

Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica

Rogelio Domínguez Moreno^a, Mario Morales Esponda^a, Natalia Lorena Rossiere Echazarreta^a, Román Olan Triano^b, José Luis Gutiérrez Morales^c



Archivo

Resumen

La esclerosis múltiple es la enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso central más frecuente en sujetos de entre 20-50 años, y es la principal causa de discapacidad en este grupo. Su cuadro clínico suele ser de cuadros agudos neurológicos con remisiones posteriores y en algunos casos suelen ser progresivos hasta la muerte. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y se apoya en la evidencia de lesiones en resonancia magnética diseminadas en tiempo y espacio, los múltiples tratamientos en la actualidad no curan la enfermedad pero logran suprimir en gran número la cantidad de brotes. Realizamos esta revisión con el objetivo de mostrar el espectro general de esta amplia enfermedad con la idea de que sea de ayuda a médicos y estudiantes que no estén familiarizados con esta patología que es cada vez más frecuente en nuestro país.

Palabras clave: autoinmune, Epstein-Barr, esclerosis múltiple, interferón.

Multiple Sclerosis, a review of the literature Abstract

Multiple sclerosis is an autoimmune disease that affects the central nervous system, most common in young people aged 20-50 years. It is the leading cause of disability in this group. The clinical course is usually characterized by severe neurological afflictions followed by remissions and in some cases tend to be progressive to death. The diagnosis is based on clinical symptoms and is supported by the evidence of MRI lesions disseminated in time and space, multiple treatments are currently incapable of curing the disease but they are able to suppress outbreaks in great measure. This review was made with the mere objective to demonstrate the general spectrum of this wide illness with the idea that it is helpful to physicians and students who are not familiar with the disease that is becoming increasingly common in our country.

Key words: autoimmune, Epstein-Barr, multiple sclerosis, interferon.

^aFacultad de Medicina. Universidad Veracruzana, Campus Minatitlán. Veracruz, México.

^bServicio de Neurología. Hospital General de Zona No. 36. IMSS. Coatzacoalcos, Veracruz, México.

^cServicio de Neurología. Hospital Regional de Coatzacoalcos "Dr. Valentín Gómez Farías". Coatzacoalcos, Veracruz, México.

Correo electrónico: rogelio_dm@hotmail.com

Recibido: 22-junio-2011. Aceptado: 29-marzo-2012.

INTRODUCCIÓN

Una de las enfermedades más enigmáticas de la medicina es la esclerosis múltiple (EM), que a pesar de que ha sido bastante investigada aún no se han esclarecido algunos aspectos, como los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad así como la

fisiopatología y el tratamiento, por lo cual esta revisión tiene el objetivo de ofrecer conocimientos básicos en esos aspectos. El primer caso documentado fue el de la Santa Lidwina de Schiedam, en Holanda, quien inició a los 16 años con una caída mientras patinaba sobre hielo, posteriormente desarrolló síntomas de ceguera monocular, paresias y dolor caracterizado por milagrosas remisiones atribuidas a un origen divino. En 1868, Jean-Martin Charcot fue quien hizo la primera descripción anatomoclínica correlacionando los signos y síntomas con los cambios neuropatológicos postmortem (*la sclérose en plaques*), así mismo, propuso una triada constituida por nistagmos, temblor de intención y lenguaje escandido la cual ha sido abandonada¹.

DEFINICIÓN

La EM es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta a todo el sistema nervioso central. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes².

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La EM se clasifica en varios subtipos basándose en el curso clínico:

