, al liderazgo de la SEN en la atención de la EM a través del Grupo de Estudio y en especial a la Coordinadora del Grupo, la Dra. Ester Moral; también a todos y cada uno de los que han contribuido a esta obra, como los editores Mar Mendibe, Celia Oreja, Óscar Fernández, Xavier Montalbán, Alfredo Rodríguez-Antigüedad y la citada Ester Moral, a los autores, así como a Luzán y a las empresas que han colaborado. Como dije en la ciudad de Elx hace años, el enfermo con EM puede tener la seguridad que no está solo en su día a día con su enfermedad y esta guía, producto del esfuerzo de muchos neurólogos expertos, es una muestra más de ello, porque no representa un trabajo terminado, sino un objetivo vivo, orientado a la atención de los enfermos.

En Alicante, en julio del 2014.

Prof. Jordi Matías-Guiu

Catedrático de Neurología de la Universidad Complutense de Madrid
Ex presidente de la SEN y actualmente Vicepresidente
Presidente de la Comisión Nacional de Neurología
Coordinador Científico de la Estrategia Nacional
de enfermedades neurodegenerativas y neuroinmunes
(Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad)

AUTORES

José Carlos Álvarez-Cermeño

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Rafael Arroyo González

Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Madrid

Ventura Casanova Estruch

Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Valencia

Manuel Comabella López

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Juan Antonio García Merino

Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda

Miguel Ángel Hernández Pérez

Hospital Universitario Nuestra Señora de la
Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Guillermo Izquierdo Ayuso

Hospital Universitario Virgen de la Macarena.
Sevilla

Sergio Martínez Yélamos

Hospital Universitari de Bellvitge. Hospitalet
de Llobregat

Jordi Matías Guiu-Guía

Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Madrid

José Meca Lallana

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Murcia

Ester Moral Torres

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi.
Sant Joan Despí

Delicias Muñoz García

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Vigo

Javier Olascoaga Urtaza

Hospital Donostia. San Sebastián

Celia Oreja Guevara

Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Madrid

José María Prieto González

Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela. Santiago de Compostela

Lluís Ramió Torrentà

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta.
Girona

Jordi Río Izquierdo

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Álex Rovira Cañellas

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Albert Saiz Hinarejos

Hospital Clínic. Barcelona

Jaume Sastre Garriga

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Mar Tintoré Subirana

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Luisa María Villar Guimerans


Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Pablo Villoslada Díaz

Hospital Clínic. Barcelona

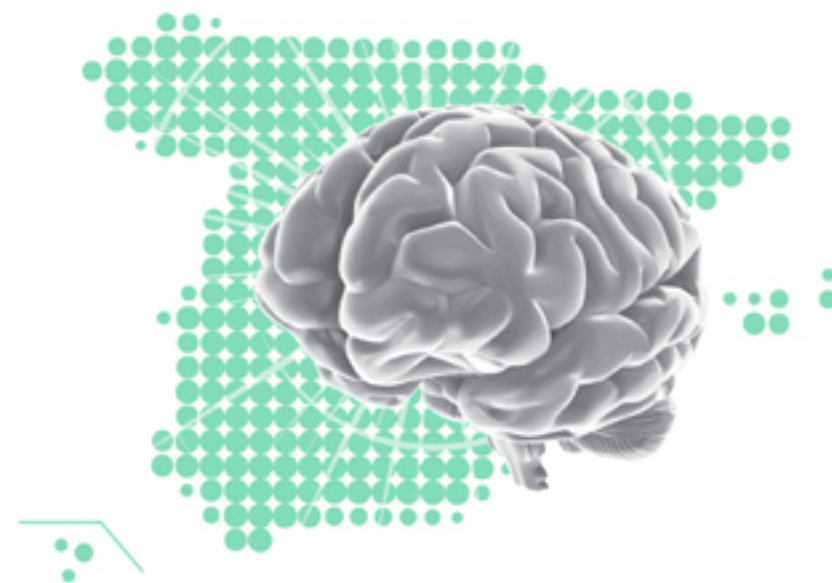
PRÓLOGO	3
AUTORES	5
1. CLÍNICA Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	9
Coordinador: A. Rodríguez de Antigüedad	
1.1. Manifestaciones clínicas	11
J. M. Prieto González, D. Muñoz García	
1.2. Historia natural de la esclerosis múltiple y formas atípicas	17
S. Martínez Yélamos, R. Arroyo González	
Bibliografía	26
2. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	29
Coordinadora: C. Oreja Guevara	
2.1. Estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple.	
Generalidades	31
C. Oreja Guevara, G. Izquierdo Ayuso	
2.2. Estudio del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple.	
Bandas oligoclonales	35
L ^a . M ^a . Villar Guimerans, J. C. Álvarez-Cermeño	
2.3. Resonancia magnética en la esclerosis múltiple	37
Á. Rovira Cañellas, M. Tintoré Subirana	
Bibliografía	54
3. PRONÓSTICO Y BIOMARCADORES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	57
Coordinador: X. Montalbán Gairin	
3.1. Factores pronóstico	59
M. Comabella López, J. Río Izquierdo	
3.2. Marcadores de imagen	64
V. Casanova Estruch, P. Villoslada Díaz	
Bibliografía	69
4. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	73
Coordinador: Ó. Fernández Fernández	
4.1. Tratamiento de los brotes y recaídas	75
X. Olascoaga Urtaza	
4.2. Tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad	77
J. A. García Merino, A. Saiz Hinajeros	
4.3. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple	87
M. Á. Hernández Pérez	

4.4. Otros tratamientos	92
J. Sastre Garriga, J. E. Meca Lallana	
Bibliografía	96
5. MISCELÁNEA	101
Coordinador: M. Mendibe Bilbao	
5.1. Problemas médico-sociales relacionados con la esclerosis múltiple	103
E. Moral Torres	
5.2. Aspectos médico-legales de la esclerosis múltiple	110
L. Ramió Torrentà	
Bibliografía	114



CLÍNICA Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

COORDINADOR
Alfredo Rodríguez de Antigüedad



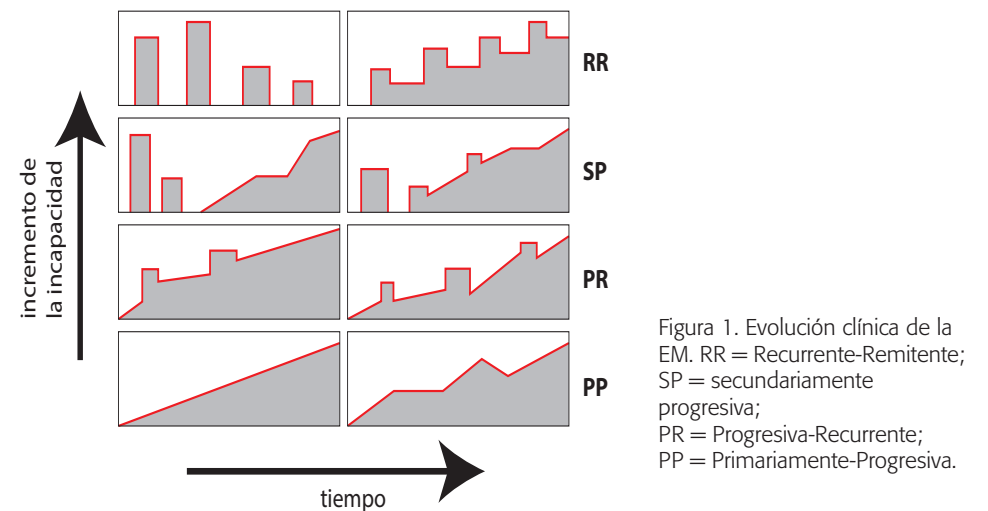
1.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

José María Prieto González
Delicias Muñoz García

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC). Una de sus características es la heterogeneidad que presenta en la mayoría de sus aspectos conocidos: clínicos, radiológicos, respuesta a los tratamientos, etc.

Cualquier síntoma atribuible a una lesión del SNC puede verse en la EM, aunque como se detalla más adelante, algunos síntomas y síndromes son más frecuentes. La evolución clínica de la EM es igualmente diversa, pero la inmensa mayoría de los pacientes pueden ser catalogados en una de las categorías definidas por Lublin y col. (fig. 1).



El pronóstico de la EM es igualmente variable en términos individuales; aunque un pequeño porcentaje de pacientes tienen una evolución benigna, se puede afirmar que la EM es una enfermedad grave en términos de reducción de la esperanza de vida y discapacidad.



En este apartado de la Guía se describen la presentación clínica e historia natural de la EM. El conocimiento de ambos aspectos de la enfermedad es crucial para su adecuado diagnóstico y la gestión del binomio riesgo/beneficio inherente a cualquier decisión terapéutica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La primera descripción de la EM fue realizada por Jean Marie Charcot a mediados del siglo XIX. La diversidad de síntomas y formas evolutivas reflejan tanto la multiplicidad de las lesiones en diferentes localizaciones de la sustancia blanca y gris del SNC, como los diversos mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos implicados.

Evolución clínica

La evolución clínica de la EM puede categorizarse de acuerdo a la clasificación de Lublin y col (fig. 1)¹. La evolución inicial más frecuente es la Recurrente-Remitente (EM-RR) (~85 % de los pacientes). La evolución Primariamente-Progresiva (EM-PP) ocurre en alrededor del 10 % de los enfermos, y la evolución Progresiva-Recurrente (EM-PR) es muy infrecuente pero de pronóstico grave.

Al cabo de unos 15 años o más, los pacientes con una EM-RR suelen presentar una evolución secundariamente progresiva (EM-SP), que se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes sobreimpuestos.

En este capítulo se describen las manifestaciones clínicas² que son características de cada una de estas formas evolutivas.

Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EM-RR)

Los pacientes con EM-RR tienen brotes intercalados con periodos de remisión; los brotes pueden resolverse con o sin secuelas.

La edad media de comienzo de los síntomas es alrededor de los 28 años y la relación mujer/hombre es aproximadamente 3/1.

Se define "brote" como la aparición de una nueva manifestación neurológica de al menos 24 horas de duración, atribuible a la aparición de una o más nuevas lesiones desmielinizantes-inflamatorias en el SNC. Cuando aparecen nuevos síntomas neurológicos en los siguientes 30 días se considera que forman parte de la misma recaída. Los brotes pueden ser unifocales (síntomas atribuibles a una única nueva lesión) o multifocales, y mono o multisintomáticos, en función de que las nuevas lesiones provoquen uno o más síntomas.

En su mayoría, las manifestaciones clínicas de los brotes son deficitarias y se instauran habitualmente de manera subaguda, en horas o días; van seguidas de un periodo de estabilización muy variable, habitualmente de unos 7-15 días, y posteriormente empiezan una fase de mejoría que puede llegar a ser total o parcial.

La semiología de la EM es muy amplia ya que puede provocar prácticamente cualquier síntoma neurológico atribuible a una lesión del SNC. En la tabla I se detallan las frecuencias de los síntomas iniciales más habituales en la EM-RR. Sin embargo, cualquier síntoma neurológico no es sugestivo de EM, como la cefalea intensa, pérdida visual progresiva bilateral, crisis convulsivas, debilidad muscular con amiotrofia, parestesias en "guante y calcetines", hemianopsia homónima o disfasia.

Tabla I. Frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad

Síntomas iniciales EM	% de los pacientes
Visuales	50-53
Motores	40-45
Sensitivos	40-43
Cerebelosos	20-25
Esfinterianos	10-13
Cognitivos	5

Manifestaciones oculares

► **Neuritis óptica (NO).** Es uno de los síntomas más frecuentes de la EM, especialmente en su fase inicial. Es muy inhabitual que afecte a ambos ojos en un mismo brote. Se caracteriza por pérdida de agudeza visual de instauración subaguda, que el paciente suele describir como "visión borrosa" o "ver a través de la niebla" o más raramente por pérdida completa de visión; se acompaña de dolor ocular que aumenta con la movilización del ojo.

En la exploración se encuentra un déficit campimétrico central o cecocentral; el fondo de ojo puede ser normal o puede verse un edema de papila (papilitis) cuando la placa desmielinizante está cercana a esta. En fases más tardías la lesión residual del nervio óptico se puede manifestar como una palidez de la papila. Es infrecuente que el defecto visual secundario a la EM llegue a incapacitar de forma muy importante a ningún paciente, incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad.

► **Trastornos oculomotores.** Se manifiestan clínicamente como diplopía y oscilopsia y son debidos a lesiones en el tronco del encéfalo. En la exploración es posible apreciar diferentes combinaciones de paresia de los pares III, IV y VI y



nistagmo, pero a veces son asintomáticas. La oftalmoplejia internuclear anterior es muy característica de la EM y consiste en una parálisis del ojo aductor con conservación de la convergencia y un nistagmo del ojo abductor.

Síntomas motores

La debilidad y/o espasticidad por afectación a cualquier nivel de la vía piramidal es casi constante en la EM avanzada. La debilidad es la causa más frecuente de discapacidad de la EM. La espasticidad puede provocar espasmos dolorosos y fijación (anquilosis) en flexión de las extremidades. Son mucho menos frecuentes los fenómenos paroxísticos (espasmos tónicos) y aún infrecuentes los síntomas extrapiramidales. Es habitual encontrar en la exploración signos piramidales (signo de Babinski, hiperreflexia...) en pacientes que no presentan debilidad.

Síntomas sensitivos

El síntoma más habitual son las parestesias y/o hipoestesia de la sensibilidad profunda y/o superficial con una distribución atribuible habitualmente a una topografía medular. La afectación de la sensibilidad profunda, con defectos de la sensibilidad vibratoria posicional y artrocinética, es la más frecuente.

Síntomas del tronco cerebral

La neuralgia del trigémino es un síntoma muy sugestivo de EM en pacientes jóvenes. Menos frecuentes son la hipostesia hemifacial, paresia facial, espasmo hemifacial, mioquimias faciales, y los episodios de vértigo asociados o no a tinnitus e hipoacusia. Son síntomas raros el hipo y los vómitos. La disfagia suele presentarse tardíamente, en ocasiones formando parte de un síndrome pseudobulbar.

Síntomas cerebelosos

La manifestación más habitual es la inestabilidad con ataxia de la marcha y disartria. En casos más evolucionados puede existir hipofonía, palabra escandida y temblor intencional, atribuido a lesiones de la vía eferente principal del cerebelo. Los síntomas cerebelosos pueden llegar a ser muy invalidantes y carecen de tratamiento sintomático satisfactorio.

Síntomas esfinterianos

Los trastornos de la micción se presentan en la mayoría de los pacientes en algún momento de la evolución de la EM, y son más frecuentes en las mujeres. Por orden de frecuencia son: urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, incontinencia; y retención episódica de la orina. Además cualquiera de estas alteraciones

suele asociarse a un residuo postmiccional en la vejiga que facilita las infecciones urinarias de repetición, sobre todo en las mujeres. El estreñimiento es habitual cuando hay una limitación de la movilidad, pero la incontinencia o urgencia fecal no son frecuentes.

Las alteraciones esfinterianas suelen estar asociadas con trastornos de la esfera sexual con disminución de la libido, impotencia, dificultad para la eyaculación o anorgasmia.

Síntomas cognitivos

Una demencia evidente es infrecuente, salvo en fases avanzadas de la enfermedad, y es de tipo subcortical. Sin embargo, en una valoración cognitiva detallada se pueden encontrar fallos desde el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son trastornos de la atención, dismnesia y lentitud en el procesamiento mental con dificultad para el razonamiento abstracto.

Otros síntomas

- ▶ La **depresión** es muy frecuente y puede ser reactiva o consecuencia directa de la propia enfermedad. Otras manifestaciones psiquiátricas como las alteraciones de la personalidad y trastornos psicóticos son poco habituales.
- ▶ La **fatiga** está presente en un 65-70 % de los pacientes y se describe como una sensación de cansancio físico y mental no relacionada con la intensidad de la actividad desarrollada. Este síntoma es difícil de objetivar y cuantificar; y, sin embargo, para algunos pacientes es muy invalidante.
- ▶ Los **síntomas paroxísticos** tienen duración muy corta y habitualmente pueden presentarse tras estímulos sensitivos o motores. Los más frecuentes son el signo de Lhermitte y la neuralgia del trigémino; menos frecuentes son la ataxia-disartria paroxística, diplopía, prurito, discinesias y los espasmos tónicos.

Esclerosis Múltiple Primariamente-Progresiva (EM-PP)

La EM-PP se presenta en el 10-20 % de los pacientes. Suele debutar clínicamente en pacientes mayores de 40 años y afecta a ambos sexos por igual. Los síntomas neurológicos tienen una instauración insidiosa y un curso lentamente progresivo durante más de un año³.

El síntoma de presentación más frecuente es una paraparesia espástica progresiva (47 %) y en menos ocasiones un síndrome cerebeloso o de tronco cerebral (24 %); son más raras las formas sensitivas (15 %) o la NO (5 %). El pronóstico es grave: el tiempo hasta alcanzar una EDSS de 3, 6 y 8 es de 1,4 años, 4,5 años y 24,1 años respectivamente



Esclerosis Múltiple Progresiva-Remitente (EM-PR)

La EM-PR es una forma infrecuente y grave de inicio de la enfermedad que presentan aproximadamente el 2 % de los pacientes, y en la que, desde el inicio, el deterioro neurológico es progresivo, con numerosos brotes intercalados.

1.2. HISTORIA NATURAL DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y FORMAS ATÍPICAS

Sergio Martínez Yélamos
Rafael Arroyo González

INTRODUCCIÓN

La evolución de la EM es variable, y en la actualidad no se puede predecir para un paciente concreto cuál será su evolución en cuanto a brotes, incremento de la discapacidad o cambio a una EM-SP. No obstante, es posible una visión probabilística de la fenomenología de la enfermedad, a pesar de que existen limitaciones metodológicas para ello. La mayor parte de nuestros conocimientos derivan del estudio de series de casos de registros hospitalarios de base poblacional. Pero estas cohortes suelen tener un sesgo de selección por su naturaleza hospitalaria y raramente el seguimiento es lo suficientemente prolongado como para describir la evolución de la enfermedad a largo plazo. El brazo placebo de los ensayos clínicos aporta una información muy detallada de la evolución de la EM, pero presenta dos importantes inconvenientes: los pacientes están muy seleccionados en base a ciertas características clínicas y/o radiológicas, y el periodo de seguimiento es muy breve; por todo ello no representan al conjunto de la población de pacientes con EM ni dan información válida sobre la evolución a largo plazo de la discapacidad (tabla II).

Tabla II. Evolución de la EM. Características de la información aportada en estudios de historia natural y ensayos clínicos

Ensayos clínicos	Historia Natural
Sensibilidad al cambio	Significación clínica
Seguimiento corto	Seguimiento largo
Muestra homogénea	Población no seleccionada
Control de sesgos	Sesgos no controlados
Financiación privada	Escasa financiación
Control "drop-outs"	Autoselección de la cohorte
Más fiabilidad	Más validez
Basados en prevalencia	Basados en incidencia



Lo anteriormente expuesto explica la gran variabilidad de los datos obtenidos de las diferentes fuentes en lo que respecta a la evolución de la enfermedad. Esto supone una limitación para aplicar niveles de evidencia y, por lo tanto, grado de recomendación, a los hallazgos que a continuación se describen.

EVOLUCIÓN DE LA EM RECURRENTE

Brotos

Tasa de brotes

En general, se estima que la tasa anualizada de brotes es de aproximadamente 0,5 brotes/año. En este punto las diferentes series también describen cifras dispares que oscilan entre los 1,1 brotes/año⁴ y los 0,32 brotes/año⁵ en estudios de base poblacional. En una revisión de los grupos placebo de los ensayos clínicos randomizados se estima una tasa de ataque de 1,002⁶.

Según datos de la serie canadiense de Vancouver, las mujeres presentarían una tasa de recaídas un 14 % inferior a la de los pacientes varones⁷. También se ha detectado que la tasa de brotes tiende a disminuir a lo largo de la evolución de la enfermedad. Asimismo, parece establecido que la tasa de recaídas es menor en aquellos pacientes con una edad de inicio más tardía^{6,7}.

Primer intervalo interbrotes

El tiempo entre el primer y el segundo brote se estima como promedio en unos tres años en series de casos. En la serie de Lyon, el 55 % de los pacientes con un primer brote habían presentado un segundo episodio antes de los dos años de evolución⁸. En los grupos placebo de ensayos clínicos de pacientes con un primer brote de EM, la proporción de enfermos que han padecido un segundo brote tras dos años de seguimiento es del 38-45 %⁹.

Impacto de los brotes en la discapacidad

Menos del 1 % de los brotes dan lugar a una discapacidad residual severa (EDSS ≥ 6)¹⁰. Sin embargo alrededor del 30 % de los brotes provocan un aumento clínicamente significativo de la discapacidad residual (Incremento de un punto o más en la escala EDSS)^{11,12}.

Respecto al impacto de los brotes en la discapacidad residual a largo plazo, los datos obtenidos de series de casos son aparentemente dispares. Así, mientras en la serie de London (Ontario) se encontró una correlación estadísticamente significativa entre

el número de brotes en los dos primeros años o la duración del primer intervalo interbrote y el tiempo hasta alcanzar una discapacidad importante (EDSS 6, 8 y 10)¹³, la serie de Vancouver muestra que el impacto sobre la discapacidad residual a largo plazo de los brotes acontecidos durante los primeros cinco años de la enfermedad es mínimo¹⁴. El impacto de los brotes tardíos (después de los 2-5 años tras el inicio de la enfermedad) sobre la discapacidad residual a largo plazo también parece poco relevante^{13,14}. El impacto de los brotes sobre la discapacidad residual es mayor en pacientes jóvenes¹⁴.

En las formas progresivas de la enfermedad los brotes parecen tener poca influencia sobre la evolución de la discapacidad¹⁵.

La persistencia de discapacidad residual tras el primer brote se ha correlacionado de forma casi unánime con la aparición precoz de discapacidad residual y con la evolución precoz a EM-SP¹⁶.

EVOLUCIÓN A EM SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA

El 50 % de los pacientes que inician una EM-RR habrán desarrollado una EM-SP tras 20 años de evolución de la enfermedad^{16,17}. Parece que la evolución a una fase secundaria progresiva es más rápida en aquellos pacientes que inician su enfermedad a una edad más avanzada. La recuperación con secuelas tras el primer brote de la enfermedad también se ha asociado a un desarrollo más precoz de la fase progresiva^{18,19}.

EVOLUCIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Discapacidad moderada (EDSS 3-4)

La mediana actuarial hasta alcanzar una discapacidad moderada (EDSS 3-4) se ha estimado en series de casos entre 7 y 14 años tras el inicio de la enfermedad. En las series más antiguas parece que existe una tendencia a describir una aparición más rápida de discapacidad residual.

El promedio de edad a la que se alcanza una discapacidad moderada (EDSS 4) es de unos 44 años²⁰.

Discapacidad severa (EDSS 6)

La mediana actuarial hasta alcanzar una discapacidad severa (EDSS 6) se ha estimado en series de casos entre 15 y 32 años^{8,21}. En las series más recientes parece que existe una tendencia a describir una aparición más lenta de discapacidad residual (tabla III).

