

Diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple

José María Prieto González, Manuela Lema Bouzas y María Dolores Dapena Bolaño


 Localizador web
Artículo 73.123

Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedades Desmielinizantes. Hospital Clínico Universitario.
Instituto Universitario de Ciencias Neurológicas de Galicia P. Barrié de la Maza. Santiago de Compostela.
A Coruña. España.

En los últimos 15 años el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, de la neuroinmunología y de la terapéutica ha modificado nuestra visión de la esclerosis múltiple (EM). La resonancia magnética (RM) se ha erigido como un criterio diagnóstico muy importante que ha llevado a modificar los criterios clásicos^{1,3}; desde 1993 los tratamientos disponibles pueden modificar la evolución de la enfermedad^{4,5} y, aunque no del todo eficaz, disponemos de un arsenal cada vez más amplio para el tratamiento sintomático. Todo ello ha llevado a que el número de publicaciones y el interés por la EM se haya disparado de forma exponencial⁶ pero, a pesar de todos los avances, hasta el momento los tratamientos son sólo parcialmente efectivos, por lo que en los próximos años se deberán desarrollar nuevas estrategias con tratamientos combinados que actúen a diferentes niveles de la

cadena patogénica. En este artículo haremos una revisión tanto de las técnicas diagnósticas como de los tratamientos disponibles en la actualidad.

Diagnóstico de la esclerosis múltiple

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico: se demuestra la diseminación en tiempo y espacio de los síntomas y se excluyen otras enfermedades. Ninguna prueba complementaria es patognomónica. Los síntomas típicos duran más de 24 h y pueden presentarse en forma de brotes (forma RR) o evolucionar posteriormente a una forma progresiva (forma SP), con o sin brotes; algunos pacientes sufren una forma progresiva primaria (PP), con un deterioro lento e irreversible. Recientemente, se han revisado los cri-

TABLA 1

Criterios diagnósticos de McDonald et al¹ en las formas RR de esclerosis múltiple

Clinica (brotes)	Lesiones objetivas	Requerimiento adicional para el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno. La clínica es suficiente y las evidencias adicionales deben ser compatibles con EM.
2 o más	1	Diseminación espacial en RM o LCR positivo y 2 o más lesiones características en RM o brote clínico en diferente localización del SNC
1	2 o más	Diseminación en el tiempo en RM o un segundo brote clínico
1 (monosintomático)	1	Diseminación espacial en RM o LCR positivo y 2 o más lesiones características en RM y Diseminación en el tiempo en RM o un segundo brote clínico
0 (progresión desde el inicio)	1	LCR positivo y uno de los tres siguientes: 1. Diseminación espacial en RM, con 9 o más lesiones cerebrales en T2, o 2. 2 o más lesiones medulares o 4-8 cerebrales y 1 lesión medular, o PEV positivos con 4-8 lesiones en RM, o 3. PEV positivos con menos de 4 lesiones cerebrales más 1 lesión medular y Diseminación en el tiempo en RM o progresión de la enfermedad durante 1 año

PEV: potenciales evocados visuales; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; EM: esclerosis múltiple; SNC: sistema nervioso central.

Correspondencia: Dra. J.M. Prieto González.
Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedades Desmielinizantes.
Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: meprieto@usc.es

Recibido el 15-7-2004; aceptado para su publicación el 17-9-2004.

TABLA 2

Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple (EM) en las formas PP²

EM definida	1. Progresión clínica al menos un año y 2. LCR positivo y 3. RM positiva o RM equívoca con PEV característicos
EM probable	1. Progresión clínica al menos un año y 2. LCR positivo y 3. RM equívoca o PEV característicos
EM posible	1. Progresión clínica al menos un año y 2. RM equívoca o PEV característicos

LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; PEV: potenciales evocados visuales.

TABLA 3

Criterios de Poser et al³ para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Categoría	Número mínimo		Evidencia paraclínica	IgG LCR
	Brotes	Déficit del SNC		
Clínicamente definida	2	2		
	2	1	y	1
Probable	2	1		
	1	2		
Definida con ayuda del laboratorio	2	1	y	1
	1	2	o	+
Probable	2	1	y	1
	1	1		+

LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central.

terios diagnósticos para las formas en brotes¹ y para las formas progresivas primarias² (tablas 1 y 2), modificando los de Poser et al³ de 1983 (tabla 3). Aunque el diagnóstico es clínico, los estudios complementarios tienen gran importancia, por lo que describiremos cuáles son y qué información aportan en la EM (tabla 4).

