



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ESCLEROSIS MÚLTIPLE, TRATAMIENTO Y
MANIFESTACIONES BUCALES**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

IVÁN ALEXIS QUEZADAS TAPIA

**DIRECTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ
ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA
ASESOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI**

MÉXICO D. F.

NOVIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Le dedico el presente trabajo con mucho cariño a Dios
a mis padres que los quiero mucho
a mi esposa y mi hijo que los amo mucho.

Quiero agradecer sinceramente a la Dra. María Eugenia y la Dra. Luz del Carmen por todo su tiempo, apoyo, comprensión.

Al Mtro. Neri por sus consejos y experiencias compartidas.

Gracias.

ÍNDICE	PÁG.
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO 1	
DEFINICIÓN DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE	5
CAPÍTULO 2	
SISTEMA NERVIOSO	6
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	11
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	13
CAPÍTULO 3	
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
Aspectos históricos de la esclerosis múltiple	15
Definición de esclerosis múltiple	15
Anatomía patológica	16
Etiopatogenia	18
Mecanismo de la desmielinización	23
Fisiopatología	25
Manifestaciones clínicas	25
Síntomas y signos de comienzo	25
Síntomas-signos en el curso de la enfermedad	28

CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO	32
Criterios diagnósticos y escalas de estado de discapacidad	32
Criterios diagnósticos	37
Estudios paraclínicos	37
Formas de evolución de esclerosis múltiple	42

CAPÍTULO 5

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Decisión del tratamiento	46
Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple	48
EL ACTH y los corticoesteroides, primeros fármacos eficaces	59
Medicamentos modificadores de la enfermedad (MME)	61
Medicamentos inmunosupresores	77

CAPÍTULO 6

TRATAMIENTOS EN EXPERIMENTACIÓN

Plasmaféresis (PF)	81
Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de células madre hematopoyéticas	82

CAPÍTULO 7

NEURORREHABILITACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE	85
---	----

CAPÍTULO 8

ASPECTOS BUCALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	88
--	----

Disfagia orofaríngea en pacientes con EM	93
CONCLUSIONES	97
BIBLIOGRAFÍA	99

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónico degenerativa que ataca al sistema nervioso central entre la segunda y cuarta décadas de la vida siendo estas las etapas más productivas de una persona además, tiene una preferencia marcada sobre el sexo femenino. Esta patología se encuentra en el grupo de las enfermedades autoinmunes. No existe aún una cura para la EM, por lo que el tratamiento actual solo se enfoca a detener el progreso de la misma y reducir los síntomas que van apareciendo.

La investigación actual a nivel mundial se enfoca recientemente a tratar de encontrar una cura ya que es una enfermedad que se puede presentar en cualquier raza; aunque por mucho tiempo se pensó que era exclusiva de la raza caucásica y que la raza asiática era inmune a la EM e incluso en México se pensó por muchos años que era una patología que solo se presentaba en los países europeos por lo que no existía investigación en torno a ésta, como la que existe actualmente.

El papel que el cirujano dentista juega frente a la esclerosis múltiple no debe ser un papel estático y tampoco debe restringirse a la sola atención dental. Es por eso que el presente documento trata de englobar las características más significativas de la enfermedad en general y las manifestaciones más comunes que tiene en relación a nuestra área médica. Esto con el fin de que se le atienda, medique y rehabilite al paciente con EM de la manera más correcta y se tomen en consideración los cuidados que el odontólogo debe tener y prever los riesgos inherentes que existen al tratar o medicar a los pacientes con EM. Todo lo anterior tratando de mejorar en lo mayor posible la vida cotidiana que llevan este tipo de pacientes.

DEFINICIÓN DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante (ver esquema de desmielinización en pág. 21) y crónica⁴ la enfermedad más frecuente del sistema nervioso central que afecta a los jóvenes,² siendo más frecuente su aparición entre los 20 y 40 años, en climas templados y fríos y con una relación hombre mujer de 0.46 a 0.67.^{2,5}



Para comprender la patogenia de ésta enfermedad se necesita conocer el funcionamiento del sistema nervioso, por lo que se revisará previamente.

SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es el conjunto de estructuras que aseguran la recepción, la integración, la transformación y la transmisión de la información que proviene del medio ambiente y del propio organismo. El sistema nervioso asegura de esta manera la regulación de las principales funciones del cuerpo.

- una parte integradora, el sistema nervioso central;
- y una parte receptora y efectora, el sistema nervioso periférico.¹

Elementos constituyentes

El tejido nervioso comprende tres estructuras funcionalmente diferentes: las neuronas, la neuroglia y las conexiones neuronales.¹

a) Neurona (o neurocito).

La neurona es la célula funcional del tejido nervioso.

1) Constitución.

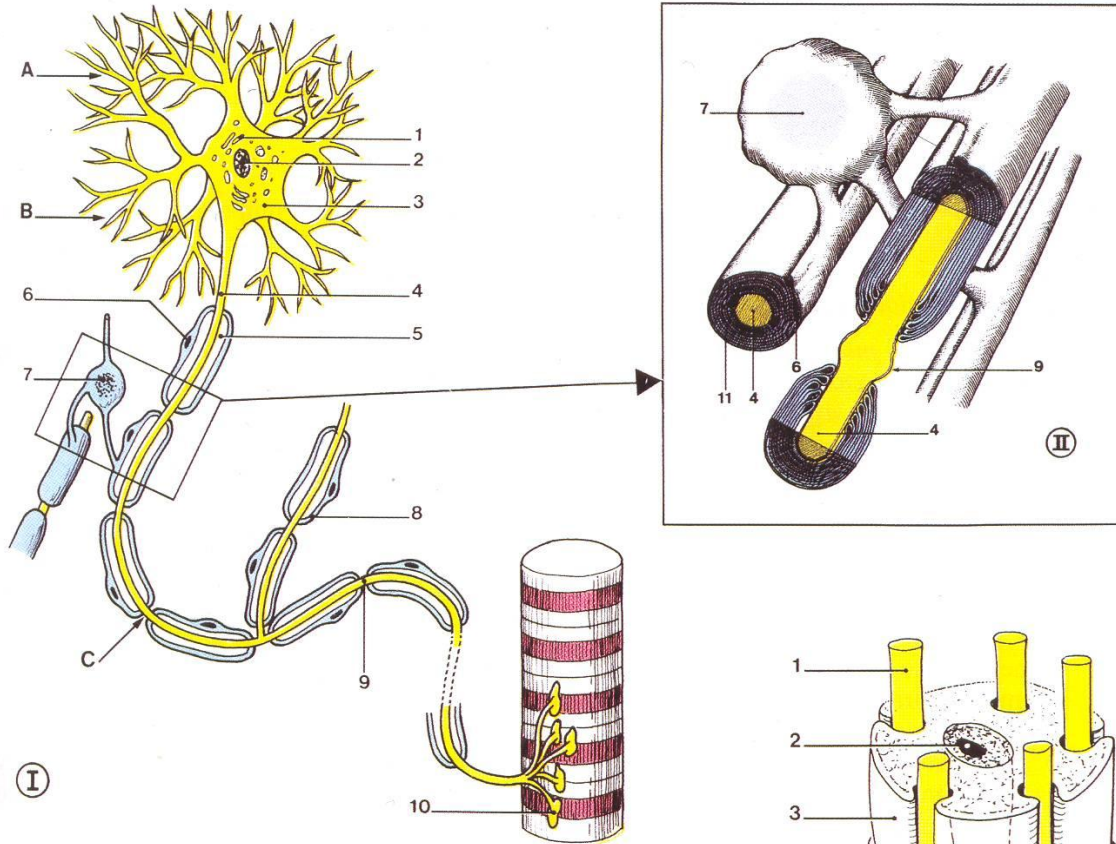
a) un cuerpo.

b) prolongaciones que son de dos tipos:

- La dendrita única o múltiple que transmite el impulso nervioso hacia el soma.
- El axón, único, conduce el impulso nervioso lejos del pericarion. Algunos axones se encuentran recubiertos de un complejo lipoproteico, la mielina; de ahí la existencia de fibras mielínicas y amielínicas.