**Tabla III. Mediana de tiempo estimada por Kaplan-Meier hasta EDSS 6 desde el inicio de la enfermedad en diferentes series**

Autor (año)	Tiempo hasta EDSS 6 (años)
Weinshenker, 1989. Población total	14,97
Weinshenker, 1989. Vistos desde el inicio	9,42
Weinshenker, 1996	20 aprox.
Kantarci, 1998	18 aprox.
Moreau, 1992	29,9
Baix Llobregat, 2000. Población total	27,5
Baix Llobregat, 2000. Vistos desde el inicio	16,2
Confavreux, 2000	20,1
Chapman, 2001	22
Confavreux, 2002 (EMRR)	23,1
Pittock, 2004	28,6
Tremlett, 2006	27,9
Debouverie, 2008	23,3

El promedio de edad a la que se alcanza una discapacidad severa (EDSS 6) es de unos 55-60 años^{20,21}. Los pacientes con una edad de inicio menor tardan más tiempo desde el inicio de la enfermedad en alcanzar una discapacidad residual moderada-severa, por lo que se ha dicho que los pacientes con inicio joven presentaban un mejor pronóstico. No obstante, los pacientes con una edad de inicio menor también alcanzan grados de discapacidad residual moderada-severa a una edad menor^{20,21}.

Se ha estimado en series de los años 90 que el 50 % de los pacientes con EM-PP habían alcanzado el EDSS 6 a los 7-8 años del inicio de la enfermedad. En una serie más reciente la mediana de tiempo hasta alcanzar el EDSS 6 fue de 14,0 años, con una edad media de 58,6 años^{14,22}.

SUPERVIVENCIA

La mediana de supervivencia estimada para los pacientes diagnosticados de EM es de unos 30 años tras el inicio de la enfermedad, lo que representa una reducción de la esperanza de vida de unos 10 años respecto a la población general. Los pacientes que inician su enfermedad a una edad mayor presentan, lógicamente, una supervivencia menor. El inicio en forma PP se ha asociado a una supervivencia menor, y el inicio en forma de NO se ha asociado a una supervivencia mayor. La mayor parte de los fallecimientos se deben a causas relacionadas con la EM.

En un estudio danés²³ se ha calculado una ratio de mortalidad estandarizada de 2,89 (los pacientes con EM tendrían una mortalidad casi tres veces superior a la población general). La esperanza de vida en mujeres con EM es mayor que en varones con EM.

FACTORES CLÍNICOS DE INTERÉS PRONÓSTICO

La EM es una enfermedad extraordinariamente variable en relación al pronóstico individual a corto y largo plazo. El rápido crecimiento del arsenal terapéutico contra la EM incrementa la importancia que tendría poder conocer el pronóstico individual de cada paciente al inicio de la enfermedad. Lo ideal sería disponer de una batería de marcadores genéticos, clínicos, radiológicos y biológicos (LCR, etc.) que nos permitiese establecer al comienzo de la EM una indicación terapéutica personalizada en función del pronóstico.

Todavía estamos lejos de este objetivo, pero se conocen algunas variables clínicas que al inicio de la EM se asocian a un mejor o peor pronóstico cuando se aplican a un número grande de pacientes, aunque todavía no sirven para establecer un pronóstico individualizado en un paciente concreto (tabla IV).

- ▶ **Sexo:** en la mayoría de las series de pacientes las mujeres tienen un mejor pronóstico a largo plazo en términos de discapacidad¹⁶.
- ▶ **Edad de inicio:** la EM infanto-juvenil suele tener un perfil menos agresivo y tarda más años en provocar una discapacidad importante. Sin embargo, a largo plazo, la EM infanto-juvenil tiene un peor pronóstico dado que muchos de estos pacientes alcanzan una EDSS 6 ó una EM-SP a una edad más temprana que los pacientes con EM-RR de inicio más tardío¹³.
- ▶ **Forma clínica:** la EM-PP, como se ha comentado previamente, provoca una discapacidad más rápidamente que la EM-RR^{16,24,25}.
- ▶ **Síntoma de inicio:** los pacientes que debutan con síntomas sensitivos o una NO tienen mejor pronóstico que los que presentan como síntomas de inicio alteraciones motoras, cerebelosas y esfinterianas. Un inicio con síntomas polirregionales se asocia a una peor evolución en términos de discapacidad.
- ▶ **Pronóstico temprano de la EM^{16,24-26}:** algunas características de la evolución inicial de la EM se asocian a un peor pronóstico a largo plazo:
 - Secuelas neurológicas después del primer brote.
 - El intervalo de tiempo breve entre el 1º-2º brote o un número elevado de brotes en los 2 o 5 primeros años.
 - Rapidez en alcanzar una EDSS 3 o 4.

**Tabla IV. Factores clínicos pronósticos de la EM**

	Marcadores clínicos de Buen Pronóstico	Marcadores clínicos de Mal Pronóstico
Sexo	Mujer	Varón
Edad de inicio*	Edad de inicio más joven	Edad de inicio más tardío
Forma clínica	Recurrente-Remitente	Primaria-Progresiva
Síntomas de inicio	Sensitivo, neuritis óptica Unirregional	Piramidal, cerebeloso Polirregional
Signos tras el primer brote	No secuelas tras 1.er brote	Secuelas tras 1.er brote
Número de brotes	Escaso número de brotes en los primeros 2 años	Elevado número de brotes en los primeros 2 años

*La edad de inicio temprana suele marcar mejor pronóstico inicial; sin embargo, a largo plazo, hace que muchos pacientes alcancen una EDSS 6 o una EM-SP con menor edad

OTRAS FORMAS CLÍNICAS Y ATÍPICAS DE LA EM

EM infanto-juvenil

El 3-5 % de los pacientes con EM tienen el primer síntoma antes de los 16 años de edad (EM juvenil) y menos del 1 % por debajo de 10 años (EM infantil).

La EM infanto-juvenil tiene peculiaridades con respecto a la de comienzo en la edad adulta en cuanto a sus características clínicas, radiológicas, evolutivas y de respuesta al tratamiento²⁷ (tabla V).

Tabla V. Características de la EM infanto-juvenil

3-5 % de pacientes de EM inician < 16 años (juvenil) , menos de 1% < 10 años (infantil)
Mayor tasa de brotes y más actividad en resonancia magnética (más inflamación)
Hasta 1/3 de pacientes tienen alteraciones cognitivas leves-moderada en edad escolar
Dificultad añadida en el diagnóstico diferencial con la EMDA
Buena respuesta a tratamiento con corticoides en los brotes y a los inmunomoduladores
Necesidad y dificultad en la realización de ensayos clínicos multicéntricos

La evolución inicial es RR y es excepcional la EM-PP. Suele presentarse con una elevada actividad inflamatoria, con una mayor tasa anual de brotes y un mayor número

de lesiones inflamatorias activas (Gd+) en la IRM, comparado con la EM de inicio en la edad adulta.

Hasta en una tercera parte de niños se pueden objetivar alteraciones cognitivas leves, pero que pueden ser trascendentes en su desarrollo escolar.

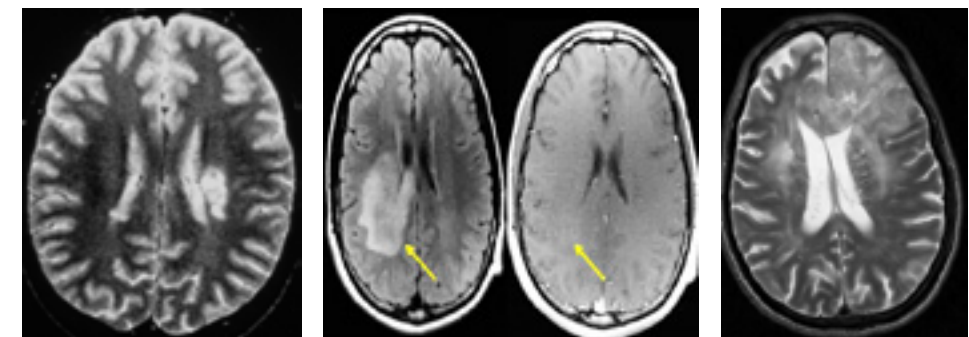
El diagnóstico, sobre todo de la EM infantil, es más complejo que en los adultos; y en ocasiones es difícil descartar una encefalomielitis diseminada aguda, que algunas veces puede ser recurrente o multifásica²⁸.

El pronóstico a corto plazo es favorable dado que los niños suelen recuperarse de los brotes con pocas secuelas y responden bien al tratamiento con esteroides IV. Los pacientes con EM infanto-juvenil tardan más tiempo que los adultos en alcanzar una discapacidad (alcanzar EDSS 6 ó llegar a una EM-SP), sin embargo, lo hacen a una edad más temprana; por lo que puede considerarse que su pronóstico funcional es peor que el de los adultos.

Los pacientes con EM infanto-juvenil responden de igual manera que los adultos al tratamiento con interferon beta y acetato de glatiramero. Se deben utilizar de forma temprana una vez realizado el diagnóstico. Existe menos experiencia con tratamientos como natalizumab y aún menos con fingolimod. La edad de estos pacientes hace que estos fármacos se deban considerar de una forma algo diferente, teniendo en cuenta el crecimiento del niño, fertilidad y seguridad y tolerabilidad a largo plazo²⁹.

Formas atípicas de EM

Las llamadas forma atípicas de EM son enfermedades muy poco frecuentes, que afectan sobre todo a niños y adultos jóvenes, con una presentación clínica, radiológica y anatomía patológica características^{27,30} (fig. 2).



Enfermedad de Baló.

Enfermedad de Schilder.

Enfermedad de Marbug.

Figura 2. Variantes y formas atípicas de la EM.



Esclerosis concéntrica de Baló

Es una variante rara de la EM que afecta a niños y adultos jóvenes. Su presentación clínica es aguda y grave. El dato radiológico característico en resonancia cerebral (IMR) es la presencia de grandes anillos concéntricos, con alternancia de bandas hiper e hipointensas, descritas como en “bulbo de cebolla”, que reflejan la existencia intercalada de anillos de desmielinización y sustancia blanca normal.

Enfermedad de Schilder (“esclerosis difusa mielinoclástica”)

Es una afectación aguda desmielinizante infrecuente que afecta a niños. Se presenta con una clínica aguda y su pronóstico a largo plazo es variable.

Desde el punto de vista radiológico se observan grandes placas periventriculares, con frecuencia bilaterales, donde la desmielinización es muy intensa. El diagnóstico diferencial se suele plantear en base a los hallazgos radiológicos con las leucodistrofias.

Enfermedad de Marbug

Es una variante muy rara de EM que afecta a adultos jóvenes. Su presentación clínica es aguda y su curso clínico rápidamente progresivo, y en ocasiones mortal.

Desde el punto de vista patológico se objetivan múltiples placas de desmielinización aguda en encéfalo de gran tamaño y con un intenso daño axonal.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

La neuromielitis óptica (NMO) es una infrecuente enfermedad desmielinizante y autoinmune del SNC que se caracteriza por episodios recurrentes de neuritis óptica y mielitis transversa extensa. La sintomatología clínica, los datos de IRM, y sobre todo el descubrimiento de su patogenia mediada por anticuerpos en suero contra la acuoprina-4, definen a la NMO una enfermedad diferente a la EM.

La NMO suele ser una enfermedad poco frecuente, de mayor prevalencia en países asiáticos que europeos, que afecta a mujeres en un 85 % de los casos³¹.

Desde el punto de vista diagnóstico debemos demostrar³²:

- ▶ Dos criterios absolutos: neuritis óptica (habitualmente severa y bilateral) y mielitis transversa.
- ▶ Al menos dos de los siguientes tres criterios:
 - Una lesión en resonancia medular de tres o más segmentos espinales.

- Una resonancia cerebral normal o anormal pero sin cumplir criterios de McDonald de EM.
- Anticuerpo antiacuoprina-4 en suero.

Desde el punto de vista clínico la NO suele ser más severa, a veces bilateral o con afectación secuencial del segundo ojo. La mielitis acostumbra a ser transversa, con paraparesia y/o cuadriparesia severa, simétrica, con nivel sensitivo y afectación esfinteriana. El cuadro clínico suele ser recurrente y es importante reconocer los primeros síntomas para tratar de prevenir futuras recaídas.

Puede haber otros datos clínicos en el 15 % de los casos como encefalopatía, alteraciones cognitivas o disfunción hipotalámica.

La especificidad de los anticuerpos antiacuoprina 4 se considera entre un 85-99 % y la sensibilidad es variable dependiendo la sintomatología del paciente. En un síndrome neurológico completo de neuritis óptica y mielitis transversa extensa con las imágenes radiológicas características, los anticuerpos antiacuoprina 4 presentan una sensibilidad en torno al 58-76 %, siendo mucho más baja en síndromes clínicos parciales o incompletos³².

La NMO tiene mal pronóstico, con secuelas graves en el nervio óptico y medula. Por ello, se deben emplear tratamientos de forma rápida tanto para el brote como sobre todo para evitar nuevas recaídas de la enfermedad.

Un brote agudo de NMO se trata de forma urgente con corticoides intravenosos a dosis altas y si fracasan con plasmaféresis.

Para prevenir las recaídas se emplean tratamientos crónicos con corticoides orales e inmunosupresores como la azatioprina, rituximab, micofenolato mofetilo, mitoxantrona, o plasmaféresis intermitentes^{31,32}.



Bibliografía

1. Lublin, F D. MD; Reingold, Stephen C. PhD for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
2. Compston A, McDonald I, Noseworthy J et al. The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2006.
3. Thompson AJ, Montalbán X, Barkhof F et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831-5.
4. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis: First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 248-266.
5. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001; 7:59-65.
6. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1414-1421.
7. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, et al. Relapses in multiple sclerosis are age-and-time dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1368-1375.
8. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126: 770-782.
9. Goodin DS, Bates D. Treatment of early multiple sclerosis: the value of treatment initiation after a first clinical episode. *Mult Scler* 2009; 15: 1175-1182.
10. Bejaoui H, Rolak LA. What is the risk of permanent disability from a multiple sclerosis relapse? *Neurology* 2010; 74: 900-902.
11. Hirst C, Ingram G, Pearson O. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 280-287.
12. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528-32.
13. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010; 133: 1914-1929.
14. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009; 73: 1616-1623.
15. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *NEJM* 2000; 343: 1430-1438.
16. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 2004-2015.
17. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 260-274.
18. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calo A, De Robertis F, Serio P, Livrea P. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 300-306.
19. Runmarker B, Anderson C, Odén A, Andersen O. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol* 1994; 241: 597-604.
20. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595-605.
21. Tremlett H, Paty D, Devonshire V, et al. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-177.
22. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1996-2002.
23. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 844-850.
24. Mowry E. Natural history of multiple sclerosis: Early prognostic factors. *Neurol Clin* 29 (2011): 279-292.
25. Renoux Ch. Natural history of multiple sclerosis: Long-term prognostic factors. *Neurol Clin* 29 (2011): 293-308.
26. Leray E, Yaouanq J, LePage E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133 (pt 7): 1900-1913.
27. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, et al. Clinical features of children and adolescent with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S37-S45.
28. Krupp L, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S7-S12.
29. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18 (1): 116-127.
30. Simon J H, Kleinschmidt-DeMaters B K. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimag Clin N Am* 2008; 18: 703-716.
31. Papadopoulou M, Verkman A S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11: 535-544.
32. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1019-1032.

DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2

COORDINADORA
Celia Oreja Guevara



2.1. ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. GENERALIDADES

Celia Oreja Guevara
Guillermo Izquierdo

INTRODUCCIÓN

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un fluido corporal que puede dar mucha información para el diagnóstico y pronóstico de muchas enfermedades neurológicas, entre ellas la EM. Sin embargo, el LCR no es tan fácil de obtener como otros fluidos corporales ni puede conseguirse tantas veces como uno desee, por lo que resulta importante que, cuando se realice la punción lumbar, se haga en las condiciones adecuadas (p. ej., no durante tratamiento con corticoides intravenosos) y se obtengan por lo menos 3 ml, e idealmente hasta 15 ml, para poder realizar todas las pruebas necesarias para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial¹.

El LCR se debe almacenar y transportar de una forma adecuada. Los tubos deben ser de propileno para evitar que se peguen las proteínas a las paredes.

Cuando el LCR está almacenado a temperatura ambiente más de dos horas los granulocitos empiezan a desaparecer, aunque los linfocitos son más estables. Además de obtener LCR, hay que obtener sangre de forma paralela para poder determinar los índices de albúmina, inmunoglobulinas y la comparación de glucosa, lactato y bandas oligoclonales en sangre y LCR¹.

El estudio del LCR es útil para el diagnóstico y el pronóstico de la EM. Aunque el LCR no está incluido en los criterios de McDonald de 2010 para las formas remitentes-recurrentes, es muy útil cuando la presentación clínica es atípica o las lesiones de RM son inespecíficas. También puede servir como marcador pronóstico.

ESTUDIO DEL LCR PARA EL DIAGNÓSTICO

Inspección ocular del LCR

El LCR debe ser transparente e incoloro y de presión normal en la EM.



Si es turbio y rosado, es porque hay más de 1000 eritrocitos por microlitro y probablemente la punción haya sido traumática; para ello hay que observar si el color cambia en los tubos que se han llenado posteriormente.

Recuento celular

En pacientes con EM lo habitual es encontrar hasta 5 células/mm³, aunque en un 60 % de los pacientes de EM pueden estar elevadas entre 5 y 50 por mm³.

En casos aislados pueden contarse entre 50 y 100 por mm³ como, por ejemplo, en la EM infantil y juvenil², de todas formas un recuento superior a 50 células debe hacer sospechar otras patologías.

Citología

Las células que se encuentran habitualmente en la EM son linfocitos T CD4+ y un 10 % de linfocitos activados y células plasmáticas. El porcentaje de linfocitos B es superior en los pacientes con EM que en los sujetos con otras patologías no inflamatorias³. En un 10-15 % de los pacientes con EM la citología es normal.

Proteínas

Las proteínas pueden tener un nivel normal o estar ligeramente elevadas (< 50 mg/dl). Se debe determinar también el cociente de albúmina. Como la albúmina se sintetiza exclusivamente en el hígado, toda la que encontramos en el LCR proviene del suero, manteniéndose dentro de ciertos niveles cuando la barrera hemato-encefálica (BHE) funciona correctamente. Por ello, el cociente de albúmina:

$$(\text{albúmina LCR} / \text{albúmina suero}) \times 10^{-3} \text{ es } \leq 5 \text{ en la normalidad}$$

En la EM el cociente de albúmina solo se altera en el 20 % de los pacientes², lo que indica que la barrera hematoencefálica está alterada.

Síntesis intratecal de IgG

Examen fundamental en pacientes de EM.

Puede calcularse de forma cuantitativa o cualitativa: Índice de IgG y Bandas oligoclonales de IgG (se trata más tarde).

Serologías para el diagnóstico diferencial⁴

De forma individualizada, si la clínica lo requiere, se realizará la analítica para descartar otras enfermedades inflamatorias o infecciosas del SNC que pudieran dar una clínica

similar a la EM. Las más frecuentemente realizadas son las serologías de VIH, *Borrelia burgdorferi* y sífilis, aunque pueden ser necesarias otras de manera menos frecuente.

ESTUDIOS DEL LCR PARA EL PRONÓSTICO (NO RUTINARIO)

Bandas oligoclonales de IgG

Su presencia predice con alta sensibilidad y especificidad la *conversión* de los síndromes neurológicos aislados en EM⁵.

Bandas oligoclonales de IgM

Predicen la aparición de brotes y peor evolución en la EM y la mayor probabilidad de conversión de los síndromes neurológicos aislados a EM, sobre todo si presentan especificidad frente a los lípidos³.

ÍNDICE DE IgG

Es la forma más sencilla de demostrar cuantitativamente el aumento de la síntesis intratecal⁶.

En condiciones normales, la práctica totalidad de la IgG del LCR proviene del suero y está en relación 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 patología. En sujetos normales, si relacionamos dicho cociente con el de albúmina, que, como hemos señalado, refleja la función de la BHE, obtendríamos unos valores normales⁴. El aumento de éste índice refleja el aumento de IgG en el LCR por síntesis intratecal, teniendo en cuenta la posible cantidad de IgG que podría pasar por daño de la BHE.

La inclusión de los valores de albúmina e IgG de la sangre supuso el mayor avance del concepto de la secreción intratecal y estableció el índice de Tibbling/Link (TL)⁷, que a pesar de ser el más antiguo de todos, es aún el más comúnmente utilizado, por su sencillez, aceptable sensibilidad y especificidad.

El cálculo del índice de IgG de Tibbling se realiza de la manera siguiente:

$$(\text{IgG del LCR} / \text{IgG del suero}) / (\text{albúmina del LCR} / \text{albúmina suero}) \text{ será } < 0,70.$$

Valores superiores indicarán síntesis intratecal de IgG, dato típico de la EM⁶.



El índice de IgG casi nunca está elevado en pacientes con bandas oligoclonales de IgG negativas¹⁰.

El índice de TL es semicuantitativo, y carece de unidades, por lo que no describe de forma realmente medible la producción de IgG. Por este motivo, varios autores han buscado formulas realmente capaces de cuantificar la producción de IgG. Las más conocidas son las fórmulas de Tourtello⁸ y Reiber⁹. Las ecuaciones de ambos autores son las que mejor discriminan entre la IgG sintetizada intratecalmente y el trasudado.

La utilidad de la secreción intratecal de IgG para el diagnóstico de la EM es ampliamente reconocida y su sensibilidad es de alrededor del 67 %.

La secreción intratecal puede ser un marcador de actividad de la enfermedad y así lo han demostrado distintos estudios, sobre todo para predecir un mayor riesgo de acumular discapacidad y de pasar a formas secundarias progresivas.

La presencia de un índice de Tibbling-Link elevado, por encima de 0,7 supone un aumento del riesgo de pasar a forma secundariamente progresiva de la enfermedad.

OTROS BIOMARCADORES EN EL LCR^{10,11}

- ▶ **Neurofilamentos:** son las principales proteínas del citoesqueleto axonal.
- ▶ **Proteína 14-3.3:** su presencia en LCR puede predecir nuevos brotes en los síndromes neurológicos aislados^{6,12}.
- ▶ **Proteína tau.**
- ▶ **Proteína S100 B:** aumenta en los brotes.
- ▶ **GFAP:** aumentan en la EM.
- ▶ **Moléculas de adhesión:** sVCAM-1, sICAM-1, PECAM-1.

2.2. ESTUDIO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. BANDAS OLIGOCLONALES

Luisa María Villar Guimerans
José Carlos Álvarez-Cermeño

BANDAS OLIGOCLONALES DE IgG EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En personas sanas hay una reducida cantidad de IgG en el sistema nervioso central. La mayor parte de dicha proteína en el LCR es policlonal, sin bandas identificables tras su separación por isoelectroenfoque (IEF), y proviene del suero por gradiente de concentración.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes de EM muestran síntesis intratecal de IgG, realizada por un número reducido de clones de linfocitos B activados y células plasmáticas. Al estudiar las proteínas del LCR por IEF e inmunodetección, las moléculas de IgG se separan nítidamente en bandas oligoclonales fácilmente diferenciables del patrón policlonal. El hallazgo de al menos dos bandas de IgG en el LCR, no presentes en suero, es el método más sensible y específico para demostrar la síntesis intratecal de IgG¹³. Esto demuestra que la patología subyacente del paciente es inflamatoria¹⁴.