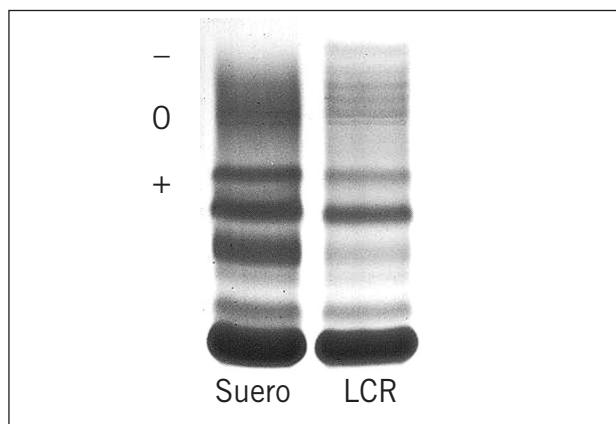


Fig. 1. Bandas oligoclonales de IgG en paciente con esclerosis múltiple.

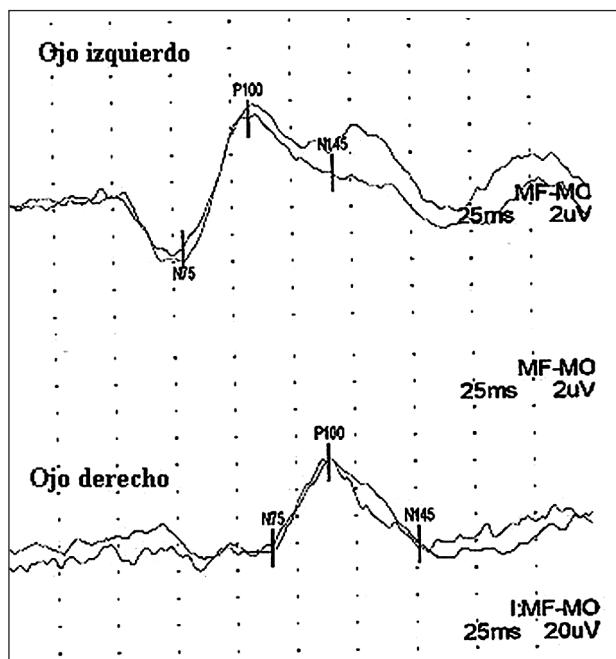


Fig. 2. Potenciales evocados visuales en una neuritis óptica derecha.

TABLA 4

Características de las evidencias paraclínicas en la esclerosis múltiple

RM positiva	Diseminación temporal en RM
3 de los 4 criterios siguientes: 1 lesión que capta Gd o 9 lesiones hiperintensas en T_2 si no hay captación de Gd 1 o más lesiones infratentoriales 1 o más lesiones yuxtaorticales 3 o más lesiones periventriculares Una lesión medular puede sustituir a una lesión cerebral	1 lesión que capta Gd en una nueva RM a los 3 meses de un brote clínico (y que no explica la clínica del inicio) o RM con lesiones que captan Gd o nuevas lesiones en T_2 a los 6 meses del primer brote si en una RM a los 3 meses no había captación
LCR positivo	PE característicos
Bandas oligoclonales de IgG en LCR y no en suero, o Índice de IgG elevado	Aumento de las latencias con morfología conservada

RM: resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; PE: potenciales evocados; Gd: gadolinio.

Líquido cefalorraquídeo

Informa del estado inflamatorio del cerebro y de la barrera hematoencefálica (BHE) y es imprescindible en el diagnóstico⁷. Puede ser normal pero suele presentar una pleocitosis inferior a 50, con predominio de linfocitos T e hiperproteína-rraquia inferior a 110 mg/dl. Los aumentos del cociente de albúmina (albúmina_{LCR}/albúmina_{Suero}) y de la inmunoglobulina G (IgG) indican una síntesis intratecal y es más específico un índice IgG ($[\text{IgG}_{\text{LCR}}/\text{IgG}_{\text{Suero}}]/[\text{albúmina}_{\text{LCR}}/\text{albúmina}_{\text{Suero}}]$) entre 0,7 y 4. Las bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y no en suero son muy específicas de EM (fig. 1) y en años recientes se han intentado relacionar las bandas oligoclonales de IgM con un peor pronóstico⁸. Los anticuerpos anticardiolipina, antifosfolípido, anti-Ro (SS-A) y anti-ADN⁹ y el aumento sérico de las moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y de la proteína básica de mielina son hallazgos inespecíficos que se han intentado relacionar con la captación de contraste en RM y con un peor pronóstico evolutivo^{10,11}.