- *Remitente-recurrente*: cerca del 85% de los pacientes debutan con esta forma, se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones.
- *Secundariamente progresiva*: aparece 10-20 años después de la instalación de la forma remitente-recurrente, las remisiones se vuelven infrecuentes y por lo general son remplazadas por un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos a lo largo de meses a años, suelen quedar secuelas neurológicas y se considera la progresión de las lesiones tempranas.
- *Primariamente progresiva*: sólo 15% de los pacientes con EM se presentan con síntomas neurológicos progresivos y graduales sin remisiones desde el inicio. Generalmente los síntomas son mielopáticos.
- *Progresiva-recurrente*: es un subtipo de la forma primaria progresiva que puede tener recaídas raras

sobreimpuestas a una progresión lenta. A diferencia de la forma remitente-recurrente, este subtipo tiene escasez de lesiones cerebrales y espinales en la resonancia magnética, también difiere patológica, inmunológica y clínicamente (personas de mayor edad, razón mujer:hombre 1:1)³.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado para el desarrollo de EM están: infecciones virales, especialmente por el virus de Epstein-Barr, sexo femenino, poca exposición a luz solar (deficiencia de vitamina D), tabaquismo, historia familiar/genética, vivir en latitudes altas y nacer en mayo. Las enfermedades de origen viral que se han relacionado con la etiología de la EM son la enfermedad por el virus del moquillo canino, sarampión, varicela zóster, encefalitis por garrapatas, así como infección por HTVL-1, LM-7, virus del herpes 6 y virus Epstein-Barr. Este último es el que se asocia más fuertemente ya que cerca de 100% de los pacientes con EM son seropositivos para el virus de Epstein-Barr comparado con el 90% de los controles, esta diferencia es mayor en algunas poblaciones de niños con EM, por lo cual su papel no está bien definido.

La EM ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes, así mismo, las mujeres tienen un curso clínico diferente principalmente remitente-recurrente y los hombres tienden a presentar formas progresivas y con peor pronóstico. Ningún otro factor es tan fuertemente asociado al riesgo de EM que la latitud, esta es más frecuente al norte y sur del ecuador; así mismo se relaciona con la poca o nula exposición a la luz solar (fotobiología) y las bajas concentraciones de vitamina D, tal es así, que Dean demostró un bajo riesgo en migrantes de Reino Unido que se mudaron a la soleada Sudáfrica. Otro estudio prospectivo encontró que el consumo de vitamina D redujo en 40% el riesgo de desarrollo de EM. La vitamina D tiene propiedades inmunomoduladoras que se piensa son responsables de la asociación entre niveles bajos de esta vitamina y el desarrollo de EM. El humo de cigarro es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo y empeoramiento de la EM.

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado para el desarrollo de EM están: infecciones virales, especialmente por el virus de Epstein-Barr, sexo femenino, poca exposición a luz solar (deficiencia de vitamina D), tabaquismo, historia familiar/genética, vivir en latitudes altas y nacer en mayo.

Las personas que fuman 20-40 cigarrillos por día tienen 2 veces el riesgo de desarrollar EM comparado con no fumadores, y además, fumar empeora la progresión de la enfermedad. El humo de cigarro afecta el influjo y la activación de neutrófilos, macrófagos y monocitos, incrementa la expresión de la activación de los marcadores Fas (CD59) en los linfocitos B y TCD4. Fumar también se asocia con incrementos en la proteína C reactiva, IL6 y metabolitos urinarios de tromboxano que son marcadores importantes en la inflamación y enfermedades autoinmunes. Datos de modelos animales indican que fumar también aumenta la expresión de la metaloproteína 9. El fumar tiene efectos antiestrogénicos a través de la creación de formas inactivas de 2-hidroxicateolestrógenos y afecta el balance hormonal en mujeres, que afecta a su vez el balance TH1-TH2 en los linfocitos.

Los mecanismos aún no son del todo dilucidados, sin embargo con la evidencia epidemiológica reciente de la asociación de cigarro y EM se recomienda una mayor investigación y estudios de resonancia magnética. Los familiares de primer grado de un paciente con EM tienen de 15 a 25 veces más riesgo de desarrollarla. Cuando los 2 padres padecen EM, el riesgo aumenta a 20%. Aproximadamente 15% de los pacientes quienes tienen EM tienen al menos un familiar afectado por esta enfermedad. La asociación genética de EM con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente el haplotipo HLA-DR2 (DRB1*1501, DRB5*0101, DQA1*0102, DQB1*0602) ha sido

bien conocido por más de 30 años, en México Alvarado y cols. describieron que el 88% de los pacientes con EM mostraron HLA-DR2 y DR3 al igual que los casos en pacientes blancos. Sin embargo el rol que ésta empuña no es tan relevante como en otras enfermedades como diabetes o hipertensión, se postula que el riesgo genético con el que contribuyen estos haplotipos es del 10-60%. La prevalencia incrementada de EM en la gente nacida en mayo puede reflejar el déficit materno de vitamina D por haber tenido un embarazo en temporada invernal⁴.