A pesar de no ser específicas de la EM, estas bandas contribuyen a asegurar el diagnóstico de la enfermedad. La mejor manera de estudiar su presencia es mediante isoelectroenfoque e inmunodetección¹⁵. Los resultados mejoran aún más si se utilizan métodos de alta sensibilidad para la detección¹⁵.

Cuando se estudia la presencia de bandas oligoclonales de IgG (BOCG) se pueden encontrar cuatro patrones principales¹⁵:

1. **Patrón policlonal:** ausencia de bandas en LCR y suero. Se encuentra generalmente en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades neurológicas no inflamatorias.
2. **Patrón en espejo:** idénticas bandas en LCR y suero. Se asocia con activación inmunológica sistémica¹⁶.
3. **Patrón "más que":** idénticas bandas en LCR y suero con ≥ 2 bandas adicionales en el LCR. Indica síntesis intratecal de IgG.
4. **Patrón positivo:** dos o más bandas de IgG en LCR, sin bandas en suero. Muestran la existencia de síntesis intratecal de IgG. Es el patrón que aparece más frecuentemente en la EM.



Papel diagnóstico de las BOCG

Además de mostrar la naturaleza inflamatoria de la enfermedad¹⁴, el estudio de las bandas oligoclonales de IgG es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de la EM con otras enfermedades inflamatorias del SNC. Estas enfermedades frecuentemente muestran un patrón en espejo¹⁵, como sucede con la encefalomiелitis aguda diseminada¹⁷.

Más de un 90 % de los pacientes con EM presentan BOCG. Así, en la clínica diaria, el estudio de las BOCG es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la enfermedad. Esto es particularmente importante en pacientes con edad (niños o mayores) o clínica no usual (crisis comiciales, disquinesias etc.), en los que el diagnóstico diferencial clínico es más complejo que en la población de adultos jóvenes o con sintomatología habitual.

Por otro lado, el análisis de las BOCG es fundamental en pacientes con sospecha de EM y patologías concomitantes que puedan dar imágenes en resonancia craneal, y que pudieran confundir el diagnóstico. Así puede suceder con la migraña o enfermedad isquémica de pequeño vaso. Dichas enfermedades no muestran BOCG, dato importantísimo en su evaluación. La presencia de BOCG es tan característica de la EM que su ausencia debe hacer reconsiderar el diagnóstico de la enfermedad¹⁸.

Papel pronóstico de las BOCG

Las BOCG predicen con alta sensibilidad y especificidad el desarrollo de EM en los síndromes desmielinizantes aislados (SDA)⁵ y mejoran la predicción del riesgo de los datos de resonancia¹⁹. Así, se ha comprobado que más de un 95% de los pacientes con un SDA que tienen BOCG desarrollan EM tras un seguimiento de 6 años. Es decir, tienen un altísimo valor predictivo positivo.

BANDAS OLIGOCLONALES DE IgM

Aproximadamente un 30-40 % de los pacientes con EM presenta bandas oligoclonales de IgM (BOCM). Son pacientes con mayor riesgo de brotes y de desarrollo de discapacidad^{20,21}. Esto es particularmente evidente en aquéllos en los que las BOCM van dirigidas contra los lípidos²².

Recientemente se ha comprobado que dichos anticuerpos se fijan junto con el complemento a los axones y oligodendrocitos en las lesiones de la EM. Esto explica su relación con la discapacidad permanente de los enfermos, debida al daño axonal²³.

Se ha comprobado, asimismo, que los pacientes con BOCM tienen más riesgo de respuesta subóptima al interferón²⁴, lo cual puede ayudar en la elección del tratamiento.

2.3. RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Álex Rovira Cañellas
Mar Tintoré Subirana

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con esclerosis múltiple (EM).

Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas, como con el grado de discapacidad futura²⁵. Además, contribuye de forma relevante a una mejor comprensión de su historia natural y a la valoración de la eficacia de nuevos tratamientos²⁶.

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LAS LESIONES DESMIELINIZANTES

Las placas de EM se muestran hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2, con independencia de su substrato patológico o fase evolutiva. Esta hiperintensidad, traduce un aumento en la concentración tisular de agua libre, pero no refleja la composición de la placa ni su contribución de edema, desmielinización, inflamación, lesión axonal, gliosis o remielinización.

Típicamente, las lesiones son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm), si bien en ocasiones alcanzan un tamaño mayor debido a la confluencia lesional o a la existencia de lesiones pseudotumorales.

Las lesiones muestran, generalmente, una morfología nodular; sin embargo, en la mayoría de pacientes con EM clínicamente definida, existe al menos una placa de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales (dedos de Dawson).



Los dedos de Dawson pueden verse en la figura siguiente (fig. 1).

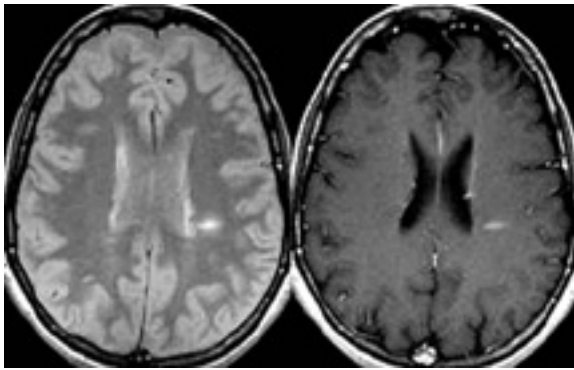


Figura 1. RM cerebral. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda), y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en un paciente con un síndrome neurológico aislado. Obsérvese la típica lesión desmielinizante de morfología ovoidea con su eje mayor perpendicular al eje antero-posterior del cráneo, que además se realza con el gadolinio.

Las lesiones tienen predisposición a situarse en determinadas zonas anatómicas, como la sustancia blanca periventricular (sobre todo la posterior), el cuerpo caloso, la sustancia blanca yuxtacortical y el parénquima infratentorial.

Las lesiones en el cuerpo caloso, hallazgo infrecuente en procesos diferentes a la EM, se sitúan preferentemente en su superficie subependimaria (margen inferior) o en su periferia dispuestas de forma radial.

Esta afección del cuerpo caloso se considera un marcador sensible y específico de EM y se identifica mejor con secuencias FLAIR obtenidas en el plano sagital (fig. 2), por lo que resulta aconsejable utilizar esta técnica en el diagnóstico inicial de la enfermedad.

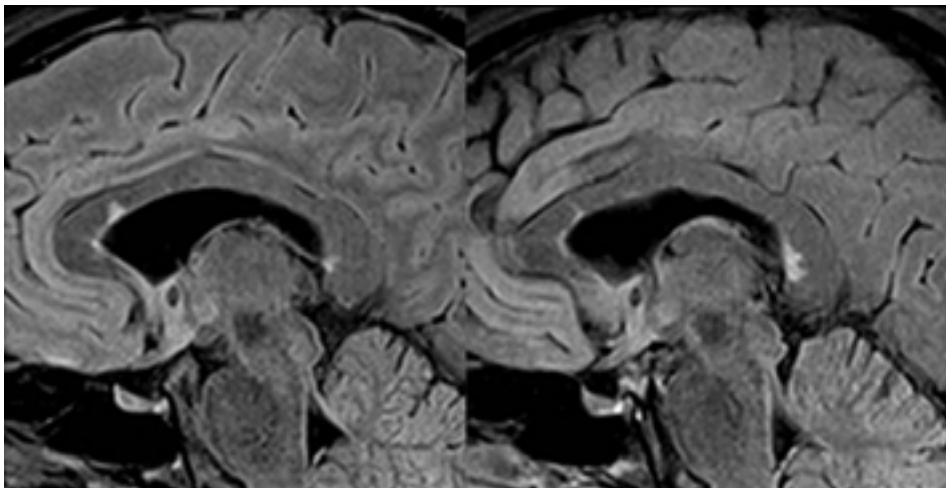


Figura 2. RM cerebral. Secuencia *fast*-FLAIR en el plano sagital en paciente con un primer episodio clínico sugestivo de tener un origen desmielinizante. Se observan lesiones focales hiperintensas en la superficie subependimaria del cuerpo caloso.

Las lesiones corticales se describen con frecuencia en los estudios neuropatológicos, pero son difíciles de detectar con RM debido a su pequeño tamaño y a la dificultad que existe en diferenciarlas del líquido cefalorraquídeo de los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral. Secuencias como las de doble inversión-recuperación (DIR) o de inversión-recuperación sensibles a la fase (PSIR) incrementan la sensibilidad en la detección de lesiones intracorticales^{27,28}.

Más fáciles de identificar mediante RM son las lesiones yuxtacorticales que se detectan en la mayoría de pacientes con EM clínicamente definida, especialmente cuando se utilizan secuencias T2-FLAIR (fig. 3).

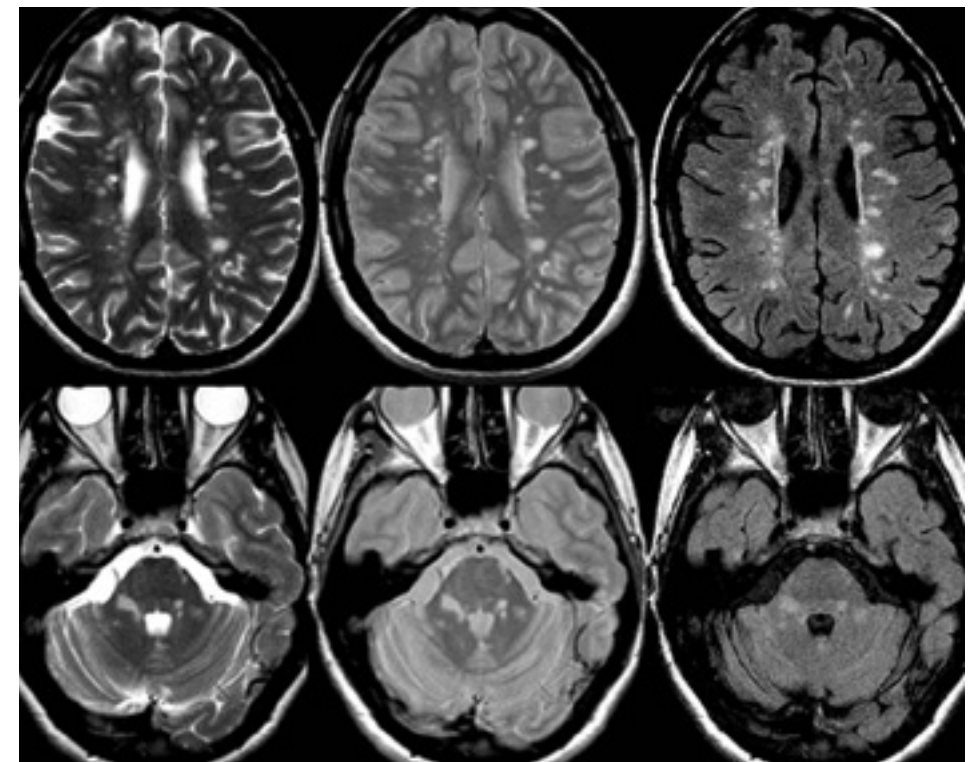


Figura 3. RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), densidad protónica (centro) y *fast*-FLAIR (derecha) en el plano transversal en un paciente con EM clínicamente definida. Se observan múltiples y pequeñas lesiones desmielinizantes supratentoriales y en la fosa posterior. La secuencia *fast*-FLAIR muestra las lesiones supratentoriales de forma ligeramente más evidente que las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica, pero es claramente inferior en la detección de las lesiones infratentoriales, que afectan predominantemente las superficies cisternales de la protuberancia y la región adyacente al IV ventrículo.

La detección de lesiones en el parénquima infratentorial contribuye de forma significativa al incremento de la especificidad diagnóstica de la RM en la EM. Estas lesiones



afectan de forma preferencial las superficies cisternales de la protuberancia, los pedúnculos cerebelosos medios y el suelo del IV ventrículo.

Las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica son más sensibles que las secuencias T2-FLAIR en la detección de estas lesiones (fig. 4).

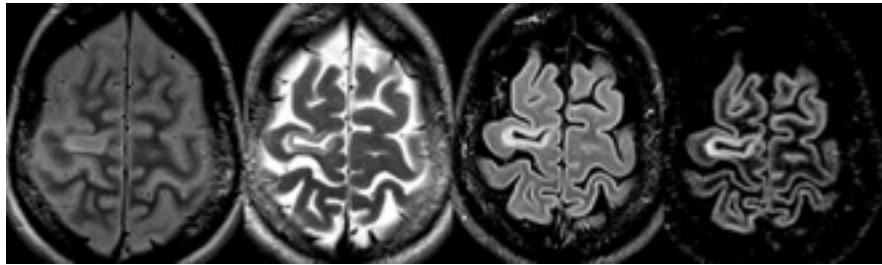


Figura 4. RM cerebral en un paciente con EM clínicamente definida. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda), T2 (centro izquierda), *fast*-FLAIR (centro derecha) y DIR (derecha) en el plano transversal. Se observa una lesión yuxtacortical frontal derecha. La lesión se objetiva mejor en las secuencia *fast*-FLAIR y DIR.

Agujeros negros

Entre el 10-20 % de las lesiones visibles en densidad protónica/T2 se identifican en las secuencias ponderadas en T1, en forma de hiposeñal, con relación a la sustancia blanca de apariencia normal. Esta hiposeñal probablemente refleja un substrato patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica. En las primeras refleja la presencia de edema y grados variables de desmielinización, y su hiposeñal puede desaparecer o, al menos, reducirse en intensidad y tamaño de forma progresiva a medida que se resuelve el proceso inflamatorio y se produce remielinización. En las placas crónicas, la hiposeñal es persistente y refleja la presencia de destrucción tisular irreversible²⁹. Por tanto, esta hiposeñal crónica diferencia entre aquellas lesiones desmielinizantes que histopatológicamente tienen escasa destrucción tisular, las cuales se muestran isointensas con la sustancia blanca normal, de las que tienen un alto grado de destrucción tisular y de disminución en la densidad axonal (fig. 5).

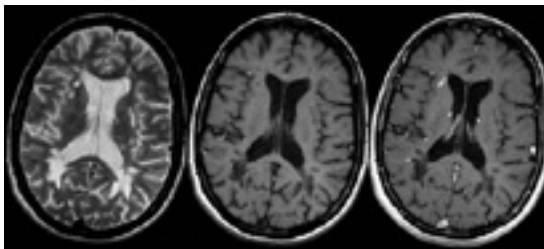


Figura 5. RM cerebral. Secuencias ponderadas en T2 (izquierda), T1 (centro) y T1 con contraste (derecha) en el plano transversal en paciente con EM secundaria progresiva. Obsérvese como muchas de las lesiones visibles en las secuencias T2 son hipointensas en las secuencias T1, sin mostrar realce tras la administración de contraste (agujeros negros irreversibles).

Esta especificidad se pierde, sin embargo, si las secuencias T1 se obtienen con técnica de eco de gradiente o de inversión recuperación en lugar de la técnica habitual de eco de espín, ya que en las primeras prácticamente todas las lesiones visibles en T2 se muestran hipointensas. Por el contrario cuando las secuencias se obtienen con técnica de eco de espín pero en campos altos (3T) la sensibilidad disminuye debido al menor contraste de las secuencias ponderadas en T1 obtenido en relación con los campos de 1,5T.

Lesiones activas en secuencias T1 con gadolinio

La utilización de secuencias ponderadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético (compuestos que contienen gadolinio) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria, a partir del realce (hiperseñal) que muestran.

Este realce, que parece ser un hecho constante en las lesiones desmielinizantes durante su fase inicial de desarrollo (al menos en las formas recurrentes de la enfermedad), es reversible con una duración media de tres semanas³⁰ y puede adoptar diferentes formas (nodular, anillo completo, anillo incompleto) (fig. 6).

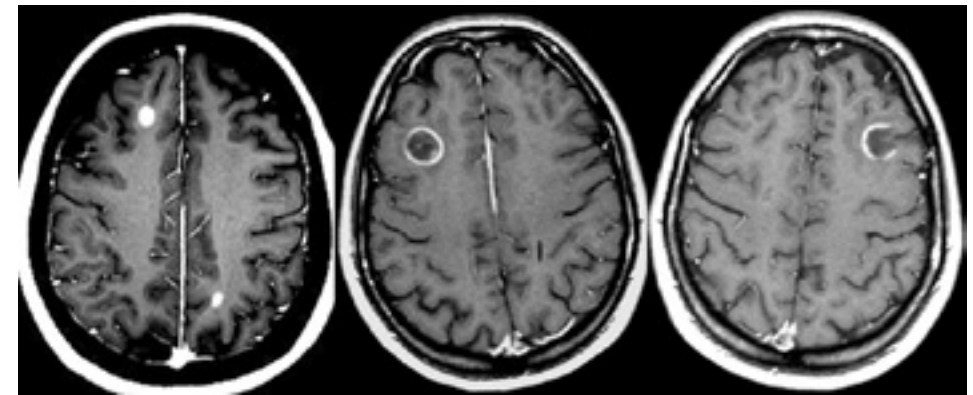


Figura 6. RM cerebral (secuencias ponderadas en T1 tras la administración de contraste) en tres pacientes diferentes que muestran lesiones con actividad inflamatoria. Nótese los diferentes tipos de realce: nodular (izquierda), en anillo (centro), y en anillo incompleto (derecha). Este último patrón de realce es muy característico de las lesiones inflamatorio-desmielinizantes.

Un realce en anillo incompleto es un signo muy específico de lesiones desmielinizantes, de gran ayuda para diferenciar lesiones desmielinizantes pseudotumorales de lesiones tumorales o infecciosas. Los segmentos de la periferia de la lesión en los que no hay realce coinciden con el margen de la lesión que contacta con la sustancia gris, donde hay menor grado de reacción inflamatoria, y por lo tanto, de realce.



La administración de corticoides suprime rápidamente el realce de las lesiones desmielinizantes agudas, si bien puede producirse un efecto rebote de la actividad tras la supresión de este tratamiento.

Atrofia cerebral

Está bien demostrado que los pacientes con EM desarrollan, de forma progresiva, atrofia cerebral³¹. Los mecanismos por los que se produce esta atrofia progresiva no se conocen completamente, si bien parece claro que se produce por una pérdida axonal y mielínica.

La pérdida de volumen cerebral, que es aproximadamente cuatro veces mayor en pacientes con EM que en la población normal, se produce, principalmente, a expensas de la sustancia gris, incluso en las fases iniciales de la enfermedad.

En comparación con el análisis volumétrico global cerebral o selectivo de la sustancia blanca, el análisis volumétrico selectivo de la sustancia gris se correlaciona mejor con el grado de discapacidad y la presencia de alteraciones neurocognitivas en pacientes con EM³².

Afectación medular

La presencia de lesiones en la médula espinal en pacientes con EM clínicamente definida es de aproximadamente el 90 %. Esta prevalencia es mucho menor en las fases iniciales de la enfermedad, especialmente en aquellas que no se inician con un síndrome medular.

Sin embargo, aun en estos pacientes, la RM detecta lesiones subclínicas en la médula espinal en el 30-40 % de los casos³³. Por el contrario, en las formas progresivas, especialmente las secundarias progresivas, las lesiones medulares se detectan prácticamente en la totalidad de los pacientes. En las formas primarias progresivas, las lesiones medulares son, generalmente, muy extensas en comparación con las que afectan al parénquima cerebral.

Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, y se localizan tanto en su región central como anterior y posterior, si bien tienen una predisposición a situarse periféricamente y a afectar a los cordones posteriores.

Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales en su extensión cráneo-caudal ni más del 50 % del área transversal, y la mayoría de ellas se localizan a nivel cervical o dorsal superior.

La combinación de secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica es la estrategia más sensible para la detección de las lesiones medulares (fig. 7).



Figura 7. RM medular. Secuencias ponderadas en densidad protónica (izquierda) y T2 (derecha) obtenidas en el plano sagital en un paciente con EM clínicamente definida, que muestran pequeñas lesiones desmielinizantes medulares. Las secuencias en densidad protónica son muy sensibles en la detección de las lesiones, al mostrarse hiperintensas en relación con el tejido medular normal y al líquido cefalorraquídeo. Las secuencias T2 facilitan su localización en el seno de la médula espinal.

Si bien algunos estudios han mostrado una mayor sensibilidad de las secuencias STIR en la detección de lesiones medulares, estas secuencias inducen con frecuencia artefactos que son causa de falsos positivos, por lo que no se recomienda su uso de forma aislada. Estas placas medulares no tienen características expansivas, con excepción de algunas placas agudas, las cuales se realzan con el gadolinio para indicar actividad inflamatoria. En estos casos pueden plantear un problema de diagnóstico diferencial con lesiones tumorales.

RM EN EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Brote inicial y formas remitentes-recurrentes

Una RM cerebral debe obtenerse en todo paciente con un cuadro clínico sugestivo de corresponder a un primer brote de origen desmielinizante (CIS). El objeto de este estudio inicial es identificar la existencia de lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central y definir sus características (topográficas, morfológicas y numéricas), así como descartar lesiones de origen no desmielinizante causales del cuadro clínico. Cuando la RM cerebral muestre lesiones de características desmielinizantes en las secuencias ponderadas en T2, se recomienda realizar secuencias T1 tras la administración de contraste para demostrar diseminación en tiempo según criterios de McDonald 2010.

Recientemente se ha descrito un efecto adverso grave al uso de contrastes que contienen gadolinio, la fibrosis sistémica nefrogénica que se produce en pacientes



con insuficiencia renal crónica avanzada o con fallo renal agudo. Con el objetivo de eliminar el riesgo de desarrollar una fibrosis sistémica nefrogénica deben seguirse, entre otras, las recomendaciones establecidas por la European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu>).

A pesar de que la RM orbitaria tiene una elevada sensibilidad en detectar la afección del nervio óptico en la fase aguda de una neuritis óptica, esta exploración no se considera necesaria para confirmar este diagnóstico, a menos que existan hallazgos clínicos atípicos, en cuyo caso la RM tiene como objeto descartar procesos causales de origen no desmielinizante³⁴.

En pacientes en el que el cuadro clínico se inicia con un síndrome medular, debe realizarse, además del estudio de RM cerebral, una RM medular con el objeto de confirmar la lesión desmielinizante sintomática y sobre todo descartar lesiones causales de otro origen.

La RM medular, (especialmente del segmento cervical) también está indicada cuando los hallazgos de la RM cerebral no sean concluyentes, ya que la presencia de lesiones desmielinizantes medulares subclínicas apoya el diagnóstico de EM³⁵.

Un listado de las principales indicaciones de la RM medular en pacientes con el diagnóstico posible o definitivo de EM se incluye en la tabla I.