Potenciales evocados

Pueden informar de la diseminación espacial de las lesiones y su alteración característica es una disminución de la amplitud y/o aumento de las latencias con morfología conservada (fig. 2). La alteración de los potenciales evocados (PE) no es específica de EM y, por ello, en los nuevos criterios diagnósticos^{1,2} solamente se consideran útiles los PE visuales (PEV), sobre todo en pacientes sin síntomas visuales con pocas lesiones en RM, en las formas PP y en pacientes con factores de riesgo vascular. En los pacientes con lesiones de la médula torácica los PE somatosensitivos de miembros inferiores tienen un rendimiento diagnóstico similar a la RM¹².

Resonancia magnética

Es una técnica esencial en la EM ya que detecta lesiones características en el 95% de los pacientes¹³⁻¹⁵, permite estudiar la evolución natural de la EM y se ha utilizado como marcador de eficacia terapéutica. Las lesiones de EM son hiperintensas en las secuencias potenciadas en densidad protónica y T_2 . Son múltiples y nodulares, aunque en casos de larga evolución confluyen formando lesiones periventriculares difusas; las lesiones seudotumorales son raras. Su localización más característica es periventricular, subcortical y en el cuerpo caloso. Pueden observarse imágenes similares en el 50% de las personas mayores de 50 años sin síntomas neurológicos, pero en ellos no suele haber lesiones de fosa posterior¹⁶. En la médula espinal tienen una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, no suelen sobrepasar 2 cuerpos vertebrales y suelen localizarse en los segmentos cervical y dorsal superior. La correlación clínica-imagen e imagen-clínica es baja. En los pacientes con formas progresivas de EM suele haber pocas lesiones encefálicas y de menor tamaño, aunque una RM medular puede demostrar lesiones en el 50% de los casos. Un 15% de las lesiones hiperintensas en T_2 se observan como una hiposeñal en T_1 , y cuando éstas persisten indica una destrucción tisular irreversible; se observan en pacientes de larga evolución y/o una enfermedad más agresiva. Las lesiones de hiposeñal son poco frecuentes en la fosa posterior y en la médula espinal. Cuando hay una rotura de la BHE y actividad inflamatoria, las lesiones captan contraste en T_1 y disminuyen o desaparecen tras una megadosis intravenosa de metilprednisolona. En la médula es menos frecuente detectar lesiones captantes de contraste. En la figura 3 se aprecian todas las lesiones descritas. La

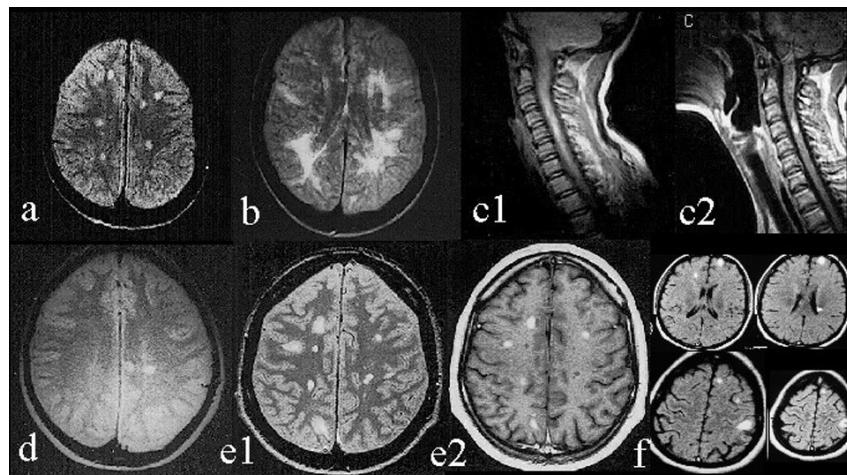


Fig. 3. Lesiones cerebrales típicas de esclerosis múltiple (a), lesiones cerebrales convergentes (b), lesión medular sin (c1) y con contraste (c2), lesiones cerebrales en la esclerosis múltiple progresiva (d), lesiones cerebrales en T_2 (e1) y en T_1 sin y con captación de contraste (e2), y lesiones con captación de contraste durante un brote (f).

cuantificación del volumen cerebral, la medición de la atrofia medular, la espectroscopía por RM y la transferencia de magnetización son técnicas de RM que por el momento son sólo aplicables en estudios experimentales para relacionar el grado de atrofia con el grado de disfunción clínica, diferenciar las lesiones agudas de las crónicas o conocer la concentración de mielina del parénquima encefálico.