El origen étnico también tiene un rol importante en el desarrollo de EM, algunos grupos tienen mayor riesgo que otros. Los afroamericanos tienen 40% menor riesgo que los blancos, otras poblaciones de bajo riesgo son los nativos americanos, mexicanos, puertorriqueños y japoneses, existe una virtual ausencia de la enfermedad en chinos y filipinos, este efecto seguramente esta genéticamente determinado⁵.

También se ha identificado que el embarazo, específicamente durante el tercer trimestre, es un factor protector e inclusive en pacientes con EM disminuye las recaídas y gravedad de éstas, lo anterior está relacionado con el aumento de hasta 20 veces los niveles de progestágenos y estrógenos; sin embargo, aunque durante el embarazo no aumenta la discapacidad ni las lesiones de sustancia blanca por resonancia magnética, en el posparto suelen haber recaídas en relación con la normalización de los valores hormonales y de la respuesta inmune⁶.

FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo de la EM ha sido asociado a múltiples factores, desde estímulos ambientales hasta desajustes inmunes, a pesar de su variada gama etiológica la patología clásica consiste en 3 aspectos: inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis. La mielina posee múltiples proteínas (proteína básica de la mielina, proteolípido de la mielina, glicoproteína oligodendrocítica de la mielina o glicoproteína asociada a la mielina) que son liberadas cuando la mielina es destruida, por ejemplo, en el curso de una infección. Posteriormente, estas proteínas libres son reconocidas por el complejo mayor de histocompatibilidad

tipo II (CMH II) que activa el complejo receptor de células T.

Es necesario para la patogenia de la EM la presencia de linfocitos T pertenecientes a una población anormal con disregulación inmunológica que les permita reaccionar a autoantígenos, es decir que sean autorreactivos. Para que los linfocitos T autorreactivos puedan acceder al sistema nervioso central (SNC) requieren la expresión de integrinas, las cuales les permiten unirse a moléculas de adhesión en la superficie endotelial, para luego degradar la matriz extracelular, el colágeno y la fibronectina con ayuda de enzimas llamadas metaloproteasas, mismas que realizarán la proteólisis de los componentes de la mielina. Una vez en el interior del SNC las células T se pueden generar 2 tipos de respuestas: TH1 y TH2, que producen diversas citocinas y tienen diferentes mecanismos efectores. La respuesta tipo TH1 produce citocinas proinflamatorias como IL2, TNF e IFN, activa las células presentadoras de antígenos (CPA), promueven la diferenciación hacia una respuesta TH1 e inhiben la respuesta tipo TH2, en contraste con la respuesta tipo TH2, que produce citocinas antiinflamatorias como la IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13 y regula así la inmunidad humoral, a la vez que reduce la inflamación local, promueve la diferenciación hacia TH2 e inhibe la diferenciación hacia TH1; por lo tanto, en la EM el tipo de respuesta observado es TH1.

La liberación de citoquinas proinflamatorias activa los macrófagos, que son las células que dan inicio a las lesiones en la EM, fagocitan la mielina, promueven la desmielinización activa por secreción de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. La mielina es importante para la conducción y para la protección del axón, por lo que su destrucción provoca enlentecimiento o bloqueo de la conducción nerviosa por desaparición de la conducción saltatoria y exposición de K de la membrana axónica, lo que causa prolongación del periodo refractario y explica la fatiga de los pacientes durante el ejercicio. Los síntomas paroxísticos son producidos por la desmielinización lateral del impulso nervioso por axones desmielinizados vecinos. La recuperación rápida puede ser producida por resolución del edema e inflamación, y una tardía puede ser debida a

utilización de vías axonales alternativas, remielinización o aumento de canales de Na internodales. El daño axonal es producido por desmielinización y proliferación anormal de los canales de Na en la membrana, con entrada de Na que se intercambia con Ca y esto causa degeneración neural. El daño axonal acumulativo se correlaciona con incapacidad irreversible^{7,8}.