Tabla I. Indicaciones de RM medular

Situación	Objetivo
Síndrome neurológico aislado con síntomas medulares o con hallazgos no concluyentes en el estudio cerebral	Aumentar especificidad y sensibilidad Descartar otros procesos Detectar lesiones subclínicas
Estudio cerebral normal y elevada sospecha clínica	Aumentar sensibilidad Detectar lesiones desmielinizantes adicionales
Hallazgos inespecíficos de la RM cerebral p. ej., patología vascular	Aumentar especificidad Determinar presencia o ausencia de lesiones subclínicas medulares
Hallazgos clínicos medulares atípicos en EM establecida	Descartar patología concomitante
EM primaria progresiva (diagnóstico inicial)	Aumentar sensibilidad y especificidad Descartar otros procesos

La presencia y topografía de lesiones con características desmielinizantes cerebrales y/o medulares no solo permite establecer un diagnóstico precoz de la EM en pacientes que han presentado un CIS, sino que también ofrece información pronóstica, ya que estas características se han asociado con el desarrollo de discapacidad a medio/largo plazo. Asimismo, se ha observado como variaciones en el número y volumen de las lesiones durante los primeros años tras el inicio de un CIS también tiene valor en la predicción de la discapacidad futura^{25,36}.

RM en formas primarias progresivas de EM

Es indispensable practicar un estudio de RM cerebral y medular en todo paciente diagnosticado clínicamente de EM primaria progresiva (EM-PP), en caso de que no se le hubieran realizado en un momento relativamente próximo al establecimiento de este diagnóstico.

El objetivo de estos estudios es excluir procesos que pudieran ser causa de un cuadro de discapacidad progresiva (tumor intrarraquídeo, fístula dural espinal, etc.) y confirmar la presencia de lesiones desmielinizantes, cuya presencia y número se incluyen dentro de los criterios diagnósticos de esta forma clínica de EM.

RECOMENDACIONES TÉCNICAS PARA LA ADQUISICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE RM EN EM

Los protocolos recomendados para los estudios cerebrales y medulares en el diagnóstico inicial y de seguimiento varían en función de las marcas y campos de los equipos de RM. A modo aproximativo las tablas II y III recogen las secuencias y parámetros técnicos más aconsejables en equipos de 1,5 T, que son los más utilizados en la práctica clínica habitual.



Tabla II. Técnica RM para estudios cerebrales

PARÁMETROS	Densidad protónica	T2	3D T1	T1	FLAIR	T1 gadolinio
Tipo de secuencia	SE o <i>fast</i> SE	SE o <i>fast</i> SE	SPGR, MPRAGE, TFE	SE	<i>Fast</i> -FLAIR	SE
TR (ms)	2.800-4.000	2.800-4.000	Variable en función del equipo	450-650	8.000-1.2000	450-650
TE (ms)	14-20	80-120	Variable en función del equipo	< 25	80-120	< 25
TI (ms)	-	-	Variable en función del equipo	-	2.200-2.800	-
Orientación	Oblicua transversal	Oblicua transversal	Sagital o coronal o transversal	Oblicua transversal	Sagital/oblicua transversal	Oblicua transversal
Número de cortes	24-44	24-44	140-160	24-44	24-44	24-44
Adquisiciones	2	2	1-2	1-2	2	2
Grosor (mm)	3-5 mm	3-5 mm	1-1,5 mm	3-5 mm	3-5 mm	3-5 mm
Separación entre cortes (mm)	0	0	0	0	0	0
Compensación de flujo	Opcional	Opcional	-	No	Sí	Sí
Gadolinio	Puede obtenerse tras la administración de gadolinio	Puede obtenerse tras la administración de gadolinio			Puede obtenerse tras la administración de gadolinio	(0.2 cc/kg) Adq: 5-20 min. tras inyección de gadolinio
Indicación	Siempre	Siempre	Opcional Si se pretende realizar análisis volumétrico cerebral	Siempre en el diagnóstico inicial, opcional en el seguimiento	Siempre en el diagnóstico inicial, opcional en el seguimiento	Siempre

Resolución en plano = 1 x 1 mm

Orientación oblicua transversal: paralela a la línea subcallosa

Tabla III. Técnica RM para estudios medulares

PARÁMETROS	Densidad protónica	T2	T1	T2 (axial cervical)	T2 (axial dorsal)	T1 gadolinio
Tipo de secuencia	SE o <i>fast</i> SE	SE o <i>fast</i> SE	SE	EG/ <i>fast</i> SE	<i>Fast</i> SE	SE
TR (ms)	2.800-4.000	2.800-4.000	450-650	700-900/2.800-4.000	2.800-4.000	450-650
TE (ms)	14-20	80-120	< 25	20-30/80-120	80-120	< 25
Orientación	Sagital	Sagital	Sagital	Transversal	Transversal	Sagital/Transversal
Número de cortes	11	11	11	variable	variable	variable
Adquisiciones	2-4	2-4	2	2	2	2
Grosor (mm)	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm	3 mm
Separación entre cortes (mm)	0	0	0	variable	variable	0/variable
Gadolinio						(0.2 cc/kg) Adq: 5-20 min. tras inyección
Indicación	Siempre	Siempre	Opcional	Opcional Confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Confirmar lesiones identificadas en el plano sagital o sobre segmentos medulares con alta sospecha clínica	Opcional Si se pretende identificar actividad inflamatoria

Resolución en plano = 1 x 1 mm

Las secuencias en plano sagital deben abarcar idealmente toda la extensión medular. De forma adicional pueden realizarse secuencias con campos de visión reducidos para estudios de segmentos medulares con alta sospecha clínica de lesión o para confirmar lesiones no bien definidas en las imágenes holomedulares. Si el estudio medular se realiza tras un estudio cerebral en el que se ha administrado contraste, deben obtenerse las secuencias T1 con contraste antes de las secuencias T2 de doble eco. No es necesario obtener en esta situación secuencias antes de la administración de contraste.

Las secuencias ponderadas en T2 y densidad protónica pueden adquirirse de forma sincrónica (doble eco) o independiente.



RM EN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE McDONALD 2010

En el año 2011 se publicó la nueva versión de los criterios diagnósticos de McDonald (McDonald 2010) que tuvo en cuenta nuevas evidencias publicadas en los últimos años y que simplificaban los criterios de McDonald 2005 preservando su especificidad y mejorando su sensibilidad¹⁴. Las principales modificaciones en esta nueva versión de los criterios de McDonald son:

- ▶ Simplificación de los criterios de diseminación en tiempo (DIT) y diseminación en espacio (DIS), tanto en las formas recurrentes como en las primarias progresivas.
- ▶ Posibilidad de establecer el diagnóstico de EM con una única RM obtenida en cualquier momento tras el inicio de los síntomas.
- ▶ Mención especial para la aplicación de los criterios en poblaciones pediátrica, asiática y latinoamericana, enfatizando el diagnóstico diferencial con la encefalitis diseminada aguda (EDA) en el primer caso y con la neuromielitis óptica (NMO) en los dos últimos.

Si bien esta última actualización de los criterios diagnósticos no ha estado exenta de cierta controversia, especialmente por la escasa relevancia que le dan al análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), la evolución de los criterios diagnósticos en EM parece encaminada a simplificar su comprensión y su uso en la práctica clínica, de manera que sea posible realizar un diagnóstico cada vez más temprano, antes de que se presente el segundo episodio clínico, lo cual a su vez favorece el inicio de los tratamientos modificadores de la enfermedad.

Los siguientes criterios diagnósticos deben aplicarse únicamente cuando las lesiones identificadas en la RM tengan características desmielinizantes propias de la EM.

Criterios diagnósticos en las formas remitentes-recurrentes (tabla IV)

Tabla IV. Criterios diagnósticos por RM para apoyo al diagnóstico de formas recurrentes de esclerosis múltiple (McDonald 2010)

Diseminación en espacio*	Diseminación en tiempo
Presencia de ≥ 1 lesión en secuencias T2 en ≥ 2 de las siguientes áreas: <ul style="list-style-type: none"> • yuxtacortical • periventricular • infratentorial • médula espinal 	A/ Presencia de una nueva lesión en T2 en una RM de seguimiento (en comparación con una RM obtenida en cualquier momento después del inicio de los síntomas) B/ Presencia simultánea de lesiones asintomáticas con y sin realce con gadolinio en una RM obtenida en cualquier momento tras el inicio de la sintomatología

*Si la sintomatología tiene su origen en tronco del encéfalo/cerebelo o la médula espinal, no se contabilizan las lesiones en estas localizaciones.

Diseminación en espacio

Los nuevos criterios de McDonald permiten demostrar DIS por RM cuando existen una o más lesiones asintomáticas en al menos dos de las cuatro topografías consideradas características en la EM: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y medular. A diferencia de los criterios de McDonald 2005, en este caso se especifica mejor que para definir DIS, no se tendrán en cuenta las lesiones sintomáticas de tronco del encéfalo o de médula espinal cuando el brote inicial haya afectado alguna de dichas topografías y se excluye el criterio de la presencia de lesiones con realce de gadolinio.

Diseminación en tiempo

En los criterios de McDonald 2010 se simplifica el concepto de DIT. Así, si se demuestra la presencia de al menos una nueva lesión en T2 en una segunda RM, sin tener en cuenta el momento en el que se ha realizado el estudio de imagen de referencia, se establece el criterio de DIT. También se ha propuesto que una única RM realizada en cualquier momento, tras el inicio de la clínica, que demuestre la presencia de forma simultánea de lesiones con y sin realce de gadolinio, permite cumplir el criterio de RM de DIT.

Criterios diagnósticos en las formas primarias progresivas (tabla V)

Tabla V. Criterios diagnósticos para apoyo al diagnóstico de formas primarias progresivas de esclerosis múltiple (McDonald 2010)

Demostración de progresión de la discapacidad durante un año y al menos dos de los tres criterios siguientes:

1. Demostración de diseminación espacial en el cerebro en base a la presencia de ≥ 1 lesión en secuencias T2 en al menos un área característica de EM:
 - yuxtacortical
 - periventricular
 - infratentorial
2. Demostración de diseminación espacial en la médula espinal en base a la presencia de ≥ 2 lesiones en secuencias T2.
3. Análisis positivo del LCR (bandas oligoclonales o índice IgG elevado)

*Si la sintomatología tiene su origen en tronco del encéfalo/cerebelo o la médula espinal, no se contabilizan las lesiones sintomáticas.

Los criterios diagnósticos de McDonald 2010 ponen mayor énfasis en las características de la RM tanto cerebral como medular para establecer el diagnóstico, basadas en la propuesta realizada por el grupo MAGNIMS³⁷.



El esquema final resultante requiere la presencia obligatoria de DIT demostrada mediante la clínica (bien de modo prospectivo o retrospectivo); así como la demostración de al menos dos de los siguientes supuestos:

- ▶ Una lesión en T2 en al menos un área característica (periventricular, yuxtacortical o infratentorial).
- ▶ Dos lesiones en T2 en la médula espinal.
- ▶ LCR positivo (evidencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado).

Con esta propuesta es posible establecer el diagnóstico de EM-PP, aún en pacientes con una RM cerebral estrictamente normal, siempre y cuando el análisis del LCR sea positivo.

RM EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA EM

El diagnóstico de la EM no debe realizarse exclusivamente por RM, cuyos hallazgos deben siempre valorarse por profesionales expertos y en el contexto clínico adecuado. En la Tabla VI 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 podía sugerir 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^{38,39}. No es infrecuente la detección de lesiones incidentales, no características, en la sustancia blanca de pacientes jóvenes. En ocasiones, sin embargo, estas lesiones tienen determinadas características topográficas y morfológicas (periventriculares, ovoideas, yuxtacorticales, en el cuerpo caloso o infratentoriales) que hacen sospechar la presencia de una enfermedad desmielinizante asintomática o preclínica. Esta situación se ha denominado síndrome radiológico aislado o RIS, por sus siglas en inglés, e indica un elevado riesgo de desarrollar una EM clínicamente definida⁴⁰.

Tabla VI. Signos de alarma radiológicos y diagnósticos alternativos (modificado de referencia 16)

Sustancia blanca cerebral (RM)	Posibles diagnósticos alternativos
Lesiones de gran tamaño	Formas agudas de EM, esclerosis concéntrica de Baló, angeítis primaria del sistema nervioso central
Lesiones de distribución simétrica	Encefalomiелitis aguda diseminada, leucodistrofias de inicio en edad adulta
Lesiones de márgenes mal definidos	Encefalomiелitis aguda diseminada

Ausencia de lesiones ovoideas, periventriculares o en cuerpo caloso	Encefalomiелitis aguda diseminada
Ausencia de nuevas lesiones en estudios de seguimiento	Encefalomiелitis aguda diseminada
Lesiones en polo anterior de lóbulos temporales, afectando fibras en U frontales superiores, en cápsulas externas o en regiones insulares	CADASIL
Microhemorragias múltiples bilaterales	CADASIL, enfermedad vascular de pequeño vaso
Ausencia afectación cuerpo caloso y cerebelo	CADASIL, enfermedad vascular de pequeño vaso
Lesiones centrales en el cuerpo caloso, respetando sus márgenes (plano sagital)	Síndrome de Susac
Lesiones en cuerpo caloso que afectan de forma completa su grosor (plano sagital)	Enfermedad vascular de pequeño vaso, CADASIL
Hemorragias	Angeítis primaria del sistema nervioso central
Realce (gadolinio) simultáneo de todas las lesiones	Angeítis primaria del sistema nervioso central, sarcoidosis, encefalomiелitis aguda diseminada
Infartos	Enfermedad sistémica autoinmune
Realce (gadolinio) puntiforme parenquimatoso	Angeítis primaria del sistema nervioso central, sarcoidosis, neuro-Behçet
Predominancia lesional en la unión cortico-subcortical	Enfermedad sistémica autoinmune
Afección de la sustancia blanca central pontina con respeto de la periférica	Enfermedad vascular de pequeño vaso
Afectación difusa	Neuro-Behçet, encefalitis VIH, enfermedad vascular de pequeño vaso, CADASIL
Trombosis de senos venosos cerebrales	Neuro-Behçet
Lesiones extensas e infiltrantes en el tronco encefálico	Neuro-Behçet, encefalomiелitis aguda diseminada
Lesiones aisladas con realce en anillo completo y con restricción en la secuencia de difusión	Absceso
Lesiones multifocales, de inicio yuxtacortical, progresivas, grandes y de márgenes internos irregulares, hipointensas en T1	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (pacientes en tratamiento con natalizumab)
Lesiones periventriculares extensas y bilaterales aisladas	Déficit de vitamina B12, déficit adquirido de cobre

**Tabla VI. Signos de alarma radiológicos y diagnósticos alternativos (modificado de referencia 16)**

Sustancia gris cortical (RM)	Posibles diagnósticos alternativos
Lesiones cortico-subcorticales que cruzan territorios vasculares	MELAS
Afección predominante sobre la sustancia blanca	Encefalitis vírica
Sustancia gris profunda (RM)	Posibles diagnósticos alternativos
Lesiones bilaterales	Encefalomiелitis aguda diseminada (niños), CADASIL
Infartos lacunares	CADASIL, enfermedad vascular de pequeño vaso
Hiperseñal en T1 del pulvinar (tálamo) bilateral	Enfermedad de Fabry
Lesiones pequeñas múltiples en ganglios basales y tálamos	Síndrome de Susac
Lesiones grandes e infiltrantes en ganglios basales	Neuro-Behçet
Lesiones hiperintensas en T2 en los núcleos dentados (cerebelo)	Xantomatosis cerebrotendinosa
Médula espinal (RM)	Posibles diagnósticos alternativos
Lesiones grandes tumefactivas	Neuromielitis óptica, encefalomiелitis aguda diseminada, miелitis transversa aguda, síndrome de Sjögren
Hiperseñal (T2) difusa de los cordones posteriores	Neuro-Behçet, déficit de vitamina B12, déficit adquirido de cobre
Otras (RM)	Posibles diagnósticos alternativos
Ausencia de alteraciones en la sustancia blanca de apariencia normal	Neuromielitis óptica, enfermedad de Lyme, enfermedad sistémica autoinmune (excepto neurolupus)
Infartos lacunares en protuberancia	CADASIL, enfermedad vascular de pequeño vaso
Dilatación de espacios de Virchow-Robin	Hiperhomocistinemia, angiелitis primaria del sistema nervioso central
Incremento difuso de lactato en espectroscopia de protón	MELAS
Realce meníngeo	Síndrome de Susac, angiелitis primaria del sistema nervioso central, neuro-Behçet, meningitis, enfermedad de Lyme, sarcoidosis
Hidrocefalia	Sarcoidosis, tuberculosis
Calcificaciones	Cisticercosis, toxoplasmosis

RM EN LA MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Diferentes estudios de cohortes que han incluido pacientes con EM, la gran mayoría de ellos en tratamiento con interferón, han evaluado una serie de determinantes de respuesta al tratamiento. Estos estudios han analizado criterios de mala respuesta basados en los brotes, en la progresión de la discapacidad o en una combinación de ambos, así como la evaluación de las imágenes de RM que aportaron información sobre la actividad de la enfermedad, a menudo subclínica. La evaluación de estos criterios en el momento del inicio del tratamiento y durante los primeros 6-12 meses podría predecir una mejor o peor respuesta al tratamiento a largo plazo.

No hay suficientes evidencias que permitan establecer qué criterios son los óptimos, si bien la presencia de actividad en la RM (lesiones nuevas en T2 o con realce de gadolinio), de brotes y/o de progresión en los 6 a 12 primeros meses de tratamiento se podrán considerar como predictores de mala respuesta^{41,42}.

TÉCNICAS NO CONVENCIONALES DE RM EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA EM

En los últimos años se está realizando un gran esfuerzo en el desarrollo y la aplicación clínica de nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla y reproducible lesiones macro o microscópicas, cuyo substrato patológico mejor se correlacione con el grado de discapacidad clínica permanente, como son la desmielinización grave y la destrucción axonal.

Entre estas técnicas, cabe destacar la estimación del grado de daño axonal a partir de la cuantificación de la concentración de N-acetil aspartato obtenida mediante espectroscopia de protones; el cálculo del volumen cerebral y del área medular transversal, como medida de atrofia; la cuantificación del grado de mielinización a partir de la relación de transferencia de magnetización⁴³; y la utilización de secuencias de difusión que caracterizan parcialmente el substrato lesional de las lesiones macroscópicas y microscópicas y que miden la integridad y organización de las fibras axonales.

Finalmente, la RM funcional se ha utilizado en pacientes con EM para evaluar el efecto de la neuroplasticidad cerebral que explicaría, al menos parcialmente, la disociación clínico-radiológica en estos pacientes. Sin embargo la rentabilidad de estas técnicas no convencionales en el diagnóstico y el seguimiento de la EM es limitada fuera de estudios experimentales o de ensayos clínicos, por lo que, en general, su uso no está justificado en los estudios de RM tanto diagnósticos como de seguimiento en la práctica clínica⁴⁴.



Bibliografía

1. Deisenhamer F, Bartos A, Egg R et al. Routine cerebrospinal fluid (CSF) analysis. European Handbook of Neurological Management. Second Edition, Volume 1. 2011.
2. Adelman M, Bamborschke S, Becker D et al. Leitlinien der Liquordiagnostik der DGLN. 2007.
3. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E y cols. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005; 115 :187-194.
4. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007. Editorial Prous Science. 2007.
5. Masjuan J, Álvarez-Cermeño JC, García-Barragán N y cols. Clinically isolated síndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576-578.
6. Izquierdo G, Angulo S, García-Moreno JM y cols. Intrathecal IgG síntesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 158-163.
7. Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albúmina and IgG análisis in neurological disorders. *J Clin Lab Invest* 1977; 37: 375-380.
8. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhefner RB, Staugatis SM, Shapshak P. The current status of multiple sclerosis intra-blood-brain barrier IgG Synthesis. *Ann NY Acad sci* 1984; 436: 52-67.
9. Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid and the quantification of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; 163: 319-325.
10. Awad A, Hemmer B, Hartung HP, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010 Feb 26; 219(1-2): 1-7.
11. Deisenhamer F, Egg R, Giovannoni G, Hemmer B, Petzold A, Sellebjerg F, Teunissen C, Tumani H; EFSN. EFSN guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol* 2009 Jun; 16(6): 760-70.
12. Martínez-Yélamos A, Saiz A, Sánchez-Valle R y cols. 14-3-3 protein in the CSF as a prognostic marker in early multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 722-724.
13. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhamer F y cols. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. A consensus statement. *Arch Neurol* 2005; 62: 865-870.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B y cols. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
15. Villar LM, Masjuan J, Sádaba MC y cols. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. *Arch Neurol* 2005; 62: 574-577.
16. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013; publicado on line Feb 21, doi: 10.1136/jnnp-2012-304695.
17. Franciotta D, Columba-Cabezas S, Andreoni L, y cols. Oligoclonal IgG band patterns in inflammatory demyelinating human and mouse diseases. *J Neuroimmunol* 2008; 200: 125-128.
18. Álvarez-Cermeño JC, Villar LM. Multiple sclerosis: Oligoclonal bands-a useful tool to avoid MS misdiagnosis. *Nat Rev Neurol* 2013. Apr 16. doi: 10.1038/nrneurol.2013.74.
19. Tintore M, Rovira A, Río J, y cols. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-1083.
20. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P y cols: Intrathecal IgM síntesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003; 53: 222-226.
21. Sola P, Mandrioli J, Simone AM, y cols. Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *Mult Scler* 2011; 17: 303-11.
22. Villar LM, Roldán E, Masjuan J, y cols. Intrathecal Synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J Clin Invest* 2005; 115: 187-194.
23. Sádaba MC, Tzartos J, Paño C, Axonal and oligodendrocyte-localized IgM and IgG deposits in MS lesions. *J Neuroimmunol* 2012; 247: 86-94.
24. Bosca I, Villar LM, Magraner MJ, Simó-Castelló M, Álvarez-Cermeño JC, Casanova B. Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Mult Scler* 2010; 16: 810-815.
25. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808-17.
26. Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 54-62.
27. Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Gallo P, De Stefano N. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1234-40.
28. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 877-82.
29. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, et al. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010; 122: 1-8.
30. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology* 2003; 60: 640-6.
31. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 158-70.
32. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, et al. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1082-92.
33. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 555-62.
34. Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *MultScler* 2005; 11: 537-41.
35. Bot JC, Barkhof F. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 81-99.
36. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968-972.
37. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427-34.
38. Miller DH, Weishenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *MultScler* 2008; 14: 1157-74.
39. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006; 5: 841-52.
40. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, et al. Radiologically isolated syndrome-incident magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *MultScler* 2012 Jul 3. [Epub ahead of print]
41. Río J, Castelló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *MultScler* 2009; 15: 848-53.
42. Sormani M, Río J, Tintoré M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *MultScler* 2012 Sep 25. [Epub ahead of print]
43. Oreja-Guevara C, Charil A, Caputo D, Cavarretta R, Sormani MP, Filippi M. Magnetization transfer magnetic resonance imaging and clinical changes inpatients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006 May; 63(5): 736-40.
44. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology* 2011; 259: 659-81.