Esta vaina de mielina se interrumpe regularmente cada milímetro a nivel de los nodos neurofibrilares (nodos de Ranvier). Cada segmento internodal de una fibra mielínica está recubierta de neurolemmocitos (célula de Schwann). Cada una se enrolla varias veces alrededor del axón, formando capas múltiples de mielina.¹

Las células de Schwann son necesarias para la regeneración de las neuronas.¹



Neurona (esquemática)

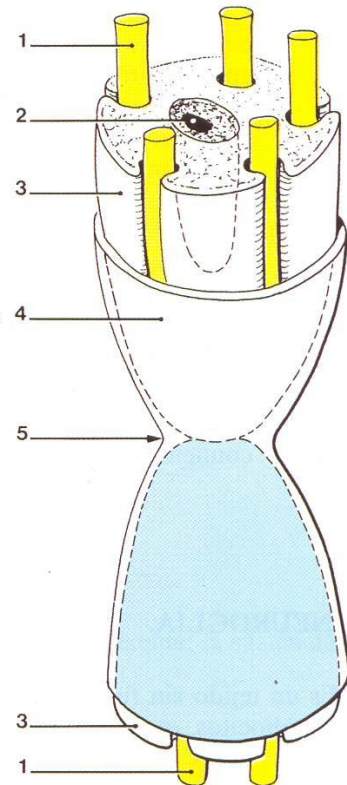
- dendritas
- cuerpo
- axón
- organelas
- núcleo

- 3 - citoplasma
- 4 - fibra nerviosa
- 5 - vaina de mielina
- 6 - neurolemmócito
- 7 - oligodendrocito

- 8 - rama colateral
- 9 - nodo de la fibra nerviosa
- 10 - botones terminales
- 11 - neurolema (vainas nerviosas)

Fibra nerviosa amielínica. Esquema de una reconstrucción tridimensional (según J. Poirier)

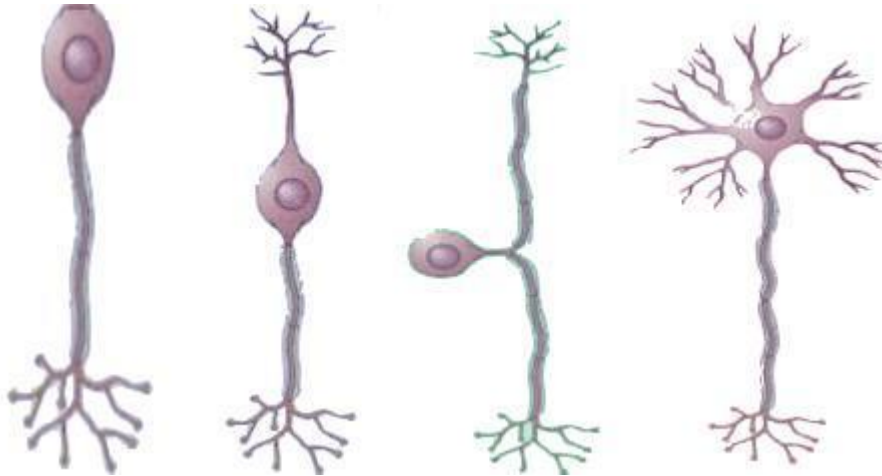
- 1 - axón
- 2 - núcleo
- 3 - neurolemmócitos
- 4 - lámina basal
- 5 - nodo de la fibra nerviosa



2) Clasificación

a) Clasificación morfológica:

Según el número de prolongaciones se distinguen: las neuronas unipolares, bipolares y multipolares.

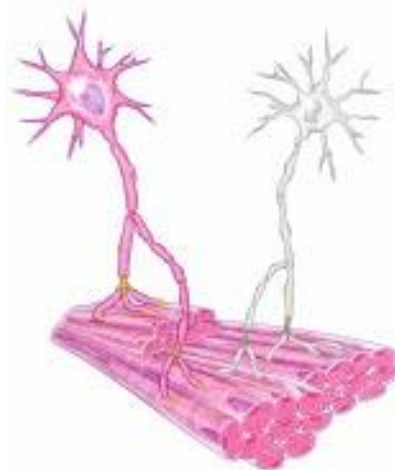


Tipos de neuronas en base al número de prolongaciones: unipolar; bipolar; pseudounipolar y multipolar.²³

b) Clasificación funcional.

- neuronas motoras o eferentes llevan el impulso nervioso de un centro nervioso hasta los efectores (músculos, etc.)¹

Ejemplo de neurona
Motora²⁴



- neuronas sensitivas o aferentes, llevan el impulso nervioso a un centro nervioso
- neuronas de asociación, transmiten el impulso nervioso de una neurona a otra
- neuronas secretoras, responden produciendo neurosecreción;
- neuronas pigmentarias o neuromelanocitos, contienen gránulos de melina.¹

3) Anatomía funcional.

La neurona se caracteriza por su excitabilidad, su conductividad y su trofismo.

Estimulada, trata la información, la conduce y transmite el impulso nervioso.

a) la neurona es una unidad morfológica: cada neurona es única.

b) La neurona es una unidad funcional: cada neurona posee una función específica y participa en un circuito nervioso formado por cadenas de neuronas. Una neurona puede tener de 1000 a 10000 sinapsis y puede así recibir información de otras 1000 neuronas.

c) la neurona es una unidad trófica: cada neurona puede reparar sus partes degeneradas. Esta capacidad es sin embargo, limitada. Las pérdidas del tejido nervioso son irreparables más allá de la pubertad. El proceso de senescencia, caracterizado por la muerte de neuronas, comienza en la década de los 30 años.¹

b) Neuroglia.

Es un tejido sin función conductora que une a las neuronas entre ellas. Está constituido de células, los gliocitos, que se dividen en dos grupos:

1) Los gliocitos centrales, propios del

sistema nervioso central y
2) los gliocitos periféricos
típicos del
sistema nervioso periférico.

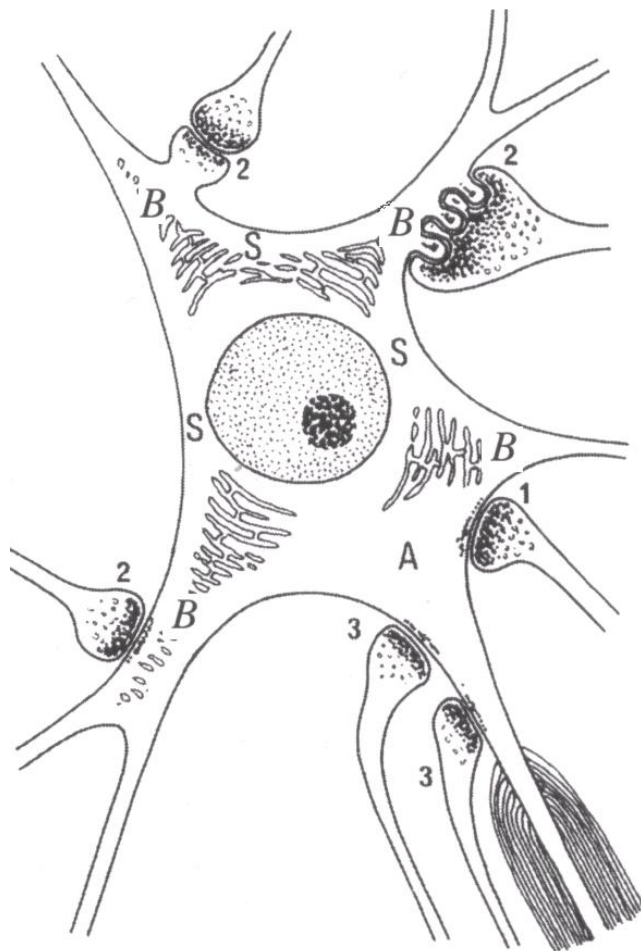
c) Conexiones neurales

Están aseguradas por dos
tipos de estructuras, las
terminaciones nerviosas
y las sinapsis.