EPIDEMIOLOGIA

La EM constituye una enfermedad que aqueja aproximadamente a 2 millones de personas en el mundo. La prevalencia en zonas de Norteamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda es de 590 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que es menos frecuente en Asia, India, África y Sudamérica. Las mujeres son más afectadas que los hombres con una proporción de 3:1⁹.

La prevalencia en Latinoamérica es de 2 hasta 13 casos por cada 100,000 habitantes con reportes variables en países como Cuba, donde se reporta en algunas regiones una prevalencia de hasta 103/100,000. En la década de los setenta en México se creía que la enfermedad era rara con una prevalencia de 1.6/100,000 con un incremento gradual hasta la prevalencia actual de 12-15 casos por cada 100,000 habitantes, pero sin duda esta cifra puede ser subestimada debido a la infraestructura del sistema de salud y a los subdiagnósticos, así como a la poca aplicabilidad de los criterios de McDonald en algunos centros, aunque también se cree que el aumento de los casos es debido al mestizaje puesto que la incidencia en indígenas es baja¹⁰.

Velázquez y cols. reunieron 98 pacientes del estado Chihuahua con una incidencia similar a la mencionada, la edad promedio fue de 35 años y el sexo más afectado fue el femenino en 83% de los casos. En los EUA el costo anual de esta enfermedad es de 10 billones de dólares por año, se desarrolla principalmente entre los 20-40 años, y la población del norte de Europa es la más vulnerable¹¹.

CUADRO CLÍNICO

Durante los episodios de inflamación los síntomas agudos se desarrollan típicamente a lo largo de varios días, se vuelven máximos después de 1-2 sema-

Tabla 1. Criterios de McDonald 2010 para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo ^b	Ninguno ^c
≥ 2 o más ataques ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
1 ataque ^a , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: Espacio: ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) ^d o esperar por un nuevo ataque ^a clínico que implique un sitio diferente en SNC Tiempo: Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con resonancia magnética, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar por un segundo ataque clínico ^a
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) mas 2 de 3 de los siguientes criterios ^d : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado)

^aUn ataque se define como el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen mas de 24 h en ausencia de fiebre o infección, 1 ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

^bEl diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de un ataque en el pasado que deben ser soportados por hallazgos objetivos.

^cNo se requieren estudios adicionales, sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea hecho con acceso a imágenes basadas en estos criterios, si la imagen o algún otro examen son negativos debe tenerse cuidado antes de hacer el diagnóstico de EM y deben considerarse diagnósticos diferenciales.

^dLas lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en sujetos con síndromes en tallo o médula espinal.

EM: esclerosis múltiple; IgG: inmunoglobulina G; SNC: sistema nervioso central.

Fuente: Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.

nas para finalmente ir disminuyendo y resolverse a lo largo de semanas o meses. Pueden existir síntomas residuales de manera indefinida especialmente síntomas sensitivos. Las manifestaciones clínicas típicas de la EM en relación con la localización del foco de desmielinización incluyen trastornos

sensitivos-motores en uno o más miembros (forma de presentación de aproximadamente 50% de los pacientes), neuritis óptica (síntoma inicial en el 25% de los pacientes), diplopía por oftalmoplejía internuclear), ataxia, vejiga neurogénica, fatiga, disartria, síntomas paroxísticos como neuralgia del