A pesar de los avances de las técnicas complementarias del diagnóstico, éste continúa siendo clínico y basado en una anamnesis clínica detallada y una exploración con las que se demuestre diseminación espacial y temporal de los síntomas. De los nuevos criterios diagnósticos^{1,2} destacan la desaparición de los términos de probabilidad y el protagonismo de la RM con los criterios de Barkhoff et al¹⁷ tras un episodio clínico compatible; el LCR y los PEV continúan siendo un soporte para el diagnóstico. Otros estudios serológicos e inmunológicos permiten excluir procesos que simulan la enfermedad, sobre todo en pacientes con formas progresivas y síntomas medulares. En la tabla 5 se exponen los diagnósticos diferenciales clínicos y de neuroimagen más frecuentes.

Tratamiento de la esclerosis múltiple

Tratamiento del brote

Desde los años setenta se ha aceptado que los glucocorticoides son el tratamiento de elección en el brote¹⁸ y el más eficaz son las megadosis intravenosas de metilprednisolona (MP) durante 3 o 5 días, seguida o no de dosis decrecientes de glucocorticoides por vía oral. Se ha señalado que las dosis equivalentes de MP por vía oral también son eficaces. Aunque en el seguimiento de Beck¹⁹ no se confirmó que las dosis bajas de prednisona oral podían influir en una mala evolución de la neuritis óptica, por el momento es de elección la MP y sólo en los pacientes en que no es posible utilizarla podrían ser alternativas la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o la dexametasona por vía intramuscular. Al ser sustancias pleiotrópicas, actúan a múltiples niveles provocando una inmunodepresión no selectiva y estabilizando la BHE. Los efectos secundarios más frecuentes son el enrojecimiento facial, la retención de líquidos y el insomnio, y algunos pacientes sufren disgeusia transitoria; menos veces causan anafilaxia, arritmia cardíaca o psicosis aguda. En brotes graves que no responden al tratamiento convencional se ha utilizado la plasmaférésis o la plasmainmunoabsorción²⁰, aunque cualquiera de estas técnicas está contraindicada en pacientes con inestabilidad hemodinámica y tras-

tornos de la coagulación. Un aspecto de interés es que el tratamiento del brote acorta su duración e intensidad pero no se ha demostrado que a largo plazo modifique la evolución de la EM.

Tratamiento «patogénico»

Su objetivo fundamental es reequilibrar la relación linfocitos Th_1/Th_2 . Los más utilizados han sido los inmunodepresores, pero desde hace 11 años los interferones (IFN), y más recientemente el copolímero, han supuesto una revolución que explica el incremento exponencial de las publicaciones y de artículos especiales relacionados con el tratamiento de la EM^{6,21}.

TABLA 5

Diagnóstico diferencial de la EM

Diagnóstico diferencial clínico	Diagnóstico diferencial en RM
Enfermedad de Behçet	Enfermedad de Behçet
Síndrome de Sjögren	Síndrome de Sjögren
Vasculitis	Vasculitis
Lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso sistémico
Panarteritis nodosa	Panarteritis nodosa
Angitis granulomatosa primaria	Angitis granulomatosa primaria
Síndrome antifosfolípido	Síndromes antifosfolípido
Sarcoidosis	Sarcoidosis
Enfermedad de Leber	Neuropatía óptica isquémica
Encefalopatías mitocondriales (MELAS)	Enfermedad cerebrovascular isquémica
Enfermedades lisosomales	Enfermedad cerebrovascular hipertensiva
Adrenoleucodistrofia	CADASIL
Enfermedad de Wilson	Migrana
Enfermedad de Whipple	Leucodistrofias
Mielinolisis central pontina	Leucoencefalopatía posquimioterapia
Malformación de Arnold Chiari	Leucoencefalopatía posradioterapia
Siringomielia	Infecciones (VIH, HTLV, lúes, <i>Borrelia</i>)
Quiste aracnoideo	Déficit de vitamina B ₁₂
Espondilosis cervical	Encefalomielitis aguda diseminada
Esclerosis lateral amiotrófica	Cambios relacionados con la edad
Ataxias y paraplejías hereditarias	
Lesiones espinales compresivas	
Déficit de ácido fólico, vitamina B ₁₂ o E	
Malformación vascular en tronco cerebral	
Enfermedad cerebrovascular isquémica	
CADASIL	
Sífilis meningovascular	
Enfermedad de Lyme	
Paraparesia espástica tropical	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Encefalomielitis aguda diseminada	
Tumor intracranegal	
Linfoma primario del SNC	
Síndromes paraneoplásicos del SNC	
Trastorno de conversión	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfocítico T humano; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