1) las terminaciones
nerviosas son estructuras
situadas en la periferia de
las fibras nerviosas
destinadas a
órganos especializados.

Según su
función se distinguen los
receptores y los efectores.

2) Las sinapsis son
conexiones que unen a las
neuronas entre ellas. Son
muy variadas y pueden ser
axodendríticas, axosomáticas, axoaxonales, somatodendrítica,
somatosomática, dendrodendrítica.¹



Tipos de sinapsis

A - axón

B - dendrita

S - cuerpo

1 - sinapsis axosomática

2 - sinapsis axodendrítica

3 - sinapsis axoaxónica

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central representa el centro donde se elaboran, se integran y se coordinan los impulsos nerviosos. Comprende: el encéfalo y la medula espinal.

a) Estructura

Al corte el sistema nervioso central presenta tres estructuras de aspecto diferente: la sustancia gris, la sustancia blanca y la formación reticular.

1) La sustancia gris.

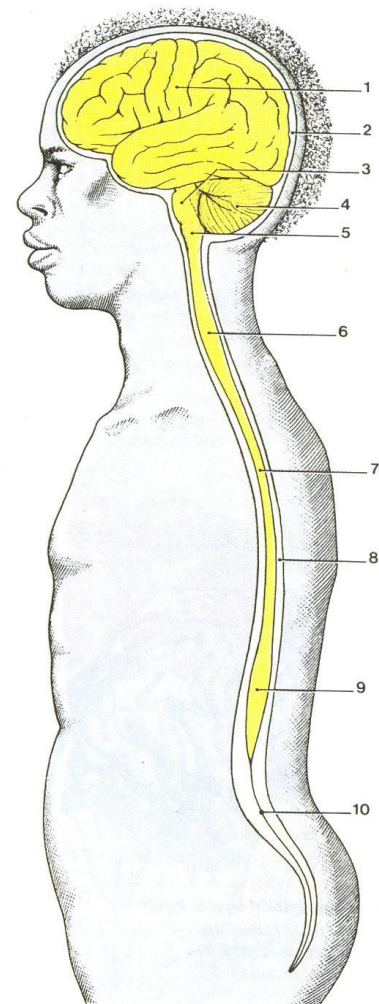
De color grisáceo, está formada por la aglomeración de cuerpos neuronales. Ellos intercambian sinapsis.

Constituyen centros de integración de información y de producción de señales. Cada neurona está rodeada de células gliales que la aíslan de sus vecinas y de los capilares. En el cerebro y cerebelo, forma una capa superficial, el córtex y masas dispersas en profundidad, los núcleos grises centrales. En la medula espinal forma su parte interna, la columna gris.

2) La sustancia blanca de color blanquecino, representa las vías de conducción de los impulsos nerviosos. Se localiza, fundamentalmente en la periferia de la médula espinal y del tronco del encéfalo y en la zona intermedia del cerebro y cerebelo. Está formada por numerosos axones mielinizados y de algunos capilares.¹

Sistema nervioso central

- 1 - cerebro
- 2 - cavidad craneana
- 3 - puente (protuberancia)
- 4 - cerebelo
- 5 - bulbo raquídeo
- 6 - intumescencia cervical
- 7 - médula espinal
- 8 - canal vertebral (raquídeo)
- 9 - intumescencia lumbar
- 10 - filum terminal



SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

a) Clasificación

1) Nervios

Un nervio es un conjunto de fibras visibles macroscópicamente.

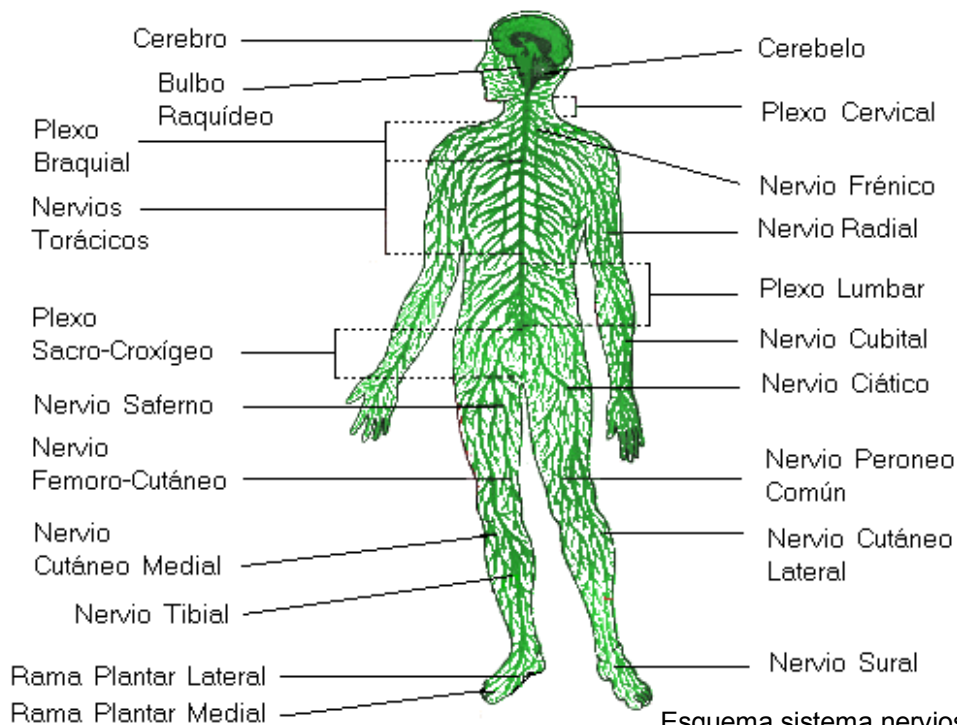
a) según su distribución, se distinguen:

- nervios craneales, se originan en el encéfalo;
- nervios espinales, se originan en la médula espinal;
- nervios vegetativos, destinados a las vísceras y a los músculos lisos, están estrechamente ligados a los nervios craneales y raquídeos.

2) Ganglios: Son formaciones nodulares situadas en el trayecto de los nervios; comprenden: los ganglios craneales, espinales y vegetativos situados respectivamente en el trayecto de los nervios craneales.

b) Estructura macroscópica

Esta formado por fibras nerviosas y tejido conjuntivo.¹



Esquema sistema nervioso periférico²⁵

d) Nervios craneales

1) Nomenclatura, número y acciones

I-Los nervios olfativos transportan los estímulos olfativos.

II -El nervio óptico transporta los estímulos visuales.

III-El nervio oculomotor inerva todos los músculos de la órbita, excepto los músculos recto lateral y oblicuo superior.

IV-El nervio troclear inerva el músculo oblicuo superior del ojo.

V-El nervio trigémino es sensitivo para la cara y motor para los músculos masticadores.

VI -El nervio abducens inerva el músculo lateral del ojo.

VII-El nervio facial inerva los músculos de la cara (músculos mímicos) y es sensitivo para la lengua y el orificio acústico externo.

VIII-El nervio vestibulococlear transporta por el nervio vestibular los mensajes que contribuyen al mantenimiento de la estática y del equilibrio, y por el nervio coclear las sensaciones auditivas.

IX-El nervio glosofaríngeo inerva la lengua, la glándula parótida y la faringe.

X-El nervio vago inerva la faringe, la laringe, los órganos respiratorios, los órganos digestivos (excepto el colon izquierdo y el recto), los testículos y los ovarios.

XI-El nervio accesorio inerva la faringe, la laringe y los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.