Tabla 2. Evidencias paraclínicas en el diagnóstico de esclerosis múltiple

¿Qué es una RM positiva?	¿Qué evidencia brinda la RM en el tiempo de diseminación?	¿Qué son los potenciales evocados visuales positivos?	¿Qué es un LCR positivo?
<p>Tres de los 4 siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Una lesión aumentada con Gd o lesiones hiperintensas en T2 si no existe lesión que se intensifique con Gd -Una o más lesiones infratentoriales -Una o más lesiones yuxtacorticales -Tres o más lesiones periventriculares <p>Nota: 1 lesión en médula puede sustituir a una lesión en cerebro</p>	<p>Una lesión que se intensifica con Gd que se ha demostrado en un scan realizado por lo menos 3 meses después del inicio del ataque clínico en un sitio diferente del ataque</p> <p>O</p> <p>En ausencia de lesiones intensificadas por Gd en un scan de 3 meses, scan de seguimiento después de 3 meses adicionales muestra una lesión captante de Gd o una nueva lesión T2</p>	<p>Deben de estar retrasados pero con una forma de onda bien conservada</p>	<p>Bandas IgG oligoclonales en el LCR (no en sangre) o índice elevado de IgG</p>

EM: Esclerosis múltiple; Gd: gadolinio; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética. Tomado de: Polman, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald" Criteria. *Annals of Neurology*. 2005;58:840-6.

trigémico (se presenta en menos del 10%), nistagmo, vértigo. Son más raros los signos corticales (afasia, apraxia, convulsiones, demencias) y los signos extrapiramidales como corea y rigidez¹².

DIAGNÓSTICO

Por lo regular, el diagnóstico de la EM depende de la documentación de múltiples eventos neurológicos centrales separados por tiempo y espacio (anatómicamente). Así mismo, se apoya de estudios paraclínicos como resonancia magnética, bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y potenciales evocados de tallo (visuales) (**tablas 1 y 2, figura 1**).

Dentro de los diagnósticos diferenciales que pueden simular EM y los cuales hay que descartar debido a su importancia en el tratamiento, se encuentran: encefalomiелitis diseminada aguda, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), enfermedad de Bechet, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, neuropatía aguda óptica isquémica, enfermedad de Susac, síndrome antifosfolípidos, neurosífilis, enfermedad de Lyme, deficiencia de cobre o zinc, enfermedad celíaca, deficiencia de vitamina E, enfermedad de Wilson, porfiria, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), linfoma de sistema nervioso central, síndrome paraneoplásico,

espondilosis,iringomielia, malformación vascular medular y toxinas¹³.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La EM es una enfermedad con un curso impredecible con una gran variedad de síntomas neurológicos que incluyen afección motora, sensitiva y cerebelosa lo cual hace difícil la valoración integral, y en algunas ocasiones ésta es inexacta aunque absolutamente necesaria para poder comparar la evolución de los pacientes de forma objetiva y para realizar valoraciones clínicas del efecto de los tratamientos en la práctica diaria y en estudios clínicos. Las escalas de las que disponemos miden aspectos distintos del deterioro neurológico producido por la enfermedad y de las consecuencias personales, familiares y sociales, de estas la más usada es la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *expanded disability status scale*), que ha recibido reconocimiento generalizado y universal en la evaluación clínica y de seguimiento en los pacientes con esclerosis múltiple (**figura 2**). Fue desarrollada por Kurtzke en 1983 y cuantifica la afectación de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación, que a su vez condiciona también las puntuaciones. Esta presenta la inconveniencia de variabi-