TABLA 6

Formas comerciales de los inmunomoduladores

Tipo de inmunomodulador	Administración	Frecuencia
IFN-β 1b	Subcutánea	Cada 48 h
IFN-β 1a	Intramuscular	Semanal
IFN-β 1a	Subcutánea	3 semanales
Copolímero-1	Subcutánea	Diaría

TABLA 7

Indicaciones terapéuticas generales en la esclerosis múltiple

Fármaco	Forma clínica	Indicaciones generales (excepto azatioprina y mitoxantrona)
IFN-β 1b	RR y SP con brotes	Mayor de 16 años Padecer brotes (se excluyen las formas PP)
IFN-β 1a	RR y SCA con riesgo	≥ 2 brotes en los 3 años previos (formas RR)
IFN-β 1a	RR y SCA con riesgo	Enfermedad activa (clínica o por RM)
Copolímero-1	RR	EDSS ≤ 5,5 (en algunas comunidades autónomas < 7)
Copolímero-1	RR	
Azatioprina	RR	
Mitoxantrona	SP	

RR: remitente-recurrente; SP: secundaria progresiva; SCA: síndrome clínico aislado; PP: progresiva primaria; EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Azatioprina. Sus resultados en la EM son muy variables, probablemente por no haber estudios especialmente diseñados similares a los de los inmunomoduladores²². Reduce la tasa de brotes en las formas RR y SP con brotes, sobre todo en mujeres y a partir del segundo año de tratamiento, pero no es útil en las formas PP. En España está aprobada en pacientes con formas RR y aunque pudiera ser una alternativa en monoterapia, es posible que pase a formar parte de las terapias combinadas²³. La leucopenia, la pancreatitis y el aumento de transaminasas son efectos secundarios, generalmente leves y reversibles al disminuir la dosis y un aspecto importante es su potencial riesgo oncogénico después de 10 años de uso.

Mitoxantrona. Se ha utilizado en procesos neoplásicos hematológicos, en el cáncer de próstata y, más recientemente, en enfermedades inflamatorias autoinmunes. En la EM disminuye los brotes y la invalidez y mejora parámetros de RM²⁴ y desde junio de 2002 se utiliza en España (a dosis de 12 mg/m²/3 meses) en las formas RR con empeoramiento progresivo y en las formas SP con gran actividad clínica y/o de resonancia que no responden a los inmunomoduladores²⁵. Puede producir náuseas y vómitos de carácter leve, alopecia reversible, leucopenia, trastornos menstruales, estomatitis y cansancio, y algunos pacientes refieren una coloración verde azulada de la orina y la esclerótica. Su efecto secundario más importante es la cardiotoxicidad irreversible al alcanzar una dosis total acumulada de 140 mg/m², por lo que aunque la evolución sea favorable, sólo puede administrarse unos 2 años y, por ello, se estudian otras pautas alternativas.

Otros inmunodepresores. El metotrexato, la ciclofosfamida y la ciclosporina se han utilizado en la EM en diferentes dosis y pautas y, aunque en pacientes jóvenes con formas progresivas podrían enlentecer su evolución, los escasos beneficios y sus efectos secundarios desaconsejan su uso^{21,26}.

Interferones. Son mensajeros intercelulares con funciones antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. De las

más de 20 moléculas, la utilizada en la EM es el interferón β. Están disponibles desde 1995, y en la actualidad están disponibles en 3 formas comerciales (tabla 6). Su mecanismo de acción se desconoce, pero han demostrado reducir en un 30-35% el número de brotes, enlentecer la evolución de la enfermedad y disminuir la carga lesional y la actividad de la enfermedad en la RM cerebral^{4,27-29}. En los pacientes tratados que sufren un brote, su gravedad y duración es menor. Están indicados en pacientes con formas RR activas y con afección clínica moderada y, aunque los resultados son contradictorios^{30,31}, la Agencia Europea del Medicamento ha autorizado los IFN-β 1b y 1a por vía subcutánea en las formas SP con brotes³² y en pacientes con un primer brote y actividad clínica y/o de RM sugestiva de alto riesgo de evolución a EM (9 o más lesiones en T₂ y al menos 1 con captación de gadolinio y actividad clínica que precise tratamiento con glucocorticoides)^{33,34}. No disponemos de información acerca de la repercusión clínica a largo plazo. En la tabla 7 se exponen las indicaciones generales de los interferones, aunque puede haber ligeras diferencias entre los distintos comités autonómicos.