XII-El nervio hipogloso inerva todos los músculos de la lengua (excepto el músculo palatogoso).¹

2) Clasificación

a) nervios sensoriales: nervios olfativo, óptico, vestibulococlear.

b) nervios motores: nervios oculomotor, troclear, abducens, accesorio, hipogloso.

c) nervios mixtos, motores y sensitivos: nervios trigémino, facial, glosofaríngeo, vago.¹

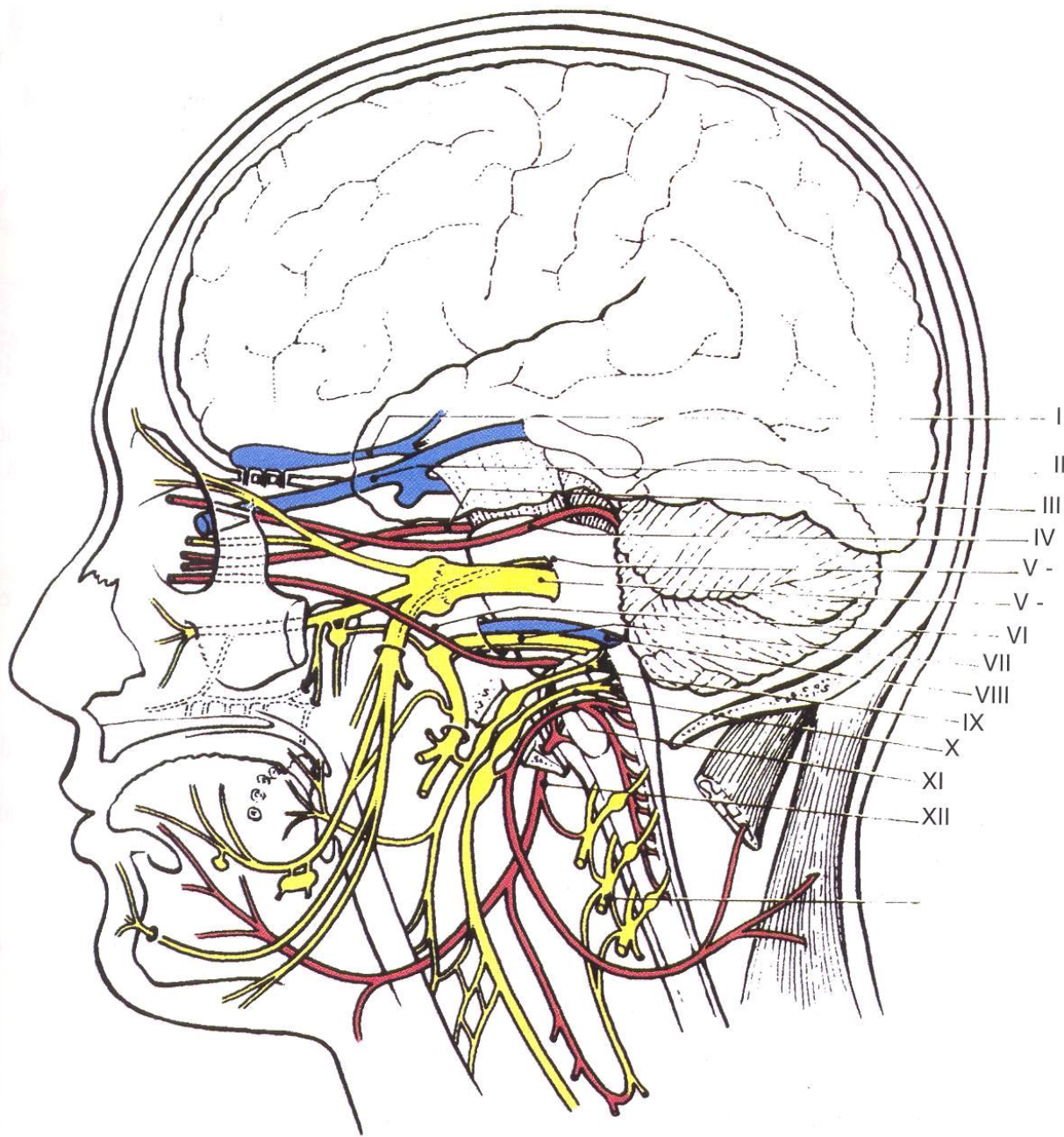


Diagrama general de los nervios craneales

En azul, nn. sensoriales; en amarillo, nn. mixtos
En rojo, nn. motores; I - espinal

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Aspectos históricos de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) fue descrita anatomopatológicamente por Cruveilhier (1835) y Carswell (1838). El 14 de marzo de 1868 Charcot realizó la correlación anatomoclínica y acuñó el concepto de esclerosis en placas. Los autores ingleses lo denominan esclerosis diseminada, y posteriormente, los autores norteamericanos, lo llaman esclerosis múltiple, siendo esta última denominación la más empleada en la literatura actual.^{7, 8, 9,10}

Definición de esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante (ver esquema de desmielinización en pág. 21) y crónica⁴ la enfermedad más frecuente del sistema nervioso central que afecta a los jóvenes,² siendo más frecuente su aparición entre los 20 y 40 años, en climas templados y fríos y con una relación hombre mujer de 0.46 a 0.67.^{2, 5}



La enfermedad ha tomado su nombre del cuadro necrótico del cerebro, en donde placas macroscópicas y también microscópicas se encuentran dispersas en toda la sustancia blanca del sistema nervioso central. En los lugares en los que se destruye la mielina, en diferentes sitios del sistema nervioso central, aparecen placas de tejido cicatricial endurecido (esclerosis).^{3,4}

La esclerosis múltiple ataca la vaina de mielina que envuelve al nervio que transmite las sensaciones al cerebro y a la médula espinal. Los impulsos nerviosos que pasan por esos sitios se interrumpen y en ocasiones quedan totalmente bloqueados.⁴

Anatomía patológica

La esclerosis múltiple se caracteriza por su anatomía patológica, que consiste en la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, denominadas placas, en las que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización), con un grado variable de destrucción axonal. Estas lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el sistema nervioso central (SNC). Su tamaño es variable; en general, no mayor de 1,5 cm. de diámetro, con tendencia a coalescer, resultando en placas de mayor tamaño.
2, 3, 5, 8



Placas de desmielinización en el cerebro y médula espinal⁸

En las placas de desmielinización agudas, el fenómeno patológico fundamental es la inflamación y en las crónicas, están presentes la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis. La lesión aguda presenta unos bordes mal definidos, con un infiltrado inflamatorio, preferentemente de linfocitos T, B y macrófagos en los que aparecen restos de mielina en distintas fases de digestión. Aparece además pérdida de oligodendrocitos, con degradación de las vainas de mielina y posterior proliferación de astrocitos .⁸



Lesión aguda. Infiltrado inflamatorio perivenoso (microfotografía cedida por el Dr. G. Izquierdo).⁸

En la lesión crónica existe poca actividad inflamatoria, pero hay pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos, mostrándose los axones desmielinizados, en ocasiones degenerados, con formaciones de redes de prolongaciones astrocitarias. Las localizaciones preferentes de estas lesiones son en nervio óptico, regiones periventriculares, tronco encefálico y médula espinal.⁸

En algunos casos la diferenciación no es tan evidente, tratándose de placas en las que ocurre un fenómeno de remielinización parcial (placas sombreadas), demostrándose por las tinciones de la mielina y microscopía electrónica la existencia de oligodendrocitos o de sus prolongaciones y

axones finamente mielinizados, habiéndose descrito la existencia de una notable heterogeneidad anatomopatológica.⁸

Etiopatogenia

Es una enfermedad de etiología desconocida. Las siguientes observaciones son las más fiables, sobre las que las hipótesis etiológicas podrían establecerse.^{4,5,6}