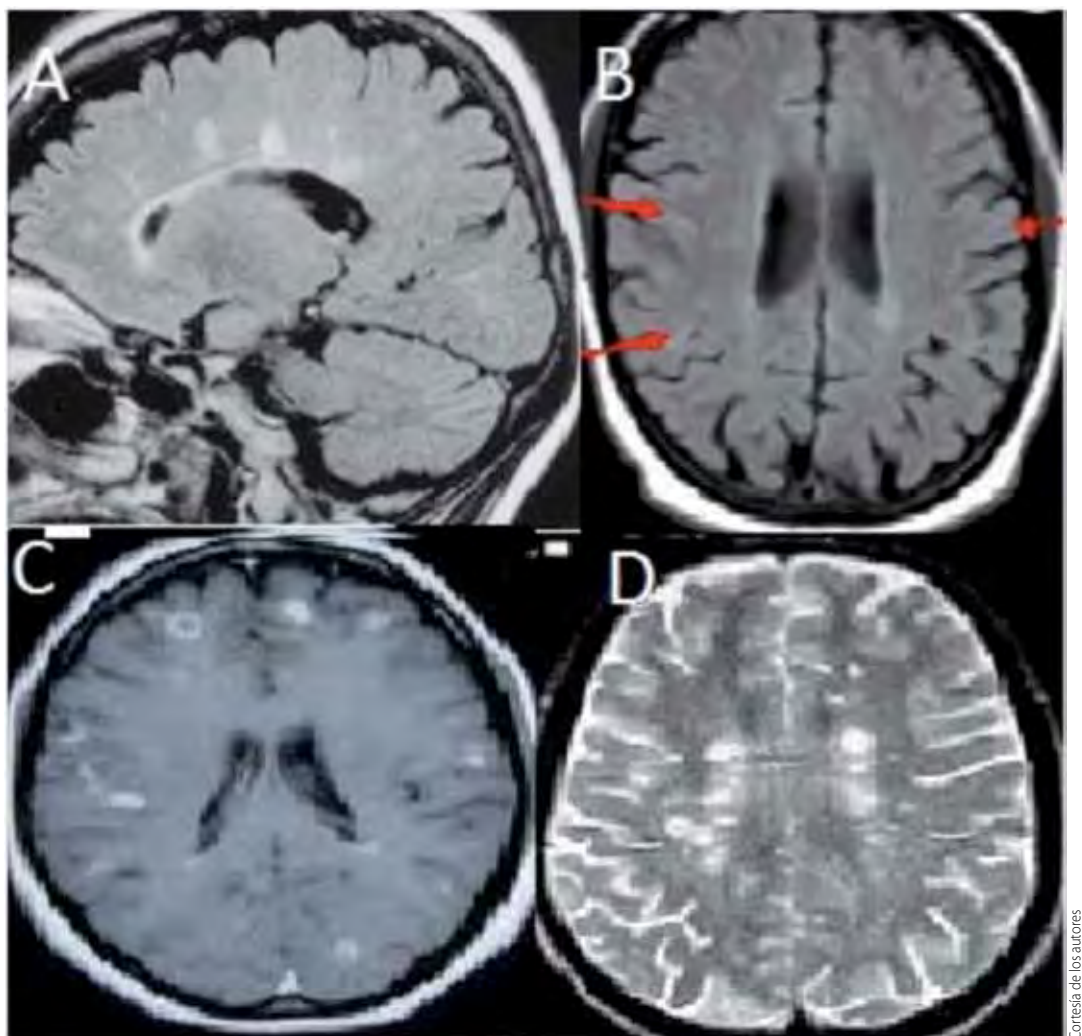


Figura 1. Diagnóstico por imagen, resonancia magnética

a) Secuencia FLAIR donde se ven los característicos dedos de Dawson que corresponde a placas de desmielinización que emergen del cuerpo calloso a la periferia. **b)** Lesiones yuxtacorticales en secuencia FLAIR. **c)** T1 contrastada donde se ven imágenes captantes de contraste anulares subagudas y nodulares agudas. **d)** Secuencia T2 donde se observan lesiones periventriculares hiperintensas.

Fuentes:

1. Hawker K, Frohman E. Multiple Sclerosis. Prim Care Clin Office Pract. 2004;31:201-26.
2. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al. Multiple Sclerosis. Med Clin N Am. 2009;93:451-76.
3. Carretero JL, Bowakim DW, Acebes JM. Actualización: esclerosis múltiple. Rev Medifam. 2001;11(9):516-29.

lidad interobservadores, por lo cual se recomienda entrenamiento estándar si se usara en estudios clínicos¹⁴.

Los aspectos que se toman en cuenta para la valoración de la respuesta al tratamiento y con ello la evolución del paciente son 3¹⁵:

- Número de recaídas
- Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, *expanded disability status scale*).
- Evidencia de cambios en la resonancia magnética (RM).



Figura 2. Escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Escala ampliada del estado de discapacidad) para la evaluación clínica de la esclerosis múltiple

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EM: esclerosis múltiple.

Fuente: Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.