Los efectos secundarios más frecuentes son el síndrome seudogripal (mialgias, artralgias, febrícula, cefalea, astenia) y las reacciones dérmicas en el punto de inyección; duran horas, tienden a remitir con el paso de las semanas y responden al tratamiento con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o dosis bajas de prednisona. Más tarde puede aparecer hipertransaminasemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, que son leves y transitorias, aunque puede ser necesaria la suspensión temporal o la disminución de la dosis. Son raros la necrosis subcutánea, el hipotiroidismo, la hepatitis, la depresión grave y la epilepsia. Contraindicar el uso de IFN la edad inferior a 16 años, sufrir una enfermedad intercurrente que reduzca la esperanza de vida o dificulte el cumplimiento del tratamiento, el embarazo y/o la lactancia, la depresión con ideación suicida, la epilepsia no controlada, la alergia a la albúmina y la hipersensibilidad conocida al IFN.

La dosis óptima y la vía de administración se desconocen. Las comparaciones entre los estudios son difíciles de establecer, por emplear diferentes diseños, fármacos, vías de administración, y actividades específicas y biodisponibilidad. En el estudio con IFN-β 1b^{4,5,35} la dosis de 1,6 MU era inadecuada. En los estudios con IFN-β 1a subcutáneo en formas RR^{28,36} y SP³², únicamente se observó una relación dosis-respuesta en algún parámetro de la RM. En otros estudios realizados con IFN-β 1a de administración subcutánea semanal³⁷⁻³⁹ los resultados han sido muy similares. Hay relación entre la dosis y los efectos secundarios, por lo que probablemente, en función del tipo de IFN, la vía de administración y el peso del paciente la dosis óptima sea diferente.

Una proporción variable de enfermos puede desarrollar anticuerpos neutralizantes (AN) que pueden estar relacionados con la dosis y la vía de administración; son menos frecuentes con IFN-β 1a de administración intramuscular (menos del 10%) y más con el IFN-β 1a subcutáneo y con el IFN-β 1b (20-35%). Su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, aunque en algunos pacientes desaparecen posteriormente. Se han relacionado con una disminución de su eficacia, pero esto no es así en todos los casos, por lo que en la actualidad se sugiere continuar con el tratamiento aunque el paciente tenga AN. Sólo si hay una mala evolución con AN positivos a títulos altos podría indicarse la suspensión del fármaco^{40,41}; en este caso, al haber una reacción cruzada, no estaría indicado el cambio a otro IFN y habría que plantear otras alternativas terapéuticas.

Acetato de glatiramero. El acetato de glatiramero, también denominado copolímero-1, es un polímero de 4 aminoácidos (glicina, lisina, alanina y tirosina) cuyo mecanismo de acción probablemente esté relacionado con la inducción de células T específicas de antígeno (Ag), con la inhibición de la presentación del Ag y con una modificación inmune de los linfocitos CD4+ desde un fenotipo Th₁ a Th₂. Ha demostrado que reduce la tasa anual de brotes en un 29%⁴² y disminuye la carga lesional en T₂ y el número de lesiones activas y de lesiones hipointensas en T₁^{43,44}. Este último aspecto es de gran interés, ya que estas lesiones se han relacionado con una mala evolución de la enfermedad. Se administra diariamente por vía subcutánea y, en general, sus indicaciones son las mismas que las descritas para los IFN en las formas RR (tablas 6 y 7), aunque su beneficio se observa algo más tarde. En las formas progresivas no ha demostrado eficacia⁴⁵. Los efectos secundarios más frecuentes son la induración y el eritema cutáneo transitorios, y en un 15% de pacientes una reacción general con enrojecimiento, opresión torácica, disnea y palpitaciones, que es impredecible y remite espontáneamente. No induce síndrome seudogripal, disfunción tiroidea ni toxicidad hepática y los anticuerpos que se desarrollan contra el fármaco no interfieren con sus efectos clínicos.

Aunque no hay una definición de mala respuesta al tratamiento, en general se considera que está indicado suspender los inmunomoduladores cuando persisten los brotes o cuando en 2 años el incremento de la discapacidad en la EDSS es mayor de 1,5 puntos. En esas circunstancias el cambio a otro inmunomodulador probablemente no aporte mejores resultados, por lo que las alternativas terapéuticas más razonables serían el tratamiento combinado de inmunomoduladores con azatioprina o metotrexato o bien la mitoxantrona. La ciclofosfamida y las inmunoglobulinas i.v. no aportan beneficios. Otra posible alternativa es el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, pero su elevada morbilidad y su aún no demostrada eficacia hacen que únicamente se indique en casos muy seleccionados sin otras posibilidades terapéuticas. En los próximos años la combinación de IFN-β 1a i.m. y Natalizumab (un anticuerpo monoclonal que interacciona con VCAM-1) podría ser una alternativa.