Las lesiones de la esclerosis múltiple son características de las lesiones observadas en enfermedades víricas y posvasculares del sistema nervioso central, lo que ha llevado a algunos autores a considerar una causa vírica. Las características morfológicas recuerdan también las halladas en la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) que es un modelo animal de esclerosis múltiple, inducida por la inmunización con antígenos proteicos de la mielina del sistema nervioso central unidos a una sustancia adyuvante.^{3, 12}

Se han acumulado durante los últimos años los datos inmunogenéticos que tienden a implicar a ciertos antígenos de histocompatibilidad en la génesis de la esclerosis múltiple. Parece que ciertos antígenos linfocitarios humanos (HLA) están significativamente hiperrepresentados en los pacientes con esclerosis múltiple (HLA-A3, HLA-B7 y HLA-DR2). El agrupamiento de esclerosis múltiple en familias y comunidades puede sugerir un agente común como un virus.³

Se asume que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune porque en las lesiones agudas aparecen células T colaboradoras (CD4 +), expresión anómala de los antígenos CMH clase II (macrófagos y astrocitos) y activación de las células B, demostrada por la presencia de inmunoglobulinas sintetizadas en el SNC, que dan lugar al hallazgo característico de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR).^{8, 12}

En el ser humano pueden aislarse linfocitos T específicos para las proteínas de la mielina en la sangre periférica tanto en personas normales como de pacientes con esclerosis múltiple; sin embargo, los linfocitos T reactivos frente a la mielina procedentes de los enfermos con esclerosis múltiple se encuentran activados, mientras que en los obtenidos de personas sanas parecen inocuos.¹²

La participación genética en la etiología de la esclerosis múltiple se viene discutiendo desde hace más de un siglo. Eichhorst, en 1896, creía que la enfermedad era hereditaria y transmisible. Estudios genéticos realizados en Dinamarca a partir de 1972 demostraron la existencia de una relación entre antígenos del sistema HLA y la esclerosis múltiple. En la década de los años 90, Sadovnick evidenció la susceptibilidad genética para la enfermedad por medio de la herencia poligénica, dentro y fuera del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).¹⁰

La hipótesis patogénica más aceptada es que la esclerosis múltiple es fruto de la conjunción de una determinada predisposición genética y un factor ambiental desconocido, que al aparecer en un mismo sujeto originarían un amplio espectro de alteraciones en la respuesta inmune, que a su vez serían las causantes de la inflamación presente en las lesiones.^{8,12}

La predisposición hereditaria, combinada con el factor ambiental desconocido, establecen o mantienen células T autorreactivas, que tras un período de latencia de 10-20 años serán activadas por un factor sistémico o local (infección vírica, puerperio, etc.) mediante un mecanismo de mimetismo molecular (epítopes compartidos por la mielina y los posibles agentes infecciosos) o por una estimulación a través de superantígenos víricos o bacterianos (proteínas bacterianas o víricas que son capaces de unirse a la molécula HLA de la célula presentadora de antígenos fuera de la hendidura de unión antigénica).⁸

Una vez activadas, estas células T pasan selectivamente la barrera hematoencefálica (BHE) y al ser expuestas de nuevo a su autoantígeno,

inician una reacción inflamatoria mediada por células Th-1. Además, se produce la amplificación epítópica¹⁰ consistente en que inicialmente las células T reconocen un epítipo de un antígeno, pero con el paso del tiempo estas células reconocen, y, por tanto, se activan además con otros epítopos del mismo antígeno, e incluso con otros antígenos.⁸

El mecanismo por el cual los linfocitos T sistémicos penetran en el SNC es un proceso desarrollado en varios pasos secuenciales. Inicialmente, las citocinas proinflamatorias, interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α / β (TNF α / β) e interferón γ (IFN γ), inducen un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial, E-selectina, molécula de adhesión intracelular (ICAM -1) y molécula de adhesión vascular (VCAM-1). Las selectinas endoteliales establecen enlaces débiles con ligandos leucocitarios que hacen a los leucocitos rodar sobre la pared vascular en la dirección de la corriente sanguínea. El deslizamiento permite la activación y cambio conformacional de las integrinas leucocitarias, antígeno asociado a la función linfocitaria (LFA-1) y antígeno muy tardío (VLA-4). Así, las integrinas se unirán a sus respectivos ligandos (ICAM-1 y VCAM-1) mediante enlaces estables. Entonces las células se deforman y atraviesan el endotelio. La extravasación ocurre, bien a través del endotelio, bien a través de las uniones celulares, requiriendo la interacción de ICAM-1/LFA-1, así como la de otras moléculas de adhesión y la producción linfocitaria de proteasas que degraden la matriz extracelular (metaloproteinasas de la matriz). En este momento desempeñan un papel importante las quimiocinas, citocinas quimioatrayentes, que son responsables del reclutamiento selectivo de células inflamatorias.^{8,11,12}

Una vez en el SNC, el linfocito T autorreactivo encontrará a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la esclerosis múltiple en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras, reactivándose. Las proteínas mielínicas del SNC implicadas en la

autorreactividad de las células T incluyen: PBM, MOG, MAG (glucoproteína asociada a la mielina), PLP (proteína proteolípídica), * B-cristalina, transaldolasa, fosfodiesterasas, y otras proteínas no mielínicas, como las HSP (proteínas de choque térmico), los antígenos astrocitarios (proteína S100), algunos antígenos endoteliales y factores nucleares.^{8,11,12}

Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de la célula T o RCT, el antígeno y la molécula HLA clase II), las células T reactivadas, que son de fenotipo colaborador CD4 tipo 1 (Th1) producen citocinas proinflamatorias (interferón , TNF , IL-1, IL-2, IL-12) y quimiocinas, que inducen proliferación clonal de células T y que atraen a los macrófagos y a la microglía activándolos, con lo que se pone en marcha la inflamación. Linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) liberan citocinas antiinflamatorias (IL4, IL-6, IL10, TGF) que tienden a regular a la baja el estado proinflamatorio del sistema inmune, pero que además inducen la proliferación de células B y la consecuente elaboración de anticuerpos por éstas. El equilibrio entre las distintas citocinas y de sus concentraciones determina en gran medida el sentido de la reacción inmune de todo el proceso. Además, los linfocitos T supresores (CD8+) y las células T que expresan el receptor "asesino natural" producen la disminución de la proliferación de los linfocitos T colaboradores (respuesta antiérgotípica), así como inhibición de su activación (respuesta antiidiotípica), contribuyendo de este modo a la contrarregulación de la inflamación.^{8,11,12}

La desmielinización puede producirse por diversos mecanismos que incluirían la inflamación celular y humoral específica, y mecanismos moleculares, así como la patología específica de las células productoras de mielina, los oligodendrocitos. Entre los mediadores celulares destaca el ataque directo a los oligodendrocitos por los linfocitos T citotóxicos (RCT), que no tienen restricción CMH y que están presentes en las lesiones.^{8,11,12}

Además, los oligodendrocitos pueden ser dañados como espectadores inocentes por especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, excitotoxinas