PRONÓSTICO Y BIOMARCADORES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3

COORDINADOR
Xavier Montalbán Gairin



3.1. FACTORES PRONÓSTICO

Manuel Comabella López
Jordi Río Izquierdo

FACTORES CLÍNICOS PRONÓSTICOS

Una gran variedad de factores se han identificado como indicadores pronósticos de la esclerosis múltiple (EM).

Factores demográficos y raciales

Las poblaciones caucásicas, especialmente aquellas procedentes del norte de Europa parecen tener mayor riesgo de desarrollar una EM, mientras que la gente de Asia, África o América Latina tienen un menor riesgo. También existen diferencias raciales en cuanto a aspectos clínicos y pronósticos aunque está menos establecido que para el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Se ha descrito una mayor incidencia de formas óptico-espinales en americanos negros que en blancos, así como en pacientes asiáticos¹ (Nivel II).

Síntomas de inicio

Ciertos tipos de síntomas al inicio se han considerado de valor pronóstico, aunque datos posteriores no confirman dichas observaciones. En una revisión sistemática de 27 estudios² (Nivel I) que evaluó pacientes afectados de EM-RR, los síntomas esfinterianos al inicio fueron los únicos síntomas que se relacionaron con un peor pronóstico. Otros factores relacionados con la discapacidad a largo plazo fueron la recuperación incompleta tras el primer brote, el tiempo entre el primer y el segundo brote, y la discapacidad temprana acumulada. Otro estudio demuestra que el inicio polisintomático de la enfermedad se asocia a menor tiempo en alcanzar un curso progresivo de la enfermedad³ (Nivel II).

Resonancia magnética

Un estudio seriado de RM de pacientes seguidos durante una media de 20 años demuestra que el volumen lesional tras cinco años y el cambio en dicho volumen durante estos cinco primeros años correlaciona de forma más significativa con la discapacidad que medidas de volumen más tempranas o tardías, lo que sugiere que



el desarrollo de lesiones en los primeros años tiene una influencia importante en la discapacidad futura⁴ (Nivel I).

Sin embargo, existe una débil correlación entre carga lesional de RM y la edad de inicio de la enfermedad, duración y progresión⁵ (Nivel II).

Además, las alteraciones de la RM en pacientes individuales no correlacionan necesariamente con el grado de actividad clínica. Esto puede ser debido a diferentes razones: la existencia de lesiones en áreas silentes, la falta de detección de lesiones en áreas clínicamente relevantes como la corteza cerebral y la heterogeneidad histológica y funcional de las lesiones detectadas por RM.

Embarazo

Puesto que la EM afecta sobre todo a mujeres en edad fértil, el embarazo y la EM se han relacionado en diferentes estudios. Algunos estudios demuestran una reducción de la tasa de brotes en los últimos trimestres del embarazo y un aumento en el puerperio⁶ (Nivel II). No parece existir un pronóstico global diferente entre aquellas mujeres con hijos y sin ellos.

Estrés

Los brotes de la enfermedad pueden ser más frecuentes en situaciones estresantes. Un meta-análisis de 14 estudios observacionales encuentra una asociación significativa entre estrés y brotes⁷ (Nivel II), aunque este estudio no ofrece una evidencia absoluta de una asociación causal.

Progresión de la discapacidad

La progresión de la discapacidad en la EM es muy variable, pero la evidencia sugiere que la progresión en la mayoría de los pacientes con EM es lenta. Una de las mayores cohortes seguidas de forma longitudinal⁸ (Nivel I) demuestra que la mediana hasta alcanzar un EDSS de 6 es de 27.9 años, y la mediana de edad desde el nacimiento hasta EDSS de 6 es de 59 años. Un curso primariamente progresivo se asocia con una mayor rapidez de progresión que en las formas EMRR.

Por otro lado, el tipo de síntomas al inicio tampoco predice la progresión de la enfermedad. El debut de la enfermedad a una edad más temprana se asocia a una progresión más lenta, pero los pacientes que debutan a mayor edad también son mayores cuando alcanzan un EDSS de 6.

EM benigna

Se refiere a aquella enfermedad en la cual el paciente permanece totalmente funcional 15 años tras el inicio⁹. Un 15 % de pacientes nunca presentará un segundo brote, aunque la frecuencia exacta de EM benigna es desconocida, puesto que muchos de estos individuos nunca reclaman atención médica. Se han reportado casos de EM por autopsia sin que hubiesen existido nunca síntomas de la enfermedad. Por otro lado, el 15 % de familiares de pacientes con EM tiene imágenes de desmielinización asintomática en la RM¹⁰. Existen en la literatura diferentes observaciones sobre la evolución de estas formas más benignas. Así, solo el 7,5 % de los pacientes con una EM poco grave (EDSS 0 a 3) cinco años después del inicio progresó a una EM grave (EDSS de 6) tras 10 años, y solo el 11,5 % tras 15 años¹¹. Las formas malignas de EM se refieren a aquellas enfermedades rápidamente progresivas, que producen una importante discapacidad o muerte en un relativamente corto periodo de tiempo.

Respuesta al tratamiento

Hasta el momento no existe un consenso sobre el manejo del paciente con EM que recibe tratamiento inmunomodulador para monitorizar su respuesta clínica. Dado que las terapias son parcialmente efectivas, a lo largo de la evolución se producirán brotes y aumento de la discapacidad, aun en presencia de tratamiento. En este sentido, las decisiones sobre éxito o fallo terapéutico se deberán tomar estableciendo medidas a corto plazo que predigan la respuesta que tendrá el paciente a largo plazo. Los criterios propuestos hasta la fecha combinan, por lo general, medidas clínicas y radiológicas.

Se han identificado numerosos estudios de cohortes que han incluido pacientes con EM, la gran mayoría de ellos en tratamiento con IFN y que han evaluado una serie de determinantes de respuesta al tratamiento. Estos estudios han analizado criterios de mala respuesta basados en los brotes, en la progresión de la discapacidad o una combinación de ambos, así como la evaluación de las imágenes de RM que aportaron información sobre la actividad de la enfermedad, a menudo subclínica. La evaluación de estos criterios en el momento del inicio del tratamiento y durante los primeros meses o el primer año podría predecir una mejor o peor respuesta al tratamiento a largo plazo. No hay evidencia de qué criterio o criterios son los óptimos, de todos modos (y dependiendo de la definición adoptada) la presencia de actividad en la RM, de brotes y/o de progresión en los 6 a 12 primeros meses de tratamiento se pueda considerar como predictores de mala respuesta. A pesar de que no existió un criterio óptimo estandarizado, todos los artículos coincidieron en que aquellos pacientes que presentaron actividad clínica y por RM en los primeros meses tras el inicio de terapia inmunomoduladora estaban en riesgo de seguir presentando actividad en los meses siguientes¹²⁻¹⁷.



FACTORES BIOLÓGICOS

Biomarcadores moleculares

A diferencia de los factores clínicos y radiológicos, es difícil establecer una clasificación del nivel de evidencia de los biomarcadores moleculares, debido principalmente a la falta de estudios publicados en la literatura que vayan en esta dirección. Teniendo en cuenta esta limitación, se comentarán a continuación los biomarcadores moleculares que se utilizan actualmente, con mayor o menor grado de aceptación, en la práctica clínica en EM.

En medicina, un biomarcador se podría definir como una característica que puede medirse de forma objetiva, y que proporciona información sobre procesos biológicos normales o patológicos o sobre la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

Dentro del grupo de biomarcadores con valor diagnóstico, que permiten identificar pacientes con EM y diferenciarlos de pacientes con otras patologías neurológicas y autoinmunes o de individuos sanos, es importante mencionar las bandas oligoclonales de tipo IgG y los anticuerpos contra la acuaporina 4 (NMO-IgG).

El único biomarcador utilizado en el procedimiento diagnóstico de la EM es la determinación cualitativa y/o cuantitativa de las IgG en líquido cefalorraquídeo. La determinación cualitativa se lleva a cabo mediante enfoque isoeléctrico para la detección de las bandas oligoclonales, que se encuentran presentes en más de un 95 % de los pacientes con EM. Su presencia y persistencia a lo largo del tiempo indican una respuesta humoral continuada en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EM.

Además de su valor diagnóstico, merece especial atención comentar las implicaciones pronósticas de las bandas oligoclonales IgG en los pacientes con un síndrome clínico aislado, en cuanto a que su presencia en líquido cefalorraquídeo aumenta el riesgo de conversión a EM clínicamente definida en estos pacientes¹⁸. Como determinación complementaria a las bandas oligoclonales IgG, mencionar que también se emplea con valor diagnóstico en EM el índice IgG, cuya alteración (elevación del índice por encima de 0,7) traduce también una respuesta intratecal anormal de las células B.

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria que cursa principalmente con afectación de la médula espinal y del nervio óptico, presentando por tanto un solapamiento clínico con la EM, pero correspondiendo a una enfermedad de etiopatogenia distinta a la EM. En la actualidad existe un marcador serológico para la enfermedad, los NMO-IgG, que corresponden a anticuerpos de tipo IgG muy específicos detectados en suero de pacientes con la enfermedad, y que tienen

como diana antigénica un canal de agua abundante en astrocitos, la acuaporina 4. Los NMO-IgG se encuentran presentes en el suero de un 60-90 % de pacientes con NMO y prácticamente no se detectan en pacientes con EM. Su determinación se lleva a cabo mediante diferentes técnicas que presentan elevada sensibilidad (80-90 %) y especificidad (90-99 %), y se incluye dentro de los criterios diagnósticos de NMO¹⁹. Los NMO-IgG corresponden al primer biomarcador que permite clasificar un subgrupo de pacientes dentro de la heterogeneidad clínica de la EM y distinguir los pacientes con NMO de los que presentan EM clásica.

Dentro del grupo de biomarcadores de respuesta, que permiten predecir cómo responderá un paciente frente a un tratamiento concreto y, por tanto, evitar tratamientos ineficaces o que produzcan reacciones adversas, es importante resaltar, por su uso actual en la práctica clínica, los anticuerpos neutralizantes contra el interferón-beta y los anticuerpos contra el virus JC.

Entre un 2 % y un 45 % de los pacientes tratados con interferón-beta desarrollarán anticuerpos neutralizantes contra el fármaco, los cuales seguramente tendrán un impacto negativo sobre la actividad biológica del interferón-beta y posiblemente sobre su eficacia terapéutica. Aunque todavía existen discrepancias sobre el significado clínico de los anticuerpos neutralizantes contra el interferón-beta y su determinación no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica, sí que se recomienda un cambio de tratamiento en aquellos pacientes que desarrollan un título elevado y persistente de dichos anticuerpos contra el interferón-beta²⁰.

Un problema importante en los pacientes con EM que reciben tratamiento con natalizumab es el riesgo aumentado de presentar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), a consecuencia de una reactivación del virus JC. En este escenario, la determinación de los anticuerpos contra el virus JC, presentes en un 50-60 % de los pacientes con EM, se incluye dentro de un algoritmo que permite estratificar el riesgo de LMP en base a los siguientes tres criterios: presencia o ausencia de anticuerpos contra el virus JC; tratamiento previo con inmunosupresores; y duración del tratamiento con natalizumab²¹. De esta forma, la determinación de anticuerpos contra el virus JC constituye un claro ejemplo de biomarcador útil en la práctica clínica y de medicina personalizada en EM.

Brevemente mencionar dos biomarcadores moleculares que tienen una alta probabilidad de usarse en la práctica clínica a corto-medio plazo, los niveles en líquido cefalorraquídeo de las cadenas ligeras y pesadas de los neurofilamentos como indicador de neurodegeneración, y los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D como indicador fiable de la disponibilidad de la forma activa de vitamina D en los tejidos.

3.2. MARCADORES DE IMAGEN

Ventura Casanova Estruch
Pablo Villoslada Díaz

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM es una técnica que ofrece una imagen en tres planos de los diferentes compartimentos y tejidos del sistema nervioso central, gracias a las diferentes características de resonancia de los átomos de hidrógeno sometidos a un campo magnético y a los diferentes tiempos de relajación (vuelta al estado normal), tras el tiempo de exposición a dicho campo. Así, de forma global, la RM da información sobre el contenido de iones hidrógeno (contenido de agua) de los tejidos, lo que permite construir una imagen en la que se representan los diferentes tejidos y lesiones en función de la concentración de H⁺ y la movilidad de los mismos.

Aparte de la RM convencional, el desarrollo de la imagen y de las técnicas de postproceso ha dado lugar a toda una gama de estudios que nos permiten profundizar en la patología del sistema nervioso central, aunque su relevancia en la práctica clínica, en lo referente al diagnóstico o pronóstico de la EM, no está establecida. Dentro de este capítulo son de importancia las aportaciones de las técnicas de doble inversión y recuperación (DIR)²², de difusión y tractografía (DWI)²³, la transferencia de magnetización (MTR)²⁴, la RM funcional²⁵ (RMF) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM)²⁶.

RM convencional: lesiones T1, T2, T1 tras gadolinio, atrofia cerebral

Mediante la RM convencional es posible medir los siguientes aspectos de la enfermedad: la lesión focal de tipo inflamatorio y desmielinizante, la afectación axonal focal y el grado de atrofia cerebral, a la vez que permite conocer la distribución topográfica de las lesiones. En este sentido y como factor pronóstico hay que señalar el valor de los estudios de RM a nivel de médula cervical.

Las lesiones que aparecen en T2 y que pueden ser debidas a un proceso desmielinizante tienen las siguientes características: múltiples; mayores o iguales a 6 mm; de forma oval; ofrecen una imagen como "emergiendo" del cuerpo calloso o periventricular; y suelen estar presentes en el tronco del encéfalo²⁷.

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 gadolinio²⁸. Ésta 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.

La lesión crónica es la típica imagen hiperintensa en T2, ovalada o confluyente, que representa una lesión donde existe pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y pérdida axonal, ocasionalmente estas lesiones se manifiestan como hipointensa en T1, son los verdaderos agujeros negros²⁹.

Los estudios de RM medular además de aumentar la sensibilidad diagnóstica aportan datos pronósticos, de forma que en aquellos pacientes con una afectación medular difusa, presenta una discapacidad irreversible significativamente antes que los pacientes sin afectación medular difusa³⁰.

En resumen, los estudios de RM convencional poseen una elevada precisión diagnóstica para el diagnóstico precoz de la EM, habiendo sido incorporado en los criterios diagnósticos de la enfermedad³¹.

- ▶ Evidencia: I
- ▶ Recomendación: A

Atrofia cerebral

A medida que se desarrollan los software para postproceso, se están integrando las técnicas de segmentación y las de análisis de la atrofia cerebral. Una de las plataformas que más se utilizan para la segmentación y las medidas de atrofia es la FSL, que integra dos paquetes estadísticos: el SIENAx, que permite el análisis transversal de las imágenes y el SIENA, un sistema automático de análisis longitudinal que calcula el porcentaje de cambio del volumen cerebral. Para poder realizar de forma adecuada las medidas de atrofia y segmentación, se requiere contar con secuencias de RM concretas; en general, para poder realizar comparaciones se deben utilizar secuencias potenciadas en T1 sin gadolinio y con reposición. Aun así, estas técnicas todavía no están suficientemente validadas para poder ser aplicadas a un paciente único³².

- ▶ Evidencia: II
- ▶ Recomendación: B

RM no convencional: DIR, MTR, DWI, MRS, RMF

Las técnicas no convencionales aportan datos sobre: la afectación cortical (DIR); la integridad del tejido, tanto afecto como aparentemente normal (MTR y MRS); la distribución espacial de la afectación tisular (DWI); y dinámica de funcionamiento cerebral (RMF).



Todas las técnicas aquí mencionadas se encuentran todavía en el plano de la investigación, y ninguna, salvo las secuencias DIR, tiene una aplicación asistencial inmediata. En este sentido cabe recomendar las secuencias 3D DIR para mejorar la sensibilidad en la detección de las lesiones corticales.

Marcadores de imagen del pronóstico de la EM

Actividad: brotes

La utilización de la RM como marcador subrogado de actividad inflamatoria está bien establecida en numerosos ensayos clínicos, donde se utiliza la aparición de lesiones que realzan con gadolinio como marcador de actividad de la enfermedad.

- ▶ Evidencia: I
- ▶ Recomendación: A

Discapacidad (EDSS)

La RM nos ayuda a predecir la evolución de la EM en términos de discapacidad a largo plazo a través del control de cuatro parámetros: La carga lesional (número de lesiones en T2 y Volumen de lesión en T2) a nivel basal; el incremento de lesiones en T2³³; la presencia de lesiones en tronco del encéfalo³⁴ o la médula espinal³⁰; y el grado de atrofia cerebral precoz³⁵. Sin embargo, su precisión pronóstica no es muy elevada, lo que limita su utilidad clínica.

- ▶ Evidencia: II
- ▶ Recomendación: B

Marcadores de imagen de respuesta al tratamiento de la EM

De la misma forma, la aparición de nuevas lesiones en T2, las lesiones que captan gadolinio, la aparición de agujeros negros persistentes y la atrofia cerebral se han utilizado como marcadores subrogados de respuesta al tratamiento. En este sentido, la aparición de lesiones captantes de gadolinio de forma precoz tras el inicio de tratamiento con interferón se correlaciona con una peor respuesta al tratamiento en términos de discapacidad. Al mismo tiempo, la disminución de nuevos agujeros negros constituye un marcador de respuesta al tratamiento. En cualquier caso, la predicción de la respuesta a tratamiento debe hacerse en base a una gradación multiparamétrica, donde la RM (> de 5 lesiones en T2) entra junto con la presencia de actividad clínica (1 brote)³⁶.

- ▶ Evidencia: II
- ▶ Recomendación: B

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La OCT es una técnica que permite obtener una imagen anatómica de la retina de alta resolución. Su aplicación a la EM se basa en la elevada frecuencia de la afectación de la vía óptica anterior (neuritis óptica) y porque la retina permite analizar el daño difuso presente en la EM³⁷. Los equipos de alta resolución (dominio espectral) permiten cuantificar el grosor o volumen de la retina y sus capas en diferentes regiones con una resolución próxima a las 1-4 micras. Sin embargo, muchas de las evidencias descritas en la EM se han obtenido con equipos de dominio temporal, por lo que las evidencias disponibles son mayoritariamente en dicha tecnología y no se pueden extrapolar entre equipos diferentes³⁸.

Capa de fibras nerviosas (RNFL)

El análisis del grosor de la RNFL refleja la densidad axonal del nervio óptico analizado alrededor de la papila, al suponer los axones el 80 % del grosor y carecer de mielina. El daño de la vía óptica anterior por neuritis ópticas previas supone un decremento de la RNFL global, con predominio en el cuadrante temporal (haz papilo-macular), que se correlaciona con la discapacidad en la función visual (visión de alto y bajo contraste y color y latencias y amplitudes de los potenciales evocados visuales)^{38,39}. Un grosor de la RNFL < 75 μm predice presencia de secuela visual permanente⁴⁰. En pacientes u ojos sin neuritis óptica previa, también se observa decremento de la RNFL aunque de menor grado y proporcional a la duración de la enfermedad (una vez ajustado por edad y sexo, que influyen de forma clara el grosor de la RNFL). Se observa reducción de la RNFL desde el inicio de la enfermedad (CIS), siendo menor en EM-RR que en EM-PP y que en EM-SP. El grosor de la RNFL correlaciona de forma moderada con la carga lesional en T2 y con el volumen de sustancia blanca y gris en la RM cerebral. Finalmente, el grosor de la RNFL correlaciona con la discapacidad global medida con el EDSS y mayormente con la discapacidad cognitiva (atención-memoria de trabajo) identificada con el Symbol Digit Modality test⁴¹. El grosor de la RNFL posee elevada especificidad (aunque la sensibilidad no es elevada) para predecir incremento de la discapacidad (EDSS) al cabo de dos años⁴².

Volumen macular (MV) y grosor de las capas de la retina

El análisis de las capas de la retina muestra que la mayor reducción en el volumen macular, tanto en ojos con y sin neuritis óptica previa, aunque menor en el caso de aquellos con neuritis óptica previa, se debe a la capa de neuronas ganglionares⁴³. En la capa de neuronas bipolares (nuclear interna) se ha observado edema y microquistes que se asocian a una mayor actividad de la enfermedad⁴⁴.

Análisis de la evidencia de la utilidad de la OCT como biomarcador de la EM

- ▶ Nivel de evidencia: II
- ▶ Recomendación: grado B



TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

El PET permite obtener información molecular del sistema nervioso. En el caso de la EM se han descrito varios radioligandos que ofrecen información asociada con la actividad de la EM o con la respuesta al tratamiento. La dificultad de desarrollar y producir radioligandos ha limitado su uso y la realización de estudios sistemáticos en pacientes con EM.

Activación de la microglia

La activación de la microglia se ha analizado mediante el radioligando PK11195, que se une a la proteína translocadora (TSPO) presente en microglia activada. La captación de PK11195 en el córtex correlaciona con la discapacidad medida con el EDSS, especialmente en pacientes con EM-SP⁴⁵ y con atrofia cerebral en la RM⁴⁶.

Amiloide-mielina

Los radioligandos desarrollados para marcar el amiloide beta para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer han mostrado una clara unión a la mielina, postulándose como posibles marcadores de desmielinización en EM⁴⁷.

Fármacos: Fingolimod

El marcaje de fármacos empleados para el tratamiento de la EM con isótopos permite conocer su farmacocinética y podría ser de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento. En la actualidad el único tratamiento para el que se ha desarrollado un radioligando es fingolimod, aunque aún no se han realizado estudios clínicos que demuestren su utilidad clínica⁴⁸.

Análisis de la evidencia de la utilidad del PET como biomarcador de la EM

► Evidencia: III

► Recomendación: C

Bibliografía

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107.
2. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Neurol* 2006; 63: 1686.
3. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584.
4. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkil KA, Benton CE, Lanyon R, Thompson AJ, Miller DH. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817.
5. Li DK, Held U, Petkau J, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006; 66: 1384.
6. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998; 339: 285.
7. Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 2004; 328: 731.
8. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172.
9. McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis. Results of a long-term study. *Br Med J* 1964; 2: 1029.
10. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 17.
11. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993; 116 (Pt 1): 117.
12. Río J, Rovira A, Tintore M, Huerga E, Nos C, Téllez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008; 14(4): 479-84.
13. Río J, Castillo J, Rovira A, Tintore M, Sastre-Garriga J, Horga A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009; 15(7): 848-53.
14. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16(11): 1202-9.
15. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De GL, Onesti E, Tomassini V. Postmarketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the roman experience. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 4: S174-S178.
16. Healy BC, Glanz BI, Stankiewicz J, Buckle G, Weiner H, Chitnis T. A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(12): 1483-9.
17. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2004; 56(4): 548-55. Versión completa 323.
18. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-83.
19. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
20. Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 740-50.



21. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.
22. Seewann A, Kooi EJ, Roosendaal SD et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012; 78: 302-308.
23. Goldberg-Zimring D, Mewes AU, Maddah M, Warfield SK. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005; 15: 68S-81S
24. Cercignani M, Bozzali M, Lannucci G et al. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 311-317.
25. Rocca MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 1: S24-26.
26. Gonen O, Moriarty DM, Li BS et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement: evidence for different clinical cohorts initial observations. *Radiology* 2002; 225: 261-268.
27. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 11): 2059-2069.
28. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain* 1991; 114 (Pt 2): 1013-1023.
29. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 1469-1476.
30. Coret F, Bosca I, Landete L et al. Early diffuse demyelinating lesion in the cervical spinal cord predicts a worse prognosis in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 935-941.
31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
32. Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 605-618.
33. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817.
34. Tintore M, Rovira A, Arrambide G et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 75: 1933-1938.
35. Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 204-208.
36. Sormani M, Rio J, Tintore M et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012.
37. Frohman EM, Costello F, Stuve O et al. Modeling axonal degeneration within the anterior visual system: implications for demonstrating neuroprotection in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 26-35.
38. Petzold A, de Boer JF, Schippling S et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 921-932.
39. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J et al. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 991-999.
40. Costello F, Coupland S, Hodge W et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963-969.
41. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 906-912.
42. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68: 1488-1494.
43. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80: 47-54.
44. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 963-972.
45. Politis M, Giannetti P, Su P et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology* 2012; 79: 523-530.
46. Versijpt J, Debruyne JC, Van Laere KJ et al. Microglial imaging with positron emission tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study. *Mult Scler* 2005; 11: 127-134.
47. Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS et al. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-(1)(1)C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole. *Ann Neurol* 2011; 69: 673-680.
48. Briard E, Orain D, Beerli C et al. BZM055, an iodinated radiotracer candidate for PET and SPECT imaging of myelin and FTY720 brain distribution. *ChemMedChem* 2011; 6: 667-677.

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4

COORDINADOR
Óscar Fernández Fernández



4.1. TRATAMIENTO DE LOS BROTES Y RECAÍDAS

Javier Olascoaga Urtaza

INTRODUCCIÓN

El brote es un concepto clínico definido por la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica de duración mínima de 24 horas, o bien un deterioro significativo de síntomas neurológicos preexistentes, que hubieran estado estables o ausentes durante al menos 30 días en ausencia de fiebre o infección. Los síntomas que ocurren dentro de esos 30 días se consideran parte del mismo episodio. Los episodios transitorios o temporales con incremento de síntomas previos, en relación con fiebre, alteración metabólica, trastorno del sueño, aumento de temperatura, ciclo menstrual o determinados fármacos, no se consideran brotes, sino pseudobrotes¹. De ahí que la correcta identificación del brote sea crucial para la toma de decisiones terapéuticas.

No está claramente establecido qué tipo de brotes, y en qué momento se deben tratar, pero de modo global se recomienda tratar, lo más precozmente posible tras el inicio de los síntomas, aquellos brotes que produzcan alguna discapacidad o que repercutan en la calidad de vida de los pacientes².

La sintomatología del brote es expresión de una o varias lesiones en el SNC debidas a un proceso inflamatorio. De ahí que el tratamiento del brote se dirija a mitigar dicho proceso mediante fármacos antiinflamatorios como los corticoides. En caso de falta de respuesta a estos, se postula la utilización de plasmaféresis.

Corticoides

No queda claramente establecida cuál es la dosis óptima y la duración del tratamiento, pero se ha convenido como adecuada la dosis de metilprednisolona 1gr/día durante 3-5 días, disuelta en 250 cc de suero fisiológico, durante 1-3 horas, seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente. La misma dosis se puede ofrecer por vía oral^{1,3,4}. (Grado de recomendación A [NICE, 2004]).

Si al retirar los corticoides reaparecen los síntomas se puede volver a repetir una nueva dosis de metilprednisolona similar a la anterior^{1,3}. (Grado de recomendación D [NICE, 2004]).



Plasmaféresis

En brotes graves que no responden a pulsos de metilprednisolona endovenosa se ha postulado la utilización de plasmaféresis⁵. (Probablemente eficaz en base a un estudio clase I. Grado de recomendación B [AAN, 2011]).

4.2. TRATAMIENTO PARA MODIFICAR LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Juan Antonio García Merino
Albert Saiz Hinarejos

En las últimas dos décadas el tratamiento de la EM ha experimentado un cambio radical a partir de la introducción del interferón beta (IFNB), medicamento que de manera clara y reproducible demostró por primera vez que era posible modificar favorablemente el curso de esta enfermedad. En 2013 los tratamientos aprobados para la EM en España son tres IFNBs, acetato de glatirámico (AG), azatioprina, mitoxantrona, natalizumab y fingolimod.

INMUNOMODULADORES

Tipos de inmunomoduladores

IFN beta 1b (Betaferón®)

Esta proteína recombinante producida en E. Coli, reproduce la secuencia del IFNB natural con la excepción de una sustitución en un aminoácido; es una proteína no glicosilada; la pauta actual consiste en la administración de 250 mcg (8 MUI) por vía subcutánea cada dos días. El estudio que condujo a la aprobación de este producto para la EMRR data de 1993⁶. Posteriormente se han publicado los datos de seguimiento de pacientes a 16 años que indican una seguridad buena y un efecto sobre reducción de mortalidad⁷.

IFNB 1a (Avonex®)

Se trata de una proteína recombinante, glicosilada, con una secuencia idéntica al IFNB natural. La dosis son 30 µg administrados por vía intramuscular una vez por semana. El estudio sobre el que se basó la aprobación de este producto se publicó en 1996⁸. Se han publicado asimismo los resultados clínicos como de RM del seguimiento de esos pacientes en observación abierta durante 6 años más, demostrándose la seguridad del tratamiento. Si bien, las diferencias sobre discapacidad que apuntaban un beneficio del tratamiento, en análisis multivariado no resultaron significativas⁹.



IFNB 1 α (Rebif®)

Es un IFNB recombinante, glicosilado y de secuencia idéntica al natural. De él se utilizan dos dosis: 22 o 44 μ g por vía subcutánea tres veces por semana. El ensayo fundamental de este producto se publicó dos años después que el de Avonex¹⁰. 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 dosis de Rebif: considerando los cuatro años en conjunto no hubo diferencia entre las dosis en cuanto a recaídas, y solo 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 RR tanto en su dosis de 44 como de 22 μ g.

► **Efectos secundarios de los IFNBs.** El llamado síndrome pseudogripal, 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. Es útil 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 la suspensión 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 IFNBs no tienen la neurotoxicidad del IFN alfa, la depresión grave con ideación suicida desaconseja este tratamiento.

► **Anticuerpos neutralizantes e IFNBs.** Estos anticuerpos pueden producirse tras el uso prolongado de cualquiera de los IFNBs. La incidencia varía según el medicamento y es menor con Avonex que con Rebif y menor con este que con Betaferón. Su positividad persistente a títulos altos se asocia claramente a respuesta terapéutica inadecuada. Su determinación puede ayudar a explicar la falta de eficacia de los IFNBs en algunos casos.

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 subcutánea diaria. El ensayo terapéutico más importante con este

medicamento mostró una reducción de las recaídas de un 29 %¹¹. Se han publicado los resultados de un seguimiento a 15 años con buenos datos de seguridad y sujeción de mantenimiento de efecto a largo plazo sobre aspectos clínicos, si bien lastrada por un sesgo de selección de pacientes¹².

Copaxone es un fármaco con eficacia clara en cuanto a reducción de brotes, dentro del rango observado con los IFNBs. Su eficacia tarda más tiempo en materializarse respecto a los IFNBs y sus mecanismos de acción sobre las lesiones de EM parecen ser de naturaleza diferente; sus indicaciones son similares en EMRR. No induce síndrome pseudogripal; tampoco produce disfunción tiroidea ni toxicidad hepática. No son raras las lesiones cutáneas en forma de induración y eritema transitorios. Hay que advertir a los enfermos de la posible aparición de una reacción sistémica que ocurre de manera impredecible en un 15 % de pacientes y consiste en enrojecimiento, tirantez torácica, disnea, palpitaciones, y que remite espontáneamente.

Dimetilfumato, BG-12 (Tecfidera®)

Es un derivado del ácido fumárico, con un mecanismo de acción doble, regulando a la baja el estrés oxidativo e inhibiendo las citocinas proinflamatorias. Su eficacia ha sido demostrada en dos estudios de clase I en la EMRR, reduciendo la tasa anualizada de brotes en 53 %, las lesiones captantes de gadolinio en un 90 % y la discapacidad en el 38 %. Sus efectos adversos más frecuentes son enrojecimiento facial, molestias digestivas, elevación de transaminasas y linfopenia. Ha sido aprobado por la FDA en marzo de 2013 y está siendo evaluado por la EMA. Previsiblemente estará en el mercado en nuestro país en unos meses. Podrá utilizarse por vía compasiva en un futuro próximo en casos especiales, previo a su comercialización¹³.

Estudios comparativos entre inmunomoduladores

Papel de la dosis y/o de la frecuencia de administración de los IFNBs

Dos estudios han analizado directamente la eficacia de un IFNB frente a otro. Uno de ellos comparó Betaferón® frente a Avonex®; los resultados demostraron la superioridad de Betaferón® en cuanto a las imágenes de RM y lo sugerían también en aspectos clínicos, aunque no lo demostraron dado el carácter abierto de esta valoración¹⁴. 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, carácter del estudio). Los datos obtenidos en RM parecen claramente indicar la superioridad de Rebif® en los primeros seis meses de tratamiento¹⁵.

Puede ocurrir, sin embargo, que la frecuencia de administración del IFNB sea tan importante o más que la cantidad total administrada semanalmente; un estudio



realizado con Avonex® ha comparado la eficacia de 30 µg frente a 60, administrados una vez por semana por vía intramuscular en pacientes con EMRR sin encontrar diferencias entre ambas dosis¹⁶.

A la luz de los dos estudios previos, parece que la dosis y/o la frecuencia de administración del IFNB pudieran condicionar la eficacia terapéutica obtenible con los IFNBs.

Comparaciones entre IFNBs y AG

Se han publicado dos estudios controlados que compararon la eficacia de distintos IFNBs con AG. El primero de ellos se llevó a cabo con 44 µg de IFNB 1a subcutáneo¹⁷ y el segundo con IFNB 1b en dosis habitual y doble de la habitual (250 y 500 µg respectivamente¹⁸). Ninguno de los dos estudios pudo demostrar una ventaja estadísticamente significativa en los objetivos primarios de ambos estudios (frecuencia de recaídas) durante el tiempo que duraron ambos.

INMUNODEPRESORES

Los inmunodepresores autorizados para el tratamiento de la EM son la azatioprina, mitoxantrona, natalizumab y fingolimod. Teriflunomida está aprobada en varios países y en fase muy avanzada de aprobación en Europa. El resto de los fármacos que se mencionarán o no tienen indicación aprobada o están en fase de investigación.

- ▶ **Azatioprina:** es un inmunodepresor inespecífico análogo de la purina. Su efecto beneficioso aparece de forma diferida, pasados entre tres y seis meses. Un metanálisis constató que reducía de forma significativa la tasa de brotes (nivel de evidencia C)¹⁹, por ello se aprobó su indicación en formas remitentes-recidivantes (EMRR). Los efectos adversos más frecuentes son leucopenia, efectos sistémicos y hepatotoxicidad reversible.
- ▶ **Mitoxantrona:** es un fármaco citotóxico. La eficacia demostrada frente a placebo²⁰ llevó a su aprobación como tratamiento de segunda línea en formas EMRR muy activas o secundarias progresivas con brotes que no hubieran respondido al tratamiento estándar (nivel de evidencia B). Su principal efecto adverso es la cardiotoxicidad (12 %), por lo que no se puede sobrepasar la dosis limitante de 140 mg/m², puede causar amenorrea (25 %) en especial en mujeres mayores de 35 años, y leucemia aguda (0.8 %). De ahí que su uso como terapia de segunda línea se haya restringido.
- ▶ **Natalizumab (Tysabri®):** es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la integrina 4 leucocitaria e impide la migración de los linfocitos activados a través de la barrera hematoencefálica. Dos estudios de clase I avalaron su eficacia en reducir la tasa de brotes (68 %), el riesgo de progresión de la discapacidad y la actividad en resonancia (nivel de evidencia A)²¹. Tras comercializarse,

el tratamiento se suspendió por la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)²². Desde su nueva aprobación en 2006 como terapia de segunda línea en pacientes EMRR que no responden al interferón, o como primera línea en formas grave de evolución rápida, el riesgo de LMP ha pasado a ser de 2,13 casos por 1000 pacientes tratados; este riesgo se incrementa a partir de los dos años, así como en aquellos pacientes que han recibido tratamiento inmunodepresor previo. Hoy en día se puede analizar la presencia de anticuerpos contra el virus JC que nos permite estratificar el riesgo individual.

- ▶ **Fingolimod (Gilenya®):** es un modulador del receptor de esfingosin-1-fosfato que al unirse a este promueve su internalización en la célula y evita la salida de linfocitos activados de los nódulos linfáticos a la circulación sanguínea. En un ensayo de clase I demostró ser útil en la reducción de la tasa de brotes (54 %), en la progresión de la discapacidad y en la aparición de nuevas lesiones en resonancia (nivel de evidencia A). También se mostró más eficaz en el estudio comparativo frente a INF 1a i.m. Es el primer fármaco oral aprobado, aunque su indicación es de segunda línea similar a la de natalizumab y al igual que este puede usarse en casos con curso muy agresivo de entrada. Los efectos adversos más importantes son bradicardia y bloqueo AV de primer grado en la primera dosis, infecciones del tracto respiratorio inferior, reactivación del virus herpes, linfopenia y elevación de las enzimas hepáticas²³.
- ▶ **Teriflunomida (Aubagio®):** es el metabolito activo de la leflunomida, con actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Inhibe la síntesis de la dihidroorotatodeshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas, interfiriendo en el proceso de síntesis de DNA, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos. Ha demostrado su eficacia en dos estudios clase I, reduciendo la tasa anual de brotes en un 31 %, progresión de la discapacidad en un 30 % y lesiones captantes de gadolinio en el 80 %. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea, adelgazamiento capilar y elevaciones de transaminasas. Está aprobado en EEUU y otros países y en fase avanzada de aprobación en Europa. Puede utilizarse en España por vía compasiva²⁴.

Otros tratamientos inmunosupresores que no cuentan con aprobación oficial para el uso en EM pero sobre los que hay una amplia experiencia clínica o que disponen de estudios controlados en diversas fases son los siguientes²⁵:

- ▶ **Ciclofosfamida:** es un fármaco alquilante con propiedades antimetabólicas e inmunodepresoras. No existen estudios concluyentes que hayan demostrado su eficacia en alterar el curso de la EM progresiva. Un estudio sugirió cierta eficacia cuando era administrada en pulsos tras un tratamiento de inducción en pacientes jóvenes (nivel de recomendación U). Los efectos adversos más frecuentes son: alopecia, náuseas, vómitos y cistitis hemorrágica, además de esterilidad y mielodepresión.



- **Alemtuzumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52 de los linfocitos T y B responsables de la inflamación, induciendo una rápida y prolongada depleción de éstos. El efecto agudo antiinflamatorio de alemtuzumab se sigue por una repoblación diferente de estas células, rebalancando el sistema inmune, lo que potencialmente reduce la actividad de la EM. En un estudio de fase II comparado con INF 1a sc demostró una reducción de la tasa anual de brotes (74 %), de la progresión de la discapacidad y del número de lesiones activas en la resonancia²⁶. Se han publicado, con posterioridad, los resultados de dos estudios fase III, CARE-MS I y II, en los que alemtuzumab se ha comparado con interferón beta 1-a subcutáneo a dosis de 44 mcg tres veces por semana. En ambos estudios ha demostrado superioridad en la reducción de brotes y en el enlentecimiento/mejoría de la progresión de la discapacidad preexistente. Los efectos más comunes asociados con alemtuzumab han sido reacciones infusionales, incluyendo *rash*, cefalea, fiebre, náuseas y escalofríos. También fue más común con alemtuzumab la aparición de enfermedades autoinmunes, en particular tiroiditis (36 %), púrpura trombocitopenica idiopática (1,4 %) y glomerulonefritis (0,3 %). Se ha propuesto un programa de seguimiento del riesgo, para la detección y tratamiento precoz de estas complicaciones. En base a estos resultados el CHMP ha emitido su opinión favorable recientemente^{27,28}.
- **Anticuerpos monoclonales anti-CD20:** Rituximab es un anticuerpo quimérico (murino/humano) contra el antígeno CD20 presente principalmente en los linfocitos B. En un estudio fase II en pacientes EMRR se observó una reducción del 91 % de las lesiones captantes de gadolinio y un efecto favorable en cuanto a la reducción de brotes. El estudio fase II/III en formas primarias progresivas fue negativo, aunque en un subanálisis se vio que podía ser eficaz en pacientes jóvenes con lesiones captantes de gadolinio. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones de infusión e infecciones. También se han descrito casos de LMP en otras indicaciones. Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. El ensayo fase II en formas EMRR comparado con placebo e INF 1a im también demostró efectos muy similares a los del rituximab, y datos de seguridad consistentes con los del estudio previo²⁹.
- **Daclizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la cadena alfa del receptor de la interleukina-2. El estudio CHOICE (fase IIb) que comparó pacientes tratados con INF con pacientes que recibían terapia combinada con daclizumab en dos dosis, mostró una reducción del 72 % de lesiones nuevas o captantes de gadolinio en la dosis alta. Los efectos adversos se relacionaron con incremento del riesgo de infecciones pero no presencia de infecciones oportunistas³⁰.
- **Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):** tras la demostración en estudios animales de que el TAPH podía prevenir o curar una enfermedad autoinmune de 500 pacientes han sido tratados en estudios no controlados de fase I y II como terapia de rescate en formas graves de la enfermedad. A pesar de la heterogeneidad en el protocolo de tratamiento y

de los pacientes incluidos, estos estudios muestran la ausencia de progresión en el 60-70 % de los casos al menos a corto plazo (tres años). La mortalidad asociada al procedimiento del 8 % en los estudios iniciales pasó al 1.3 % en el periodo 2001-2007. Esto se debe a la mejor selección de pacientes (pacientes EMRR o secundariamente progresivos de corta evolución, con actividad clínica y radiológica y EDSS < 6.5), el tipo de inmunosupresión y su realización en centros especializados. En cualquier caso, esta opción terapéutica se debería reservar para casos graves de EM activa resistente a las terapias convencionales y debería de realizarse en el contexto de ensayos clínicos³¹.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN LA FORMA CLÍNICA

Esclerosis múltiple recidivante remitente (EMRR)

Los 3 IFNBs (1a sc e im, y 1b) y el AG cuentan con recomendación de grado A basada en los estudios de clase I que se han mencionado más arriba, para reducir la frecuencia de las recaídas en la EMRR. Por ello cuentan con la indicación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y otras agencias reguladoras. Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa caracterizada por al menos dos brotes en los tres años precedentes, una EDSS inferior a 5,5 (capaz de caminar 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.

El grado A de recomendación sobre la base de ensayos clínicos de clase I existe asimismo para natalizumab y fingolimod, ensayos efectuados frente a placebo o comparador activo (ver más arriba). Sin embargo, debido al perfil de seguridad de estos dos fármacos la EMA restringió su uso como tratamiento inicial de casos de EMRR de inicio agresivo, con rápido deterioro de función neurológica y evidencia de actividad inflamatoria, dejando el resto de indicaciones para fracaso de los medicamentos de primera elección (IFNBs y AG).

Con respecto a azatioprina, cuenta en España con autorización para EMRR, pero es importante señalar que la evidencia de eficacia es considerablemente menor que con los IFNBs y AG y que existe un riesgo oncogénico. Su uso puede considerarse cuando la EM se asocia a enfermedad del tejido conectivo o en casos en que no hay acceso a inmunomoduladores.

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP)

Con los interferones se han efectuado tres estudios principales de nivel I, dos con Betaferón® y uno con Rebif®. El primero de ellos, realizado en Europa con



Betaferón®, indicaba un efecto neto en recaídas, y un retraso significativo en el avance de la discapacidad que ocurría tanto en pacientes con brotes como sin ellos. Sin embargo, un estudio norteamericano realizado con el mismo fármaco en pacientes asimismo con EMSP no pudo demostrar ningún efecto sobre discapacidad. El siguiente estudio con IFNBs se llevó a cabo con Rebif® frente a placebo en las dosis de 22 y 44 µg; ambas dosis resultaron eficaces sobre la tasa de recaídas y respecto a la discapacidad había mejoría en pacientes que presentaban previamente brotes. Hay recomendación de clase A basada en estos estudios para la forma EMSP con brotes, y se ha aprobado su uso solamente para este subgrupo de EMSP^{32,33}.

Con respecto a mitoxantrona, hay recomendación de clase B basada en un estudio de clase II/III³⁴ en cuanto a la probabilidad de que en EMSP con brotes este fármaco mejore de modo discreto la tasa de recaídas, la RM y la progresión. No obstante, en la práctica su uso se ha restringido considerablemente debido a cardiotoxicidad y riesgo de leucemia aguda.

En la EMSP sin brotes ninguno de los medicamentos que se ha estudiado en ensayos clínicos controlados ha demostrado eficacia, por lo que actualmente no tiene indicación reconocida de tratamiento.

Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP)

Se han llevado a cabo varios estudios con IFNB. Una revisión sistemática no pudo demostrar beneficio alguno en la progresión de la enfermedad³¹. Otros medicamentos, incluidos AG y rituximab, se han estudiado asimismo en EMPP sin resultados concluyentes. Debido a la ausencia de efecto significativo sobre la progresión de la enfermedad en los estudios llevados a cabo, no se recomienda el uso de medicamentos para modificar el curso de esta forma de EM.

TRATAMIENTO TRAS EL PRIMER EPISODIO DESMIELINIZANTE

El episodio desmielinizante único o aislado (*clinically isolated syndrome* –CIS-) ha sido objeto de varios estudios con distintas preparaciones de IFNB, así como con AG³⁵⁻⁴⁰. El primero de los estudios publicados (CHAMPS) utilizó IFNB 1-a im semanal, el segundo IFNB 1-a sc semanal a 22 µg (ETOMS), el tercero fue llevado a cabo con IFNB 1-b (BENEFIT), y el cuarto, con IFNB 1-a sc 44 µg, una o tres veces por semana (REFLEX). Con AG se efectuó un ensayo denominado PRECISE. Con distintos matices en cada uno de los estudios, todos ellos demostraron que el uso temprano de IFNB o AG en el síndrome aislado retrasa significativamente la conversión a EM confirmada tanto por la clínica como por nuevas imágenes de RM. Por esta razón, cualquiera de los medicamentos mencionados tiene una recomendación de clase A para demorar la aparición de nuevos brotes o de nuevas lesiones en RM. Las autoridades sanitarias

han aprobado la indicación de cualquiera de los tres IFNBs y el AG para el tratamiento del síndrome aislado a las mismas dosis y frecuencia que en la forma EMRR.

En la literatura existe controversia sobre qué enfermos con síndrome aislado tratar. Parece razonable que sean tratados aquellos pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento, esto es, quienes más riesgo tienen de evolución desfavorable (recaídas, deterioro neurológico), consideración que el neurólogo debe estimar basándose en datos clínicos o paraclínicos.