Tratamiento sintomático

La EM debe ser tratada por un equipo multidisciplinario en el que se incluyan psicólogos, fisioterapeutas y asistentes sociales⁴⁶⁻⁴⁸. La espasticidad debe tratarse precozmente para evitar dolor, alteraciones de la marcha y deformidades articulares irreversibles; los más utilizados son el baclofén (hasta 100 mg/día) y la tizanidina (hasta 36 mg/día), ambos por vía oral y menos veces diazepam, clonazepam y gabapentina. El tratamiento combinado con varios fármacos puede disminuir los efectos secundarios, pero en esta situación son más útiles la toxina botulínica o el baclofén intratecal, y en casos con deformidades articulares irreversibles la tenotomía. Para la ataxia y el temblor no disponemos de un tratamiento eficaz y su pronóstico funcional es malo. La isoniacida (300-1.200 mg/día) simultáneamente con piridoxina (100 mg/día) puede ser el fármaco de elección. Otras posibles alternativas son propranolol (hasta 240 mg/día), primidona (hasta 500 mg/día), clonazepam (0,5-2 mg/día) y diazepam (5-15 mg/día), pero sus efectos secundarios limitan su uso. La rehabilitación funcional y el uso de muñequeras lastradas, ortesis mecánicas, sillas de ruedas especialmente adaptadas e instrumentos de uso habitual pueden mejorar la adaptación. En enfermos clínicamente estables y con