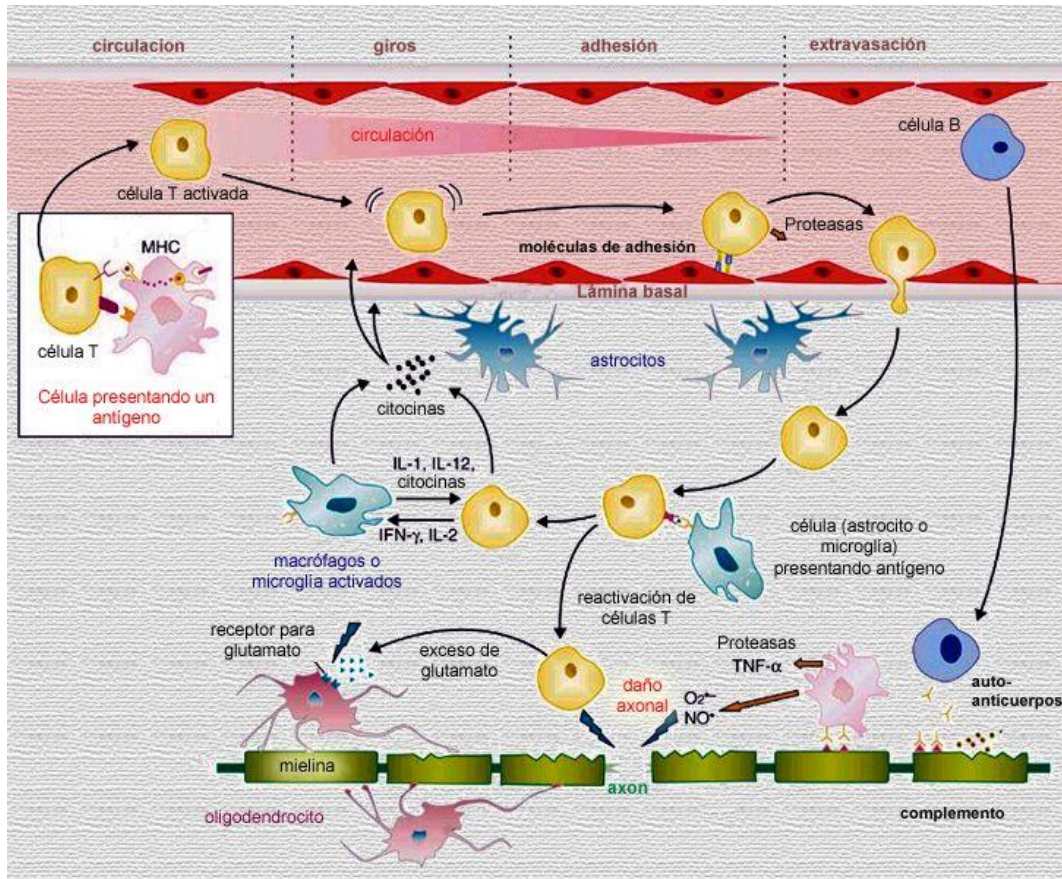
(glutamato), proteasas, y por la activación del sistema perforina/granzyme. Otra posibilidad lesional es a través de mecanismos de apoptosis por medio de receptores de muerte celular CD45 (Fas) y TNF-R1.^{8,11,12}

Los mecanismos humorales también están presentes en la esclerosis múltiple. La alteración de la barrera hematoencefálica permitiría el paso de anticuerpos circulantes al SNC (anticuerpos antiPBM, antiMOG, antiMAG, etc.) que producirían desmielinización mediante la citotoxicidad mediada por células antígeno dependiente, la activación del complemento, que pondría en marcha el complejo de ataque a la membrana, la opsonización de la mielina que promueve la fagocitosis mediante los macrófagos y la atracción de los macrófagos y microglia que liberarían sustancias mielinotóxicas.^{8,11,12}

La remielinización de las placas agudas da lugar a la formación de placas sombreadas con finas vainas de mielina. Los oligodendrocitos maduros son unas células con poca capacidad para proliferar, por lo que esta remielinización se realizaría fundamentalmente a partir de las células progenitoras del oligodendrocito (OA2). La remielinización es incompleta debido a que los episodios repetidos de desmielinización producirían la depleción de OA2, o se produciría la muerte de los mismos por falta de factores de crecimiento específicos, y por último la hiperplasia astrocitaria podría inhibir la migración de los OA2.

Los mecanismos patogénicos de la destrucción axonal no se conocen bien; se sabe que puede ocurrir en fases tempranas de la enfermedad y que estaría relacionada con la intensidad del proceso inflamatorio en las lesiones activas de desmielinización. Sin embargo, la lesión axonal podría ser en parte independiente de la actividad desmielinizante y estar involucrados mecanismos patogénicos diferentes.^{8,11,12}

Esquema de etiopatogenia de la esclerosis múltiple



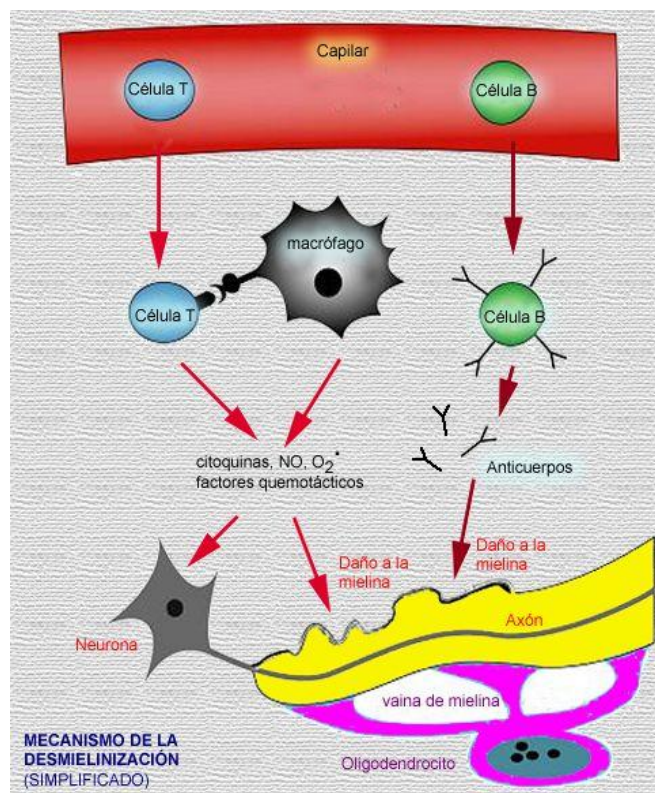
En la periferia, las células T se activan mediante péptidos expresados por las células presentando un antígeno. En la esclerosis múltiple, se cree que estos péptidos tienen la estructura molecular de algunos antígenos del SNC. Las células activadas experimentan una serie de cambios que se traducen en la expresión de moléculas de adhesión y enzimas proteolíticas que favorecen su adhesión a la lámina basal de los capilares cerebrales y su paso a través de la barrera hematoencefálica. La extravasación de las células T al parénquima cerebral es seguida por una reactivación por astrocitos y células de la glía que ahora presentan antígenos al SNC. Esta segunda reactivación desencadena una nueva cascada de procesos inflamatorios con excreción de numerosas citocinas, quimocinas y otras moléculas como glutamato y radicales libres, que al difundir al capilar actúan manteniendo el proceso y dañando la mielina, los oligodendrocitos y las neuronas.¹⁵

Mecanismo de la desmielinización

El proceso se inicia por una infección vírica o por la entrada de otro antígeno. Una vez en la sangre, el antígeno es neutralizado por un macrófago que digiere las proteínas del antígeno. Los productos de digestión de éste, son llevados a la superficie del macrófago, en donde forman los llamados "complejos principales de histocompatibilidad" (MHC). Esta formación puede

ser reconocida por algunas células T portadoras de un receptor adecuado (estas células se denominan células TH1) que resultan activadas. La activación de las células TH1 ocasiona su proliferación y la expresión de nuevos receptores de adhesión con los que se pueden adherir a las células del endotelio de la pared vascular. Una vez adheridas, las células TH1 excretan proteasas que facilitan su migración al tejido nervioso por extravasación. En el tejido nervioso, las células de la glía también son capaces de presentar un complejo MHC a las células T, como ocurre en el caso de los macrófagos de la sangre. Existen razones para pensar que en la esclerosis múltiple el péptido presentado por las células de la glía es reconocido por las células TH1 que son estimuladas. Esta estimulación conduce a su proliferación y a la expresión de factores quimiotácticos, citocinas (interleucinas, interferón, TNF, etc) y radicales libres con la correspondiente respuesta inflamatoria y la producción de daño a la mielina. El resultado final es la producción de placas de desmielinización típicas de la esclerosis múltiple.¹⁵