Tabla I. Resumen de las recomendaciones de tratamiento según la forma clínica

Forma clínica	Tratamiento recomendado
Síndrome desmielinizante aislado (SDA)	IFNB 1b sc, 1a im, 1a sc y AG
Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)	Tratamiento inicial: IFNB 1b sc, 1a im, 1ª sc y AG. Casos de inicio agresivo: fingolimod o natalizumab. Ineficacia de tratamiento inicial: fingolimod, natalizumab, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad)
Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) con brotes	IFNB 1b sc, 1a sc, mitoxantrona (usada raramente en la actualidad)
Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) sin brotes	No hay evidencia de tratamiento eficaz
Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP)	No hay evidencia de tratamiento eficaz

PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEAS DE TRATAMIENTO. FRACASO TERAPÉUTICO. ESCALADO

La terapéutica de la EM está evolucionando rápidamente no solo por la incorporación de nuevos medicamentos 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 concurren determinadas características que se detallan en el apartado correspondiente de esta guía. A medida que se profundiza en el conocimiento de la EM, en la acción y respuesta a los fármacos y en la puesta a punto de biomarcadores para distintos aspectos de la enfermedad, cabe anticipar la posibilidad de ajustar el tratamiento según el perfil de cada paciente en un futuro cercano.

Cuando las agencias reguladoras como la EMA autorizan la comercialización de un determinado medicamento para una enfermedad, precisan unas indicaciones de



uso que avalan un balance beneficio/riesgo positivo basándose en datos de eficacia y seguridad. Sobre estas indicaciones en una etapa posterior, otros organismos sanitarios de cada país efectúan evaluaciones adicionales para financiar o no, y bajo qué condiciones, el medicamento en función de su eficiencia. En el tratamiento de la EM, los conceptos de medicamentos de primera línea (IFNBs, AG y en formas de inicio agresivo fingolimod y natalizumab) y segunda línea (los dos últimos y la mitoxantona) derivan de las evaluaciones de la autoridad reguladora y quedan recogidos en cada ficha técnica.

Importa señalar que los medicamentos agrupados bajo el epígrafe de primera o segunda línea de tratamiento no son equivalentes entre sí. La valoración clínica práctica puede incluir en casos concretos indicaciones que no estén recogidas en las fichas técnicas de los fármacos y que pueden derivar de consensos clínicos. La valoración del médico especialista sobre la base de la evidencia disponible es un aspecto básico en la práctica para decidir qué fármaco utilizar en un paciente determinado.

Los conceptos de primera y segunda línea, ampliamente difundidos en la comunidad internacional implican el concepto de fallo o fracaso terapéutico. No existe acuerdo sobre qué se considera fallo terapéutico o respuesta subóptima. Inicialmente, se ha considerado que un medicamento utilizado para el tratamiento inicial de la EM fracasa cuando no consigue la esperada respuesta de reducción en torno a un 30 % de la tasa anualizada de brotes, pero varios estudios han valorado asimismo datos de RM y de progresión de discapacidad para elaborar criterios más complejos de fracaso terapéutico. Cuando uno de los medicamentos iniciales no consigue el efecto deseado se plantea el paso a medicamentos agrupados en segunda línea, con mayor eficacia y riesgo asociado. Este proceso supone la idea de escalado terapéutico. El grupo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología ha elaborado un consenso sobre el uso de los medicamentos para la EM, revisable periódicamente, que incluye consideraciones específicas de todos estos aspectos⁴¹.

4.3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Miguel Ángel Hernández Pérez

Los pacientes de Esclerosis Múltiple (EM) padecen de una serie de síntomas que pueden ser independientes de la evolución de la enfermedad. El manejo de estos síntomas influyen significativamente en la calidad de vida en la EM y con frecuencia requieren un manejo de medidas terapéuticas multidisciplinares (farmacológicas, rehabilitadora, quirúrgicas, etc.)⁴²⁻⁴⁵.

ESPASTICIDAD

Es uno de los signos más frecuentes en la EM y supone un problema adicional al déficit motor que dificulta la marcha. El tratamiento precoz aporta claros beneficios y evitar deformidades. Varios factores pueden incrementar la espasticidad como las infecciones, calor, fiebre, tejidos compresivos, dolor articular, ortesis inadecuada y posturas incorrectas y prolongadas.

Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

Se realizan técnicas de estiramiento de forma sostenida, ejecución de movimientos pasivos, estimuladores mecánicos por vibración, férulas nocturnas y aparatos de ortesis. Es recomendable la natación.

Tratamiento farmacológico

- **Baclofén oral.** La administración se debe iniciar de forma gradual (5 mg/8 horas) hasta alcanzar una dosis máxima de 75-125 mg/día repartidos en 3 o 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 la dosis óptima.
- **Tizanidina.** La dosis inicial es de 2 mg/día aumentando hasta una dosis habitualmente entre 12 y 24 mg/día repartidos en 3 o 4 tomas con un máximo diario de 36 mg.
- **Benzodiacepinas.** Por su efecto sedante están indicados para evitar los espasmos nocturnos. Los más empleados son: diacepam (10-20 mg/día) y clonacepam (2-8 mg/día).



- ▶ **Gabapentina.** La dosis recomendada es de 900 a 3600 mg/día. Puede mejorar el dolor que acompaña a la espasticidad.
- ▶ **Dantrolene.** Indicado en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares. Se inicia con dosis de 25 mg/día hasta un máximo de 400 mg/día.
- ▶ **Canabinoides.** Se ha autorizado en su presentación en aerosol oral (2,7 mg Tetrahidocannabinol, 2.5 mg Cannabidiol). Requiere la administración de 4 a 10 inhalaciones/día con ajuste de dosis en base a respuesta y tolerancia.

Tratamientos intensivos

- ▶ **Toxina botulínica.** Se administra en músculos seleccionados (en dos o tres puntos) y requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo) El inicio del efecto comienza a las pocas semanas y dura de dos a tres meses.
- ▶ **Baclofeno intratecal.** Se puede emplear en casos seleccionados de espasticidad grave y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por un catéter intratecal colocado en zona lumbar y con recargas periódicas.
- ▶ **Cirugía de la espasticidad.** Es un tratamiento agresivo e irreversible que se reserva como última opción cuando todas las medidas previas hayan fracasado. Se pueden realizar varias técnicas:
 - Neuroquirúrgicas: neurectomías (del nervio obturador), rizotomías y mielotomías.
 - Ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos.
- ▶ **Estimulación neurógena trascutánea eléctrica.** Se ha comenzado a utilizar con resultados variables.

FATIGA

La fatiga es un síntoma muy frecuente en la EM, siendo reconocida como criterio de incapacidad y relacionado con diferentes dominios de calidad de vida. El calor, la fiebre, las infecciones, el ejercicio inadecuado, el estrés, los trastornos emocionales y la depresión pueden empeorar o agravar la fatiga. Algunos fármacos utilizados en la EM pueden incrementar la fatiga como el baclofeno, diazepam, oxibutinina, carbamazepina, interferones beta y mitoxantrona.

Tratamiento farmacológico

- ▶ **Amantadina.** Es el fármaco más usado aunque con resultados variables. La dosis habitual es de 100 mg a 200 mg/día. Alrededor del 30 % responden favorablemente. No suele administrarse por la tarde ya que puede provocar insomnio.
- ▶ **Inhibidores de la recaptación de serotonina.** Aparte de los efectos antide-

presivos 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.

- ▶ **Modafinilo.** En algunos ensayos clínicos ha demostrado que puede obtenerse un beneficio en el control de la fatiga, especialmente cuando se asocia a somnolencia diurna. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día.
- ▶ **Otros fármacos.** Se han empleado otros fármacos con variable e irregular respuesta. Así, metilfenidato, canabinoides, pemolina. Algunos de estos fármacos son adictivos.

Tratamiento no farmacológico

- ▶ **Medios ortopédicos.** La ayuda en la marcha ha conseguido disminuir la fatiga.
- ▶ **Rehabilitación.** Realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos períodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 minutos) y entrenamiento en terapia ocupacional.
- ▶ **Disminución de la temperatura corporal.** Es importante la prevención, evitando la exposición a ambientes calurosos o controlando la temperatura ambiental (aire acondicionado) o chaleco hipotérmico.
- ▶ **Conservación de la energía o economía del esfuerzo.** Reorganizar el tiempo, realizando descansos regulares y efectuando las actividades a primera hora de la mañana

ATAXIA Y TEMBLOR

No existe 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.

Tratamientos farmacológicos

- ▶ **Isoniacida.** Se ha descrito una reducción del temblor aunque el beneficio en términos de la incapacidad funcional no es tan evidente. La dosis entre 300-1.200 mg/día. Debe administrarse simultáneamente piridoxina 100 mg/día.
- ▶ **Propranolol.** Se ha demostrado eficacia entre 160 a 240 mg/día, lo cual limita su aplicación debido a sus efectos depresores cardiovasculares.
- ▶ **Primidona.** Puede reducir el temblor pero suele provocar simultáneamente una sedación. La dosis varía entre 25-500 mg/día.
- ▶ **Benzodiazepinas.** Se ha empleado el diazepam (dosis: 5-15 mg/día) y el clonazepam (dosis: 0.5-2 mg/día) con leve control del temblor.



Rehabilitación

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.).

Tratamiento quirúrgico

- ▶ **Talamotomía.** Pueden mejorar el temblor con la cirugía entre el 25 % y el 50 %. 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.
- ▶ **Estimulación talámica.** El electrodo activo se sitúa habitualmente en núcleo ventromedial del tálamo y puede ser unilateral o bilateral. Pueden mejorar la intensidad y frecuencia del temblor.

TRASTORNO DE LA MARCHA

Los trastornos de la marcha son muy frecuentes en la EM y la principal causa de discapacidad.

Tratamiento Rehabilitador

La prescripción de un determinado ejercicio terapéutico dependerá del objetivo buscado: inducción de la actividad motora voluntaria, mejora de la retroalimentación sensitiva, inhibición de patrones motores no deseados, mejoría de la coordinación, prevención de contracturas articulares, etc. Cuando la paresia o debilidad sea moderada, los pacientes precisarán la ayuda de férulas y ortesis para estabilizar las articulaciones. Si la paresia es más intensa se ha de utilizar algunas ayudas compensatorias y enseñar métodos de utilización de bastones, muletas o andadores para proporcionarles una mayor estabilidad.

Tratamientos farmacológicos

Recientemente se ha aprobado la fampridina para los trastornos de la marcha en pacientes con EM. La dosis es de 10 mg/dos veces al día.

En la tabla II se recoge el nivel de recomendación del tratamiento farmacológico sintomático en la esclerosis múltiple.

Tabla II. Nivel de recomendación del tratamiento farmacológico sintomático en la esclerosis múltiple

Síntoma	Tratamiento	Recomendación
Espasticidad	Baclofeno	A
Espasticidad	Tizanidina	A
Espasticidad	Tetracanabidiol	B
Fatiga	Amantadina	C
Fatiga	Modafinilo	C
Temblor	Isoniazida	Rec SEN
Temblor	Propranolol	Rec SEN
Trastorno marcha	Fampridina	C

4.4. OTROS TRATAMIENTOS

Jaume Sastre Garriga
José Meca Lallana

TRATAMIENTO NEURORREHABILITADOR EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Desafortunadamente, y a pesar del reciente incremento del número de fármacos aprobados para el tratamiento de fondo de la enfermedad, las personas con esclerosis múltiple a menudo desarrollan grados variables de discapacidad. También muy a menudo esta discapacidad es compleja y asocia diferentes síntomas y trastornos, que a menudo se interrelacionan haciendo poco efectivo su manejo individual. El concepto neurorrehabilitador se adapta, a través del énfasis en la educación del paciente y la promoción de su autonomía, a dicha complejidad y a su evolución a medida que la enfermedad progresa⁴⁶.

Idealmente, los esquemas rehabilitadores en las personas con esclerosis múltiple deberían ser llevados a cabo por equipos multidisciplinares, capaces de cubrir toda su gama de posibles necesidades. Dichos equipos deberían trabajar centrándose en los problemas presentados por el paciente y no tanto desde una perspectiva puramente unidisciplinar. En esta línea, no deberíamos hablar de tratamiento fisioterapéutico sino de rehabilitación de la movilidad, sean cuales sean las disciplinas involucradas en dicha rehabilitación. Dichos equipos deben valorar y decidir, junto al paciente y al familiar o la persona que conoce mejor la situación, cuáles son los objetivos a trabajar durante el programa terapéutico⁴⁷.

De hecho, entre los componentes clave de cualquier programa neurorrehabilitador se hallan la valoración inicial de necesidades, la definición de objetivos terapéuticos y la medición del resultado obtenido. Dichos objetivos deben situarse dentro del esquema conceptual de la International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), que emplaza sobre dos niveles iniciales de patología orgánica y deterioro funcional y estructural corporal, otros dos niveles relativos a las actividades en el entorno del individuo (antiguamente "discapacidad") y a su participación en sociedad (antiguamente "handicap")⁴⁸. Dentro de este esquema los objetivos neurorrehabilitadores deben centrarse en mejorar la autonomía en actividades y participación de las personas afectadas, de modo que se obtenga, como resultado último, una mejora de su calidad de vida. Estos objetivos deberían tener las características definidas en el modelo SMART (por sus siglas en inglés): *specific, measurable, achie-*

vable, relevant and time limited. Existe evidencia que indica que la determinación de dichos objetivos se debe llevar a cabo con la participación del paciente, dado que ello mejora la relevancia de dichos objetivos, siendo los objetivos marcados menos y mayor el porcentaje de objetivos conseguidos⁴⁹.

Una vez iniciado el proceso neurorrehabilitador, este debe enfocarse, de manera jerárquica a, en primer lugar, el tratamiento del proceso fisiopatológico, si fuera posible mediante el uso de esquemas adaptados en combinación con tratamientos farmacológicos; en segundo lugar, a la mejora del rendimiento de los diferentes órganos afectados, mediante ejercicios específicos; en tercer lugar, a la readquisición de aquellas tareas relevantes para el individuo; y, por último, a la adaptación del medio en el que el individuo desarrolla su vida⁵⁰. Los equipos multidisciplinares deben incluir, como mínimo, profesionales de las siguientes disciplinas: fisioterapia, terapia ocupacional, trabajo social, psicología/neuropsicología, enfermería, logopedia, neurología/neurorrehabilitación. Estos profesionales deben estar integrados en el equipo o formar parte de los recursos a los que este tiene acceso de manera rápida. La definición concreta de las estrategias a implementar en cada persona con esclerosis múltiple no es posible, y los ensayos clínicos de rehabilitación multidisciplinar en esclerosis múltiple realizados hasta el momento han utilizado diferentes esquemas (¡en el caso que estos hayan sido definidos!)⁴⁵. Una revisión Cochrane reciente⁴⁵ ha demostrado que los programas neurorrehabilitadores interdisciplinarios no modifican el nivel de deterioro de la función, pero pueden mejorar las actividades y participación de las personas con esclerosis múltiple. En esta misma revisión se recomienda la reevaluación regular para valorar la necesidad de reiniciar estos programas, posiblemente de manera anual⁵¹. Sin embargo, como ya indica esta misma revisión, queda mucho trabajo por delante para definir de manera exacta el contenido y la intensidad adecuada de los programas, su frecuencia y su coste-eficacia.

Mención aparte requieren los esquemas neurorrehabilitadores destinados al tratamiento de síntomas y problemas específicos, como es el caso del trastorno cognitivo. En este campo, se dispone de evidencia favorable para recomendar el uso de la *modified story memory technique* en el manejo de los trastornos del aprendizaje y la memoria⁵²; no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de estrategias concretas en el manejo de los trastornos de atención y funciones ejecutivas ni en el manejo del trastorno cognitivo de manera global. No existe evidencia suficiente para establecer ningún tipo de recomendación para el manejo rehabilitador de la fatiga⁵³ o la espasticidad⁵⁴ en esclerosis múltiple.



TRATAMIENTOS EN DESARROLLO

Terapia celular

Las investigaciones realizadas en los últimos años con *stem cells* mesenquimales (MSC) postulan la terapia celular como una opción terapéutica futura en esclerosis múltiple (EM).

Las MSC son un subtipo de células estromales que pueden extraerse de forma relativamente sencilla de tejidos adultos que contengan tejido conectivo (como médula ósea, tejido adiposo y líquido amniótico). Una vez aisladas, su multiplicación *in vitro* también resulta bastante accesible.

En modelos experimentales se ha observado que las MSC penetran en el interior del SNC y aunque no pueden transdiferenciarse en neuronas, son capaces de inhibir la encefalomiелitis autoinmune experimental, al producir un efecto inhibitorio sobre linfocitos T y B y macrófagos y un efecto trófico sobre neuronas y oligodendrocitos, ejerciendo un efecto dual inmunomodulador y neuroprotector⁵⁵.

En el año 2010 un panel de expertos elaboró un documento de consenso⁵⁶ con recomendaciones sobre cómo debería ser el tratamiento con MSC en pacientes con EM, sobre el diseño de los ensayos clínicos (EECC) con MSC y el tipo de pacientes que podrían ser incluidos, y también qué características deberían tener las MSC que se administren. En el documento se recomienda incluir en EECC cualquier forma de EM, siempre que haya síntomas de progresión, actividad clínica y actividad radiológica. También se considera que en la actualidad el objetivo primario de cualquier estudio de EM con MSC debe ser la seguridad, quedando las variables clínicas y radiológicas relegadas a secundarias.

En una extensa búsqueda realizada en Medline, Embase y Cochrane hasta septiembre 2012 no se encontraron publicaciones de ensayos clínicos controlados con MSC. Un estudio abierto fase 2a (Nivel de evidencia IV) publicado en febrero de 2012⁵⁷ incluyó 10 pacientes con EM secundaria progresiva, afectación clínica y electrofisiológica de las vías visuales y una puntuación EDSS entre 5,5 y 6,5.

Los pacientes fueron tratados con una media de 1,6x10⁶ MSC/kg de médula ósea vía intravenosa sin efectos adversos relevantes durante la infusión ni en los 10 meses de seguimiento posterior. Después del tratamiento se comprobó una mejoría significativa en la agudeza visual, una reducción en la latencia de los potenciales evocados visuales y un incremento del área del nervio óptico respecto a la situación basal.

En otros estudios, las MSC se han administrado por otras vías, no ajustadas a consenso⁵⁶, y se han incluido pacientes con otras enfermedades neurológicas.

En la actualidad sólo es posible otorgar un nivel de evidencia "U" a la seguridad y eficacia del tratamiento con MSC en EM. Parece que la administración de MSC en pacientes con EM podría ser segura, pero esta afirmación es circunstancial al basarse únicamente en la información que ofrecen estudios observacionales no controlados.

Tratamientos o terapias alternativas

Existen propuestas terapéuticas denominadas "alternativas" y diferentes a todas las expuestas en este capítulo. Quienes las propugnan no suelen basar sus afirmaciones en estudios con un mínimo nivel de evidencia, sustentados en el método científico ni sometidos a la consideración de un comité ético. En la actualidad cualquier molécula, método o procedimiento puede ponderarse para el tratamiento de la EM siempre que su investigación y desarrollo se ajuste al método científico y a la medicina basada a la evidencia, a fin de establecer su eficacia y seguridad.



Bibliografía

1. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. 2007.
2. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, et al. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(4): 413-6.
3. Multiple sclerosis, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2004.
4. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(2): 169-78, 5.
5. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2011). *Neurology* 2011; 76(3): 294-300.
6. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* Abril de 1993; 43(4): 655-61.
7. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Goodin DS, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2010; 74(23): 1877-85.
8. 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(3): 285-94.
9. Rudick R, Lee J-C, Bermel R, et al. Progression of disability over 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase III clinical trial of intramuscular interferon beta-1a. *Neurology* 2008; 70 (suppl 1): 9 –584.
10. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS Study Group. *Lancet* 7 de noviembre de 1998; 352(9139): 1498-504.
11. 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* Julio de 1995; 45(7): 1268-76.
12. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *MultScler* 2010; 16: 342–350.
13. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 20 de septiembre de 2012; 367(12): 1098-1107.
14. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 27 de abril de 2002; 359(9316): 1453-60.
15. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 26 de noviembre de 2002; 59(10): 1496-506.
16. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, et al European IFNbeta-1a (Avonex) Dose-Comparison Study Investigators. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 26 de noviembre de 2002; 59(10): 1507-17.
17. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Gardner JD, Jeffery DR et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study: a multicenter, randomized, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 10: 903-14.
18. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomized, multicenter study. *Lancet Neurol* 2009; 8(10): 889-97.
19. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de octubre de 2007; (4): CD003982.
20. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-70.
21. Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patients selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10: 745-58.
22. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-80.
23. Pelletier D, Hafler F, Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-47.
24. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-303.
25. Boster A, Edan G, Frohman E et al. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008; 7: 173-83.
26. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW et al. Alemtuzumab vs interferon beta 1-a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-801.
27. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380: 1819-28.
28. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
29. Kappos L, Li D, Calabresi PA et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2011; 378: 1779-97.
30. Martin R. Anti-CD25 (daclizumab) monoclonal antibody therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clinical Immunology* 2012; 142: 9-14.
31. Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 626-36.
32. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 7 de noviembre de 1998; 352(9139): 1491-7.
33. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001 Jun 12; 56(11): 1496-504.
34. Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 21-28 de diciembre de 2002; 360(9350): 2018-25.
35. Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, et al Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de enero de 2010; (1): CD006643.



36. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon-beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 28 de septiembre de 2000; 343(13): 898-904.
37. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 19 de mayo de 2001; 357(9268): 1576-82.
38. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 10 de octubre de 2006; 67(7): 1242-9.
39. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1503-11.
40. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Enero de 2012; 11(1): 33-41.
41. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*. Julio/agosto de 2010; 25(6): 378-90.
42. Correia JÁ, Airas L, Bartholome E et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 43: 139-168.
43. Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011; 29: 449-63.
44. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 1189-99.
45. Khan F, Tuner-Stokes L, Klipatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de abril de 2007; (2): CD006036.
46. Kesselring J, Comi G, Thompson AJ. Multiple Sclerosis. Recovery of function and Neurorehabilitation. Cambridge: Cambridge University Press 2010.
47. Sastre-Garriga J, Galán-Cartaña I, Montalbán X, Thompson A. Neurorehabilitación en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2005; 20(5): 245-254.
48. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health. ICF. Geneva, 2002.
49. Holliday RC, Cano SJ, Freeman JA, Playford ED. Should patients participate in clinical decision making? An optimized balance block design controlled study of goal setting in a rehabilitation unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 576-580.
50. Beer S, Khan F, Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *J Neurol* 2012; *J Neurol* 2012; 259: 1994-2008.
51. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 1999; 52: 50-56.
52. O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 761-769.
53. Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Int J Nurs Pract* 2008; 14: 81-93.
54. Stevenson VL. Rehabilitation in practice: Spasticity management. *Clin Rehabil* 2010; 24: 293-304.
55. Geroni E, Gallo B, Casazza S, et al. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol* 2007; 61: 219-27.
56. Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *MultScler* 2010; 16: 503-10.
57. Connick P, Kolappan M, Crawley C, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2012; 11(2): 150-6.