buen estado neurológico, la estimulación talámica puede ser de utilidad y en los casos en que no sea posible, la talamotomía puede ser la alternativa. La fatiga es «una sensación física de cansancio y pérdida de energía mayor de la esperada cuando se realiza una actividad física» y es un síntoma muy frecuente. Puede estar agravada por fármacos, alguno de ellos utilizados en el tratamiento de la EM, y no hay una explicación causal. Su tratamiento farmacológico se realiza en una toma única por la mañana con un beneficio limitado, y los más utilizados son la amantadina (hasta 300 mg) y, más recientemente, el modafinilo (hasta 400 mg), aunque este último no ha sido aprobado con esta indicación en la EM. Otros posibles fármacos, que presentan resultados variables, son la sertralina, la paroxetina y la fluoxetina. La 4-aminopiridina no está comercializada, aunque se han comunicado buenos resultados con ella. Los fenómenos paroxísticos son episodios repetidos de disfunción neurológica de duración breve y los fármacos de elección son la carbamazepina, la oxcarbazepina y la gabapentina durante unos meses y en la dosis mínima eficaz. Si no responden, pueden asociarse el baclofeno o la fenitoína y, en menos ocasiones, la acetazolamida, la amitriptilina o el ibuprofeno. Los trastornos urológicos son muy frecuentes, sobre todo en mujeres. La *incontinencia urinaria* se trata con anticolinérgicos que, de mayor a menor selectividad farmacológica, son la tolterodina (2 mg/12 h), el trospio (20 mg/12 h) y la oxibutinina (hasta 20 mg/día); son menos utilizados la propantelina, la dicicloamina, el emepronium y el flavoxato (100-200 mg/8 h). Pueden asociarse imipramina, amitriptilina, nortriptilina o desmopresina. En casos refractarios se han utilizado anticolinérgicos, capsaicina o toxina botulínica intravesicales y, en algunos pacientes, cirugía uretral o estimulación neural sacra. Si no hay respuesta, serán necesarios los colectores y/o pañales. En la *retención urinaria* se debe disminuir la resistencia uretral potenciando la prensa abdominal, y aumentando el ritmo miccional con cateterismos intermitentes y/o bloqueadores alfa, de los que los más utilizados son la tamsulosina (0,4 mg/día), la fenoxibenzamina (5-10 mg/8 h), la doxazosina (4-16 mg/día), la prazosina (1-2 mg/día) y la nicergolina (15-30 mg/día); puede asociarse el betanecol (10-30 mg/6 h). En los varones con una respuesta nula puede ser necesaria la cirugía endoscópica desobstructiva con colector de forma indefinida. La disfunción sexual es más frecuente en los varones y con el sildenafil (25-100 mg/día) se puede obtener una buena respuesta hasta en un 80% de los pacientes. Si éste fracasa, puede administrarse prostaglandina-E1 en inyección intracavernosa o intrauretral; se desconoce si la apomorfina sublingual es eficaz en la disfunción eréctil de la EM. En otros casos se utilizarán prótesis o aparato de vacío. En las mujeres las alteraciones más frecuentes son la anorgasmia y la falta de lubricación vaginal, que pueden mejorar con la administración vaginal de cremas con dosis bajas de estrógenos o con prostaglandina-E1; el sildenafil también puede ser útil en la disfunción sexual femenina. El dolor puede presentarse como un fenómeno de duración e intensidad breve que se trata como un síntoma paroxístico, pero en otros casos (neuritis óptica, osteoporosis, deformidades articulares) el paciente puede referir un dolor agudo que puede responder a glucocorticoides, analgésicos, AINE, fisioterapia, rehabilitación y/o modificaciones posturales. En el dolor crónico no controlado, la electroestimulación neurógena transcutánea (TENS) o la implantación quirúrgica de estimuladores eléctricos en la columna dorsal pueden ser de utilidad. En la disestesia son de elección la amitriptilina (25-75 mg) o la imipramina (25-75 mg) y en algunos casos, el baclofeno, la carbamazepina, la gabapentina o el topiramato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47:831-5.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis (II). MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:662-7.
- Hohlfeld R, Wiendl H. The ups and downs of multiple sclerosis therapeutics. *Ann Neurol* 2001;49:281-4.
- Andersson M, Álvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:897-902.
- Villar LM, Masjuan J, González-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2003;53:222-6.
- De Andrés C, Guillen A, Rodríguez-Mahou M, López Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2001;104:83-7.
- Whitaker JN. Myelin basic protein-like material in the urine of multiple sclerosis patients: relationships to clinical and neuroimaging changes. *Mult Scler* 1998;4:243-6.
- Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A, Kallmann B, Felgenhauer K. Correlation of soluble adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid with magnetic resonance imaging activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:178-82.
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1720-5.
- Prieto JM. Contribución de la resonancia magnética al estudio de la esclerosis múltiple [tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela, 1987.
- Prieto JM, Lema M, López-Ibor L, De Toro FJ, Castillo J, Noya M. La resonancia magnética en el estudio de la esclerosis múltiple: correlaciones clínicas y comparación con otros estudios complementarios. *Rev Esp Neurol* 1989;4:627-34.
- Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, Corboy JR, Coyle PK, Filippi M, et al, and the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602-11.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
- Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998;160:16-25.
- Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995;113:136-7.
- De Andrés C, Anaya F, Giménez-Roldán S. Tratamiento con plasma inmunoadsorción en brotes severos y prolongados de esclerosis múltiple maligna. *Rev Neurol* 2000;30:601-5.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al, and the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. 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;58:169-78.
- Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997;350:261.
- Lus G, Romano F, Scuotto A, Accardo C, Cotrufo R. Azathioprine and interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: increasing efficacy of combined treatment. *Eur Neurol* 2004;51:15-20.
- Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW, and the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:1332-8.
- Ruiz-Peña JL, Izquierdo-Ayuso G. Inmunosupresores y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002;35:373-80.
- Cohen JA, Rudick RA. Multiple sclerosis therapeutics. 2nd ed. Londres: Martin Dunitz Ltd, 2003.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-504.
- Prieto JM, Lema M. Interferón β en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003;36:980-90.
- Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F, and the European Study Group in Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001;57:1969-75.
- Kappos L. Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10 (Suppl 1):46-54.
- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al, and the Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
- Evidence of interferon β -1a dose response in relapsing-remitting MS. The OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group (OWIMS). *Neurology* 1999;53:679-86.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergu M, Versino E, Ghezzi A, et al, and the 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* 2002;359:1453-60.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al, and the EVIDENCE Study Group. EVidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy; University of British Columbia MS/MRI Research Group. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.
- Fernández O, Antigüedad A, Arbizu T, Capdevila A, De Castro P, Correa de Sa JC, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with natural interferon beta: a multicenter, randomized clinical trial. *Mult Scler* 1995;1:67S-95.
- Río J, Barberá N, Tintoré M, Brieva L, Montalbán X. Anticuerpos neutralizantes en pacientes con esclerosis múltiple tratados con IFN beta-1b. *Med Clin (Barc)* 2000;114:169-70.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6:255-66.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49:290-7.
- Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G, and the European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into «black holes». *Neurology* 2001;57:731-3.
- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Drexler E, Keilson M, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533-9.
- Compston A. Treatment and management of multiple sclerosis. En: Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's multiple sclerosis*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998; p. 437-97.
- Raine CS, McFarland HS, Tourtellotte WW, editores. *Esclerosis múltiple. Bases clínicas y patogénicas*. Madrid: Editores Médicos S.A., 2000.
- Hawkins CP, Wolinsky JS, editores. *Principles of treatments in multiple sclerosis*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001.