Mecanismo de desmielinización ¹⁵



Fisiopatología

La desmielinización conduce a cuatro importantes alteraciones centrales: disminución de la velocidad de conducción del nervio, frecuencia diferencial de transmisión debida a enlentecimiento en las fibras de nervios o vías particulares, bloqueo de conducción relacionado con la frecuencia y fracaso completo de la transmisión de los impulsos. Del área del sistema nervioso central afectada van a depender los signos y síntomas. Muchas veces cuando la inflamación cede, los signos y síntomas se resuelven. La remielinización no suele llegar a formar vainas de mielina como las originales, siendo en general los internodos más cortos, apareciendo las disfunciones más crónicas. La inflamación puede ser tan agresiva y necrotizante que lesiona los axones adyacentes. Entonces la formación posterior de cicatrices (esclerosis) conduce a la disfunción permanente.^{2, 3, 4, 8}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple reflejan el efecto de la desmielinización difusa y multifocal del SNC, tanto en lugar, como en tiempo (es decir, múltiples localizaciones y episodios). La enfermedad tiende a afectar de manera preferente algunos sistemas, de modo que ciertas manifestaciones ocurren a menudo, mientras que otros signos y síntomas sólo lo hacen de forma ocasional. Las manifestaciones cardinales de la esclerosis múltiple son provocadas por lesiones de los sistemas visual y de fibras motoras y sensitivas.

Síntomas-signos de comienzo

Neuropatía óptica

La visión borrosa unilateral o la disminución de la visión de origen no ocular ubica el problema en el nervio óptico. El trastorno visual varía según la

gravedad y la extensión de la lesión y a menudo es focal (escotomas) y a veces tan sutil como para deteriorar sólo la discriminación de colores, aunque puede aparecer ceguera total.²

Los pacientes pueden quejarse de la sensación de tener una mancha o niebla delante de un ojo, o de borrosidad visual. Cuando un escotoma central es la principal manifestación, el paciente puede notar que el campo periférico de la visión no está afectado. La neuritis óptica suele ser subaguda en su instauración con un trastorno visual gradual y máximo, que se desarrolla en varios días; esto contrasta con la neuropatía óptica isquémica, en la que la pérdida de la visión suele ser aguda y total.^{2, 3, 8, 6}

Es habitual el dolor al mover o tocar el ojo afecto, al igual que la fotofobia. Se produce una recuperación gradual en 2-4 semanas en la mayoría de los pacientes, pero muchos quedan con residuos subjetivos como percibir los colores apagados. La visión puede reducirse transitoriamente mediante el ejercicio vigoroso o aumento de la temperatura.^{3, 2}

Un importante signo físico que debe buscarse en cualquier paciente es un defecto pupilar aferente (signo pupilar de Marcus Gunn). Esta prueba es positiva en la mayoría de los pacientes que tienen una neuritis óptica unilateral. Para obtener este signo, el médico ilumina cada ojo por separado. Cuando la luz se pasa del ojo normal al afectado, la pupila se dilata en lugar de contraerse en respuesta a la estimulación lumínica directa.^{2, 3, 8}

Parestesias

Retrospectivamente, la presentación más frecuente de la esclerosis múltiple es, casi con certeza, las parestesias. En la exploración se aprecian diversas combinaciones de hipoestesia táctil, térmica y dolorosa o disfunción de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria, así como signo de Romberg frecuentemente positivo. Se utilizan palabras como: hormigueos, entumecimiento, sensibilidad y opresión para describir el malestar.^{2, 3, 8}

Este trastorno puede ser tan importante que el paciente sea inconsciente de la posición de un miembro en el espacio y necesite identificar visualmente su posición.^{2, 3, 8}

La alteración de la temperatura, con un miembro entero o la mitad inferior del cuerpo, incapaces de apreciar el grado de calor o frío, por ejemplo, mientras el paciente se baña o está nadando, es una manifestación en algunos casos.³

Manifestaciones motoras

Las manifestaciones motoras son frecuentes y se producen en casi todos los pacientes en alguna de las fases de la enfermedad y son responsables de la mayor parte de la incapacidad crónica observada en los pacientes. En la exploración se aprecian paresias o parálisis francas, hiperreflexia osteotendinosa ausencia de reflejos cutáneos abdominales y signo de Babinski (reflejo cutáneo plantar extensor) con frecuencia bilateral. Una fatiga excesiva puede anunciar el comienzo de la enfermedad. Una sensación de rigidez o pesadez, sobre todo en las extremidades inferiores. Arrastrar una extremidad inferior o ambas o tropezarse fácilmente. La afectación de las extremidades superiores suele ir precedida o es simultánea de la afectación de las extremidades inferiores. Una monoparesia unilateral de la extremidad superior se manifiesta como una mano inútil, agilidad disminuida o torpeza para una función motora fina, como escribir a mano o a máquina.^{2, 3, 8}

En la exploración son típicas de la esclerosis múltiple la presencia de nistagmo horizontal, vertical, rotatorio o retráctil y de oftalmoplegia internuclear, que si se presenta en una persona joven y es bilateral, es un hallazgo casi patognomónico de esclerosis múltiple.⁸

Síntomas-signos en el curso de la enfermedad

Durante el curso de la enfermedad suelen afectarse la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos, siendo las alteraciones motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosas (75%) las más frecuentes, seguidas en orden decreciente por las alteraciones del tronco cerebral, esfinterianas, mentales y visuales. Aparte de los síntomas y signos más frecuentes, ya citados, existen alteraciones clínicas que se presentan con cierta frecuencia en la esclerosis múltiple.⁸

Fatiga

La existencia de una fatiga excesiva es un síntoma frecuente (76%) en los pacientes.⁸ Fisiológicamente, la fatiga se define como el fallo para realizar un esfuerzo sostenido, o bien la incapacidad de realizar un esfuerzo específico o mantener una velocidad durante el ejercicio. Algunos pacientes de esclerosis múltiple se quejan de fatiga mental.¹⁴

Para explicar este fenómeno, Chaudhuri et al, aplican el concepto de fatiga mental como el fallo para iniciar o mantener tareas de atención sostenida, y fatiga física como la dificultad para realizar tareas físicas mantenidas. En la evaluación clínica de estos pacientes la mayoría refieren que, al caminar una cierta distancia o al realizar otro ejercicio mantenido con los miembros superiores, se fatigan hasta tener necesariamente que pararse; durante 3-10 minutos pueden volver a caminar y el mismo fenómeno ocurre de nuevo pero a menor distancia o tiempo.¹⁴

Los pacientes refieren que este trastorno se acentúa en situaciones de estrés emocional y cambios en la temperatura.¹⁴

Dolor

Este es un síntoma infravalorado, pero hasta un 50-55% de los pacientes

pueden presentar alguna de las siguientes experiencias dolorosas: neuralgia del trigémino, convulsiones tónico dolorosas, disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso y en miembros inferiores lumbalgia. El sexo femenino y la edad mayor de 40 años aumentan el riesgo de padecerlo. Es muy discapacitante y causa un fuerte impacto en el paciente.^{8, 14}

El dolor se puede clasificar en agudo, paroxístico, subagudo o crónico. De los síntomas dolorosos agudos, el más común es el relacionado con la neuritis óptica. La neuralgia del trigémino se considera un síntoma paroxístico.¹⁴

Signo de Lhermitte

Es una sensación de calambre eléctrico descendiendo por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello.