En la clínica es más práctico evaluar la evolución del paciente cuantificando el número y gravedad de las recaídas así como los cambios en el estado neurológico, la resonancia magnética no se relaciona muy bien con la evolución del paciente, especialmente si no se usan técnicas estandarizadas, entonces no se considera a la resonancia magnética como método de seguimiento clínico pero sí en la diseminación en espacio así como evidenciado las lesiones agudas causantes de la recaídas¹⁶.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la EM están enfocados a prevenir la discapacidad, reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de las recaídas, mejorar los síntomas y restablecer la funcionalidad. El tratamiento ideal es el que proporciona todas es-

tas ventajas con el mínimo de efectos secundarios. Como ya se mencionó, la patogénesis más aceptada es la autoinmune, en la cual se basan los tratamientos actuales entre los que se encuentran los inmunosupresores inespecíficos como la azatioprina, mitoxantrona, ciclofosfamida, metilprednisolona entre otros, y el tratamiento inmunomodulador como los interferones beta 1a y 1b, así como el acetato de glatiramer.

El tratamiento se divide en 3 grupos: el de las exacerbaciones o brotes, la terapia modificadora de la enfermedad y el tratamiento de los síntomas. El tratamiento de los brotes se basa en corticosteroides, hormona adrenocorticotropa (ACTH) y plasmáferesis. Un esquema útil con corticosteroides es de metilprednisolona 1-2 g vía intravenosa por 3-7 días y después se continúa con dosis orales de pred-

Tabla 3. Fármacos usados para el manejo de los síntomas de esclerosis múltiple

Nombre genérico	Nombre comercial	Uso en la EM
Alprostadil	Caverject, Muse	Disfunción eréctil
Amantadina	Symmetrel	Fatiga
Amitriptilina	Elavil	Dolor (disestesias)
Baclofeno	Lioresal	Espasticidad
Carbamazepina	Tegretol	Dolor (neuralgia del trigémino)
Clonazepam	Klonopin	Tremor, dolor, espasticidad
Desmopresina	DDAVP	Disminuir producción de orina
Diazepam	Valium	Espasticidad
Fluoxetina	Prozac	Depresión, fatiga
Gabapentina	Neurontin	Dolor, disestesias, espasticidad
Imipramina	Tofranil	Disfunción vesical, dolor
Modafinilo	Provigil	Fatiga
Oxibutinin	Ditropan, Ditropan XL	Disfunción vesical
Pemoline	Cylert	Fatiga
Fenitoína	Dilantin	Dolor (parestesias)
Sertralina	Zoloft	Depresión, ansiedad
Sildenafil	Viagra	Disfunción eréctil
Tizanidina	Zanaflex	Espasticidad
Tolterodina	Detrol (LA)	Disfunción vesical
Topiramato	Topamax	Dolor, tremor
Venlafaxina	Effexor	Depresión

nisona por 13 días, 200 mg los primeros 4 días, 100 mg los siguientes 4 días y después ir disminuyendo 20 mg diariamente hasta retirar el fármaco. El tratamiento modificador de la enfermedad se basa en fármacos como azatioprina, ciclofosfamida, interferones, acetato de glatiramer, natalizumab y mitoxantrona. Para el tratamiento de sostén debe de tomarse en cuenta el curso clínico de la enfermedad, por ejemplo, en la forma remitente recurrente se usan los interferones, el acetato de glatiramer y fingolimod, este último recientemente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration), el cual ha mostrado mejores resultados en comparación con interferones; para las formas progresivas que no responden al tratamiento se usan pulsos de esteroides, ciclofosfamida, mitoxantrona y natalizumab¹⁷.