MISCELÁNEA

5

COORDINADOR
Mar Mendibe Bilbao



5.1. PROBLEMAS MÉDICO-SOCIALES RELACIONADOS CON LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Ester Moral Torres

EMBARAZO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis múltiple (EM) afecta en general a pacientes jóvenes y predominantemente mujeres. El embarazo es una cuestión que se plantea a menudo y por lo tanto nos hace considerar tanto su influencia sobre la enfermedad, como la necesidad de suspender o no el tratamiento y en qué momento resulta ideal planificarlo.

La primera pregunta que los pacientes suelen plantear, ante la posibilidad de un embarazo, es si se trata o no de una enfermedad hereditaria. Cabe decir que aunque la EM no siga un típico patrón hereditario, existe una predisposición genética. Un 15 % de pacientes con EM tienen al menos un familiar afectado: así, tener un padre afectado de EM supone un aumento de riesgo del 1-2 % de padecer la enfermedad, tener un hermano afectado aumenta el riesgo a un 2-4 % (este riesgo es igual para los gemelos dicigóticos) y en caso de gemelos monocigóticos el riesgo de que un hermano sufra la enfermedad, si el otro la padece, es de un 30 %^{1,2}.

Muchos genes han sido estudiados como posibles candidatos a estar relacionados con la enfermedad, tanto en lo que se refiere a su desarrollo, como a su evolución. Entre ellos destacan algunos pertenecientes al sistema HLA localizados en el cromosoma 6.

Así, algunos haplotipos parecen actuar como factor de protección para desarrollar la enfermedad, mientras que otros parecen actuar como potenciales desencadenantes de la misma, aunque no por sí solos sino confluyendo con otros factores al mismo tiempo^{3,4}.

Otra cuestión que se plantea durante la gestación es la influencia de esta sobre la evolución de la enfermedad. Numerosos estudios sugieren que la tasa de brotes disminuye de manera significativa durante el embarazo. El estudio PRIMS demostró que la tasa de brotes disminuía de manera significativa (comparando con la tasa de brotes del año previo a la gestación) llegando al máximo durante el tercer trimestre de embarazo (70 %). Este mismo estudio confirma que en el primer trimestre tras el parto, se produce un aumento significativo de la tasa de brotes⁵.



El estudio PRIMIS demostró también que no se apreciaron un mayor número de abortos o complicaciones en el parto en las pacientes con EM respecto a la población general y que no se detectó ninguna influencia de la anestesia epidural como posible desencadenante de brotes en las pacientes sometidas a ellas⁵.

Respecto al uso del tratamiento inmunomodulador, en general se aconseja suspender el mismo durante el embarazo pues se ignoran los efectos que el mismo puede tener sobre el feto. En algunos estudios practicados en animales se han apreciado incrementos de algunas malformaciones congénitas o aumento de abortos si el animal recibía tratamiento con inmunomoduladores durante la gestación, sin embargo, en los escasos pacientes que han presentado un embarazo no planeado y han mantenido el tratamiento durante semanas, hasta que el embarazo es detectado, no se han apreciado aumento de malformaciones congénitas en el feto o aumento del número de abortos.

Del mismo modo que se aconseja la suspensión del mismo durante el embarazo, se recomienda reiniciarlo inmediatamente tras el parto, evitando la lactancia materna, pues existe la posibilidad de que el fármaco se excrete en la misma y pueda tener efectos en el niño⁶.

El momento en que el tratamiento inmunomodulador debe ser suspendido también genera controversia: en general, es recomendable que la paciente suspenda el tratamiento al decidir planificar el embarazo y dejar de utilizar métodos anticonceptivos, pero debe tenerse en cuenta que a veces puede tardar meses en concebir, y, en caso de pacientes con enfermedad muy activa puede ser recomendable mantenerlo hasta que se constate el embarazo y suspenderlo entonces. Se debe personalizar la decisión en cada paciente.

Esta actitud resulta razonable, especialmente teniendo en cuenta que en los estudios realizados hasta el momento de pacientes que han mantenido tratamiento inmunomodulador durante las primeras semanas de embarazo, al no saber que estaban embarazadas, no se ha visto un aumento de las complicaciones en el neonato⁵.

Respecto al uso de tratamiento corticoideo en caso de embarazo, se recomienda, a ser posible, evitarlos durante el primer trimestre de embarazo pues es el momento en que se produce la organogénesis y en estudios en animales han sido descritas alteraciones. En el segundo y tercer trimestre pueden administrarse.

Por último solo apuntar que en los últimos tiempos se ha comentado la posibilidad de que exista un hipotético aumento de la actividad de la enfermedad en relación a la hormonoterapia utilizada para la fecundación *in vitro*. Por el momento existen varios estudios basados en pequeñas series de casos clínicos y sin duda son necesarios estudios con mayor número de pacientes que pudiesen ratificar esta hipótesis.

ANTICONCEPCIÓN

El uso de anticonceptivos en la mujer tratada con inmunomoduladores en edad fértil es necesario si esta mantiene relaciones sexuales pues, como se ha comentado con anterioridad, no se recomienda mantener el tratamiento inmunomodulador durante la gestación, al no existir datos sobre los posibles efectos de este sobre el feto.

No existe contraindicación para el uso de anticonceptivos hormonales en pacientes con esclerosis múltiple, aunque debe considerarse el hecho de que cuando estos son orales, en general se requiere un tiempo más o menos largo tras su suspensión antes de recuperar la función ovárica y por lo tanto esto puede comportar un tiempo prolongado de suspensión del tratamiento antes de conseguir quedarse embarazada. El uso del anillo mensual vaginal (al tener este una dosis hormonal muy baja) permite recobrar la función ovárica tras su retirada en muy poco tiempo y puede ser una buena alternativa a los anticonceptivos orales⁷.

CIRUGÍA, ANESTESIA Y PUNCIONES LUMBARES

No existe contraindicación neurológica para que un paciente con EM reciba anestesia local, epidural, general o bien se someta a un procedimiento quirúrgico. Lo mismo cabría decir respecto a las intervenciones dentales, que pueden ser consideradas intervenciones de cirugía menor.

Respecto a someterse a la anestesia epidural o la realización de una punción lumbar, cabe decir que antiguamente se había sugerido que esto podría ser desencadenante de un brote, pero posteriores estudios han desmentido ésta afirmación.

VACUNAS

Durante los años 90 se sugirió que la vacuna de la hepatitis B podía actuar como un posible desencadenante de la EM. Posteriormente, otros estudios han descartado la relación de esta vacuna, así como la del tétanos, como posibles desencadenantes de la enfermedad o de un posible brote de la misma.

Otra vacuna de la cual se ha hablado en muchas ocasiones ha sido la de la gripe, habiéndose propuesto como desencadenante de brotes de la enfermedad o de la encefalomielititis alérgica diseminada (ADEM), sin embargo, estudios posteriores no han mostrado un aumento de riesgo tras la utilización de la vacuna.

En pacientes inmunosuprimidos se recomienda la vacunación tanto para la gripe convencional como para la gripe A, siempre que se haga con vacunas de virus inacti-



vados. Otras vacunas como la de la fiebre amarilla son algo más controvertidas, pues aunque el balance riesgo/beneficio si se viaja a una zona endémica es claro a favor de la vacunación, pues la enfermedad puede resultar mortal, debe tenerse en cuenta que la literatura sugiere la posibilidad de que la vacuna desencadene brotes de la enfermedad y que debe contraindicarse en caso de pacientes con EM en tratamiento inmunosupresor o de pacientes embarazadas.

En un metanálisis que revisa múltiples artículos sobre el tema, llevado a cabo en el 2011 y publicado en el *Journal of Neurology* se concluye que la vacunación contra BCG, hepatitis B, poliomielitis, gripe, sarampión, rubeola, parotiditis, fiebre tifoidea, difteria y tétanos no han mostrado un incremento del riesgo de desarrollo de EM o de presentar brotes de la enfermedad en caso de padecerla⁸⁻¹⁰.

INFECCIONES

En numerosas ocasiones se ha intentado correlacionar la primoinfección por algunos virus como el Epstein Barr, el virus del herpes simple 6 o el virus varicela-zoster, como posibles factores coadyuvantes en el desarrollo de la enfermedad. Algunos estudios apoyan esta hipótesis, aunque a día de hoy no existe ningún trabajo que permita afirmar de forma taxativa el papel de ninguno de estos virus en la etiopatogenia de la EM¹¹⁻¹³.

En ocasiones, ha sido sugerido un posible aumento de infecciones, en relación con la administración de tratamientos inmunomoduladores de primera línea, pero, en general, tampoco se observa un franco aumento de infecciones con el uso habitual de estos, aunque están descritas como posibles efectos secundarios en su ficha técnica.

Sí que se aprecia un cierto aumento de infecciones en pacientes inmunosuprimidos o en tratamiento con inmunomoduladores de segunda línea, en general hablamos de infecciones de tracto urinario o de vías respiratorias altas y normalmente son de carácter leve.

En el caso del tratamiento con fingolimod está descrito un aumento del índice de reactivación de infecciones por virus pertenecientes a la familia herpes, por lo que se requiere constatar la existencia de títulos positivos en sangre de anticuerpos anti-varicela previo al inicio de dicho tratamiento.

En el caso de tratamiento con natalizumab, este se ha asociado a una infección oportunista del sistema nervioso central por virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva). Se trata de un efecto secundario raro en relación al tiempo de administración del tratamiento y a la presencia de factores coadyuvantes como la inmu-

nosupresión previa, pero resulta grave en caso de presentarse. No se dispone en la actualidad de un tratamiento efectivo.

Ocasionalmente la presencia de fiebre debido a una infección produce lo que se denominan pseudobrotes o empeoramiento de los síntomas relacionados con la fiebre.

En situaciones en las que aumenta la temperatura corporal se puede desencadenar el fenómeno conocido como Uthoff (si existen antecedentes de neuritis óptica) o Uthoff-like en caso de que los síntomas no afectasen al nervio óptico. En esta situación el paciente puede experimentar nuevamente (o notar empeoramiento de los mismos si habían quedado secuelas) síntomas previamente percibidos durante un brote previo (disminución de agudeza visual transitoria, aumento de paresia o síntomas sensitivos transitorios). Estos síntomas, sin embargo, volverán a su estado basal o desaparecerán tras producirse el descenso de la temperatura corporal. Es por este motivo que, en general, se recomienda el uso precoz de antitérmicos en pacientes con EM, evitando la fiebre.

CALOR

Al igual que sucede con la fiebre, el aumento de la temperatura ambiental puede desencadenar un fenómeno de Uthoff o incremento de la astenia hasta en un 80 % de los pacientes con EM, es por este motivo que se les recomienda evitar situaciones de calor excesivo.

DIETA, TABACO Y ALCOHOL

No existe evidencia científica de que ningún tipo de dieta resulte especialmente beneficiosa para los pacientes con EM. Al igual que en el resto de la población, el consumo habitual de una dieta sana, mediterránea, rica en frutas, verduras, legumbres y baja en grasas saturadas es recomendable, pero no parece tener un especial efecto sobre el curso de la enfermedad⁷.

Se ha sugerido a su vez que los suplementos con vitamina D podrían reducir el riesgo de desarrollo de EM¹⁴, pero por el momento no se ha demostrado beneficio. Son necesarios más estudios sobre el tema para llegar a una conclusión definitiva. Con la formación científica que tenemos actualmente no se recomiendan los suplementos de vitamina D.

Tampoco se ha observado relación entre el pronóstico de la enfermedad y el uso de dietas hipocalóricas para adelgazar, siempre que estas sean razonables, con asesora-



miento médico y cumplan los requisitos de aportes necesarios de proteínas, hidratos de carbono, grasas y vitaminas.

Tampoco se ha demostrado una relación entre el consumo de alcohol y la evolución de la enfermedad aunque, al igual que la dieta y como para el resto de la población, se recomienda su consumo de manera responsable y evitando abusos.

Se sabe que el hábito tabáquico es perjudicial para la salud y también para la EM.

ESTRÉS

En los diferentes estudios realizados no se ha mostrado una relación directa entre el estrés crónico y el empeoramiento de la enfermedad. Más postulada ha sido la posible relación entre una situación de estrés agudo como desencadenante de un brote, aunque a día de hoy no existen evidencias concluyentes al respecto.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Son innumerables las terapias alternativas que en determinados momentos se han postulado como posibles tratamientos coadyuvantes o no para la EM: desde acupuntura, homeopatía, quiropraxis, suplementos vitamínicos, procedimientos quirúrgicos más o menos agresivos, ozonoterapia o inyecciones de veneno de abeja. Ninguno de estos tratamientos ha demostrado de manera científica ningún tipo de beneficio para la enfermedad y muchos de ellos carecen incluso del más mínimo rigor científico, o incluso pueden llegar a ser francamente perjudiciales para el paciente^{7,15}.

CONDUCCIÓN

En general la mayoría de pacientes con EM pueden conducir sin una especial dificultad. Sin embargo, en pacientes que sufren una disminución de agudeza visual, problemas de coordinación y deterioro cognitivo deberá evitarse la conducción. Aquellos que presenten paresias o déficits motores pueden requerir dispositivos de adaptación del vehículo para poder hacerlo.

TRABAJO

Es recomendable, en la medida de las posibilidades de cada paciente, mantener la actividad laboral. Se ha observado que en muchos casos el abandono del trabajo se asocia a un mayor incidencia de síntomas depresivos.

En algunos pacientes con mayor discapacidad puede ser necesario el realizar ciertas adaptaciones al lugar de trabajo habitual. Esto también puede ser necesario en pacientes con disminución de agudeza visual importante que requieran realizar trabajo de oficina o de precisión.

EJERCICIO

Sin duda la práctica de ejercicio regular es recomendable. En caso de discapacidad severa o moderada, la supervisión por un fisioterapeuta o monitor específico puede ayudar a dirigir los ejercicios, escoger los más adecuados para cada paciente y optimizar el resultado de los mismos.

Ejercicios como tai-chi o el yoga son especialmente recomendables en casos de afectación del equilibrio, aunque debe recomendarse supervisión de los mismos por profesionales expertos que estén informados de los posibles problemas de equilibrio que el paciente sufre.

La práctica de deportes puede comportar en algunas ocasiones, debido al aumento de temperatura corporal, la aparición de fenómeno de Uthoff o Uthoff-like. En este caso se recomienda descansar y suspender el ejercicio hasta que se reduzca la temperatura corporal y mejore la sintomatología. Una ducha con agua fría o templada ayudará a la desaparición de los síntomas.

5.2. ASPECTOS MÉDICO-LEGALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Lluís Ramió Torrentà

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica degenerativa de curso progresivo que provoca discapacidad, tanto física como cognitiva, a lo largo de su evolución. Es la causa más frecuente de discapacidad neurológica de origen no traumático en adultos jóvenes. Este hecho provoca una severa alteración de la calidad de vida a nivel personal, familiar, laboral y social, tanto para los enfermos afectados como para su entorno.

Los enfermos con EM ven reducida su esperanza de vida unos siete años en comparación con la población sana, y la discapacidad física y cognitiva que pueden adquirir durante su evolución condicionan su calidad de vida y la de sus familiares. 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.

DERECHOS DEL ENFERMO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los pacientes deben tener preservados no solo sus derechos como ciudadanos sino también como enfermos^{16,17}. Los más relevantes son los siguientes:

- ▶ **Derecho a la protección de la salud**^{16,17}. 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 en la Constitución Española, que lo consagra como un derecho fundamental. Asimismo, viene referido en la Ley General de Sanidad del año 1986¹⁸, en la Ley del Medicamento de 1990 y la Ley General para la Defensa de Consumidores y Usuarios de 1984, entre otras disposiciones normativas.
- ▶ **Derechos básicos como paciente**^{16,17}. 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 inti-

midad, 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.

- ▶ **Derecho a la información**^{16,17}. El enfermo tiene reconocido el derecho a conocer toda la información disponible sobre cualquier actuación en el ámbito de su salud, sea tanto referente a su proceso diagnóstico como durante su tratamiento, 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 su historia clínica y a obtener copia de los datos que figuran en ella cuando lo necesite o lo requiera.
- ▶ **Derecho a la protección de los datos personales**¹⁹. Este derecho viene regulado por la Ley de Protección de Datos Personales¹⁹, 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.
- ▶ **Derecho a la intimidad**^{16,17}. El enfermo tiene derecho a que se respete la confidencialidad de los datos referentes a su enfermedad.
- ▶ **Derecho a que se respete su voluntad establecida por las instrucciones previas**^{16,17}. El enfermo tiene reconocido el derecho a que se le respete su voluntad última a través del documento de instrucciones previas (documento de últimas voluntades), donde manifiesta por escrito y anticipadamente su voluntad.
- ▶ **Derecho a las prestaciones por pérdida de autonomía**²⁰. El enfermo tiene derecho a recibir las prestaciones sociales por incapacidad que define la Ley de la Dependencia²⁰, 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.
En la Ley de Dependencia del 2006²⁰ se establecen tres grados de dependencia con dos niveles cada uno en función de la autonomía de las personas y de la intensidad del cuidado que requiere:
 - Grado I. Dependencia moderada: Cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, al menos una vez al día.
 - Grado II. Dependencia severa: Cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria dos o tres veces al día; pero no requiere el apoyo permanente de un cuidador.
 - Grado III. Gran dependencia: Cuando la persona necesita ayuda para realizar las actividades básicas de la vida diaria varias veces al día y, por su pérdida total de autonomía mental o física, necesita el apoyo indispensable y continuo de otra persona.
- ▶ **Derecho de asociación**^{16,17}. Como ciudadanos, los enfermos tienen derecho a asociarse según lo establecido en la ley y crear asociaciones que defiendan sus intereses.



RELACIONES MÉDICO-PACIENTE EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Puesto que se trata de una enfermedad crónica, el neurólogo y el equipo sanitario mantienen una larga relación con el paciente, que debe basarse en principios básicos que contribuyan a su mejor atención.

- ▶ **Respeto mutuo.** Las relaciones entre el equipo sanitario y el paciente deben estar basadas en el respeto mutuo. El paciente tiene derecho a ser tratado con dignidad y el equipo sanitario a recibir el mismo trato por parte del paciente. El paciente debe ser considerado como un enfermo y el personal sanitario que lo atiende como profesionales cualificados. Dentro del respeto se incluye que el equipo sanitario no puede establecer opiniones fuera del ámbito médico o sanitario sobre el paciente, ni emitir juicios de valor sobre su comportamiento.
- ▶ **Confidencialidad.** La información personal recibida por el equipo sanitario 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, debe constar en la historia clínica.
- ▶ **Consentimiento informado.** En todo procedimiento clínico que deba practicarse al paciente, este debe ser adecuadamente informado y expresar su consentimiento. En los procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, que conlleven algún potencial riesgo para el paciente debe obtenerse un consentimiento informado firmado tanto por el paciente como por el médico responsable.
- ▶ **Juicio médico independiente.** Todas las decisiones relacionadas con el paciente deben ser tomadas por el médico o equipo sanitario con independencia. Cuando ello no vaya a ocurrir, por razones personales, emocionales o de cualquier otro tipo, el profesional sanitario correspondiente debe abstenerse y ceder la decisión a un colega.
- ▶ **Ética de la investigación**²¹. La necesidad del progreso científico por sí misma no está por encima de la dignidad del paciente. Por ello, no se justifica la práctica de técnicas o intervenciones diagnósticas o terapéuticas innecesarias solo en virtud del aumento del conocimiento científico, sin representar un potencial beneficio para el paciente u otros enfermos de EM.
- ▶ **Ensayos clínicos**²¹. 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.
- ▶ **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.

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.

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.

RECOMENDACIÓN A CONSIDERAR EN LA ATENCIÓN CONTINUADA DE LOS PACIENTES

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

- ▶ Complimentar la historia clínica, garantizando su confidencialidad como documento de información sobre el paciente.
- ▶ Solicitar el consentimiento informado de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, facilitando información precisa sobre las mismas y específicamente sobre los potenciales efectos adversos que pueden conllevar.
- ▶ Informar al paciente sobre la enfermedad, su curso predecible y todas las diferentes opciones terapéuticas.
- ▶ Informar sobre el acceso a las prestaciones sociales y al Sistema Nacional de Dependencia.
- ▶ Garantizar la protección del paciente en el acceso a programas de investigación y ensayos clínicos.
- ▶ Respetar la legislación sobre protección de datos personales, así como la confidencialidad médico-paciente.



Bibliografía

1. Katsnelson A. Twin study surveys genome for cause of multiple sclerosis. *Nature*. 29 de abril de 2010; 464(7293): 1259.
2. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics*. Febrero de 2009; 10(1): 5-11. Epub de 9 de octubre de 2008.
3. Link J, Kockum I, Lorentzen AR, et al. Importance of human leukocyte antigen (HLA) class I and II alleles on the risk of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7(5): e36779. Epub de 7 de mayo de 2012.
4. Romero-Pinel L, Pujal JM, Martínez-Yélamos S, et al. HLA-DRB1: genetic susceptibility and disability progression in a Spanish multiple sclerosis population. *Eur J Neurol*. Febrero de 2011; 18(2): 337-42.
5. Vukusic S, Confavreux C. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol (Paris)*. Marzo de 2006; 162(3): 299-309.
6. Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R, et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. Agosto de 2009; 66(8): 958-63. Epub de 8 de junio de 2009.
7. Comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007. Prous Science. 2007.
8. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, et al. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 24 de enero de 2012; 8(3): 143-51. Doi: 10.1038/nrneurol.2012. 8.
9. Bardage C, Persson I, Orqvist A, et al. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*. 12 de octubre de 2011; 343: d5956. Doi: 10.1136/bmj.d5956.
10. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. Julio de 2011; 258(7): 1197-206. Epub de 24 de marzo de 2011.
11. Ascherio A, Munger KL. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol*. Septiembre de 2010; 5(3): 271-7. Epub de 6 de abril de 2010.
12. Garcia-Montojo M, Martínez A, De Las Heras V, et al. Herpesvirus active replication in multiple sclerosis a genetic control? *J Neurol Sci*. 15 de diciembre de 2011; 311(1-2): 98-102. Epub de 11 octubre de 2011.
13. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, et al. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist*. Diciembre de 2011; 17(6): 659-76.
14. Nolan D, Castley A, Tschochner M, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 7 de agosto de 2012; 79(6): 538-46. Epub de 11 de julio de 2012.
15. Stoll SS, Nieves C, Tabby DS, et al. Use of therapies other than disease-modifying agents, including complementary and alternative medicine, by patients with multiple sclerosis: a survey study. *J Am Osteopath Assoc*. Enero de 2012; 112(1): 22-8.
16. Código Civil.
17. Convenio europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>.
18. Ley General de Sanidad. <http://www.boe.es/boe/dias/1986/04/29/pdfs/A15207-15224.pdf>.
19. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?coleccion=iberlex&id=1999/23750> <http://www.boe.es/buscar/doc.php?coleccion=iberlex&id=2008/00979>.

20. Ley de Dependencia.
21. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?coleccion=iberlex&id=2006/21990>.
22. Real Decreto sobre Ensayos Clínicos.
23. <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2004-2316>.