Como se mencionó anteriormente, la terapéutica de la EM también incluye el manejo de los síntomas, los más frecuentes son los urinarios (urgencia, fre-

cuencia, retención e incontinencia), intestinales (constipación, urgencia, incontinencia), cerebelosos (incoordinación, tremor), cognitivos (dificultad para concentración, memoria y disfunción ejecutiva), motores (debilidad y espasticidad) y sensoriales (pérdida de la sensibilidad, disestesia) así como fatiga, trastornos emocionales (depresión, ansiedad, labilidad emocional), disfunción sexual y pérdida de la visión (tabla 3)¹⁸.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la forma clínica así como del tratamiento, ambiente y factores agravantes. Así mismo, estudios poblacionales han revelado que los pacientes que tienen frecuentes ataques e intervalos cortos entre éstos progresan más rápidamente a discapacidad grave, de esta forma se han descrito una serie de indicadores favorables y desfavorables en esta patología (tablas 4 y 5). La supervivencia de los pacientes con EM es en promedio de 35 años después del inicio de la enfermedad, con 76.2% a los 25 años. El

Tabla 4. Indicadores de pronóstico favorable en esclerosis múltiple
Primer síntoma a edad temprana
Sexo femenino
Neuritis óptica como episodio de presentación
Síntomas sensoriales como episodio de presentación
Inicio agudo de los síntomas
Discapacidad residual mínima después de cada exacerbación (excelente recuperación)
Periodo interexacerbación largo

Tabla 5. Indicadores desfavorables del pronóstico en esclerosis múltiple
Edad tardía de la presentación
Curso progresivo desde la presentación
Sexo masculino
Exacerbaciones frecuentes
Pobre recuperación de las exacerbaciones
Involucramiento de funciones cerebelosas o motores

pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años de edad. Durante este transcurso los pacientes presentan discapacidad física cada vez más grave, que les impide la deambulaci3n a los 15 a1os del inicio de la enfermedad en el 50% de los casos. La enfermedad reduce en 7 a1os la esperanza de vida de estos pacientes en comparaci3n con la poblaci3n general. Con respecto a la edad de inicio se ha observado que los pacientes mayores con aparici3n tardía suelen tener una mejor evoluci3n que en los pacientes m1s j3venes^{19,20}.

CONCLUSI3N

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta a una gran parte de la poblaci3n mundial con diferencias étnicas que ha venido aumentado su incidencia, sus efectos son devastadores en quien la padece y los costos de su tratamiento suelen ser elevados y no aseguran la curaci3n sino la disminuci3n del riesgo de nuevos brotes. Se necesita m1s investigaci3n para determinar con mayor precisi3n la etiología, factores desencadenantes y agravantes para poder desarrollar mejores tratamientos preventivos, paliativos y tal vez en un futuro curativos. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray TJ. Multiple Sclerosis: the history of a disease. J R Soc Med. 2005;98:289.
2. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008; 7:268-77.
3. Hawker K, Frohman E. Multiple Sclerosis. Prim Care Clin Office Pract. 2004;31:201-26.
4. Sandoznick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. Am J Med Genet. 1988; 29:533-41.
5. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. Epidemiology of mul-

6. tiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. Neurology. 1979;29:1228-35.
7. Nicot AB. Gender and sex hormones in multiple sclerosis pathology and therapy. Front Biosci. 2009;14:4477-515.
8. Noseworthy J, Luccinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343:938-52.
9. Fox E. Immunopathology of multiple sclerosis. Neurology. 2004;63.
10. Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluaci3n clínicade la esclerosis múltiple: cuantificaci3n mediante la utilizaci3n de escalas. Rev Neurol. 2003;36:145-52.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33:1444-52.
12. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. BMJ. 2006;332:525-7.
13. Ruiz García D, Solar Salaberry LA. Esclerosis múltiple. Revisi3n bibliográfica. Rev Cubana Med Gen Integr. 2006; 22:1-11.
14. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, et al. Multiple Sclerosis. Med Clin N Am. 2009;93:451-76.
15. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al. Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. Cleve Clin J Med. 2006;73:91-102.
16. Velázquez M, López-Prieto, Márquez JC, et al. Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los Estados Unidos de Norteamérica. Arch Neurocién. 2002;7:147-50.
17. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Neurology. 2002;58: 169-78.
18. Frohman EM. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. Neurotherapeutics. 2007; 4(4):618-26.
19. Schapiro TA. Managing Symptoms of Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 23 2005:177-87.
20. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology. 1992;42:991-4.
21. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010;74:2004-15.