Puede deberse a otras patologías, pero su presencia aislada en una persona joven, en ausencia de trauma previo, debe hacer sospechar de esclerosis múltiple.^{8, 3}

Trastornos cognitivos

La existencia de deterioro neuropsicológico en la EM aparece en un 40%-70% de pacientes. El patrón de deterioro cognitivo no es uniforme, siendo los tests neuropsicológicos más alterados los de memoria reciente, atención mantenida, fluidez verbal, razonamiento conceptual, percepción espacial visual y las habilidades ejecutivas de decodificación semántica y planificación, y los menos frecuentemente alterados los de memoria inmediata y remota, lenguaje y la función ejecutiva de ordenamiento temporal.^{8, 14}

Trastornos afectivos

La alteración afectiva más frecuente es la depresión, que aparece en 75% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Suele ser una depresión moderada y reactiva. La euforia es rara, aunque se presenta ocasionalmente.^{8, 14}

Epilepsia

Las crisis epilépticas son más frecuentes en la EM (2%-5%) que en la población en general (0,5%), y se pueden presentar cualquier tipo de crisis, a excepción de las ausencias típicas.⁸

Síntomas paroxísticos

La neuralgia del trigémino se considera un síntoma paroxístico frecuente. Al menos el 1-2% de los pacientes de EM sufre de neuralgia del trigémino a lo largo de su enfermedad, a veces de forma bilateral. Otros síntomas paroxísticos son mucho más infrecuentes, entre ellos disartria, ataxia, parestesias, crisis tónicas, dolor, prurito, diplopía y acinesia.^{8, 14}

Trastornos del sueño

Las alteraciones del sueño son infradiagnosticadas en la EM, ya que pueden ser hasta tres veces más frecuentes en los enfermos que en el resto de la población. Algunos pacientes presentan más somnolencia diurna, latencias de sueño mayores y más despertares nocturnos. Por otra parte, algunos estudios han demostrado la presencia de un incremento de los movimientos periódicos nocturnos de los miembros inferiores y de hallazgos sugestivos de apnea del sueño y de narcolepsia.^{8, 14}

Alteraciones esfinterianas

Los síntomas esfinterianos son raros al comienzo de la enfermedad, pero en el curso de la misma, debido a la complejidad del sistema neurológico de la micción que puede afectarse a múltiples niveles en la EM, la mayoría de los pacientes (más del 90%) presentan algún síntoma o signo de disfunción esfinteriana. El patrón urodinámico más frecuente es la hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga. La vejiga se contrae involuntariamente y la orina se escapa dando lugar a la urgencia-incontinencia urinaria. La hiperreflexia del detrusor suele asociarse con disinergia entre el músculo detrusor y el esfínter externo de la uretra. En este caso, el esfínter externo se contrae de forma involuntaria y al mismo tiempo que el músculo detrusor apareciendo el titubeo o la retención de la micción, micción interrumpida, incontinencia por rebosamiento y el vaciado vesical incompleto. La arreflexia del detrusor es muy rara. El estreñimiento es relativamente frecuente, al contrario que la incontinencia fecal.

Alteraciones sexuales

Presentan alteraciones en la esfera sexual tras varios años de evolución de la enfermedad aproximadamente el 70% de los pacientes. Los hombres refieren disfunción eréctil, dificultades en la eyaculación, disminución de la libido y sensación genital disminuida. Los síntomas referidos por las mujeres son disminución de la libido, anorgasmia, lubricación vaginal disminuida y sensación genital disminuida.

DIAGNÓSTICO

Puesto que se esperan lesiones múltiples del sistema nervioso central en la esclerosis múltiple, cualquier paciente con signos neurológicos que apunten hacia una sola lesión debe ser investigado para descartar un proceso localizado, como un tumor de la médula espinal o del foramen occipital, una hernia discal cervical o una malformación espinal.³

La esclerosis combinada medular muestra signos característicos de la afectación simétrica de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, generalmente en un paciente con niveles séricos bajos de vitamina B₁₂. Las enfermedades del colágeno, en particular el lupus eritematoso, pueden recordar una esclerosis múltiple, ya que las vasculitis pueden originar una afectación multifocal a nivel del sistema nervioso central.³

Aun no existe prueba diagnóstica definitiva y en ocasiones el diagnóstico sólo se aclara clínicamente en el curso de los años a causa de la naturaleza recidivante de los hallazgos neurológicos.⁶

Han evolucionado distintos esquemas de criterios diagnósticos. Es fundamental tener en cuenta la existencia de criterios clínicos de diseminación espacial (síntomas y signos que indiquen la presencia de dos lesiones independientes en el SNC) y de dispersión temporal (dos o más episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo al menos por un mes). Estos criterios clínicos sencillos tienen una precisión probada del 75%.^{2, 8}

Criterios diagnósticos y escalas de estado de discapacidad.

En 1955, Kurtzke desarrolló la primera escala para medir el estado de discapacidad de los pacientes con esclerosis múltiple, la Disability Status Scale (DSS), que se aceptó mundialmente y sirvió de base para el primer

ensayo doble ciego. En 1983, Kurtzke publicó una versión más ampliada de su escala, Expanded Disability Status Scale (EDSS). Actualmente es la escala más utilizada en todo el mundo, y funciona como un lenguaje universal entre los investigadores de la enfermedad.¹⁰

Tabla de Expanded Disability Status Scale, de Kurtzke ^{13, 16}

Función piramidal

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

Función cerebelosa

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

Función de tronco cerebral

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

Función sensitiva

0. Normal
1. Disminución de la sensibilidad vibratoria leve en una o dos extremidades
2. Disminución leve de la sensibilidad táctil o algésica o artrocinética, o moderada de la vibratoria en dos extremidades,

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

Función intestinal y vesical

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

Función visual

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

con ojo mejor con agudeza menor de 20/60

6. Grado 5 con agudeza visual del ojo mejor menor de 20/60

Función cerebral

0. Normal

1. Alteración del humor (no afecta el EDSS)

2. Leve afectación de funciones superiores

3. Moderada afectación de funciones superiores

4. Síndrome cerebral orgánico moderado

o disminución mental marcada

5. Demencia o síndrome cerebral orgánico crónico grave

Tabla de Expanded Disability Status Scale, de Kurtzke (cont.).^{13, 16}

0,0 Examen normal, puntúa 0 en todos los sistemas funcionales

1,0 No discapacidad, signos mínimos (1 en algún sistema funcional)

1,5 No discapacidad, signos en más de un sistema funcional

2,0 Mínima discapacidad en un sistema funcional, puntúa 2

2,5 Mínima discapacidad, en dos sistemas funcionales, puntúa 2

3,0 Moderada discapacidad en un sistema funcional (un sistema funcional en grado 3 y el resto en 0 y 1),

o mínima en tres o cuatro sistemas funcionales (3-4 sistemas funcionales en grado 2)

3,5 Ambulatorio con moderada discapacidad en un sistema funcional (un sistema funcional en grado 3 y 1,

o dos en grado 2, o dos sistemas funcionales en grado 3, o cinco en grado 2)

4,0 Ambulatorio sin ayuda, autosuficiente más de 12 h al día a pesar de afectación grave de un sistema funcional

(uno en grado 4 o combinaciones de grados que excedan el escalón previo).

Capaz de caminar 500 m sin ayuda

4,5 Ambulatorio la mayor parte del tiempo o requiere mínima asistencia. Caracterizado por discapacidad grave de un sistema funcional o combinaciones de grados que excedan los límites previos. Capaz de caminar 300 m sin ayuda, pero con afectación grave de un sistema funcional

5,0 Ambulatorio, camina 200 m sin ayuda. Discapacidad lo suficientemente grave como para alterar las actividades diarias.

Usualmente, un sistema funcional en grado 5 o combinaciones que excedan las especificadas para el grado 4

5,5 Ambulatorio, camina 100 m sin ayuda. Discapacidad lo suficientemente grave como para alterar las actividades diarias.

Usualmente, un sistema funcional en grado 5 o combinaciones que excedan las especificadas para el grado 4

6,0 Precisa ayuda unilateral para caminar 100 m sin descanso. Generalmente equivale a 2 sistemas funcionales por encima de 3

6,5 Precisa ayuda constante bilateral para caminar 20 m. Generalmente equivale a 2 sistemas funcionales por encima de 3

7,0 Incapaz de caminar más de 5 m sin ayuda. Restringido a silla. Lleva la silla y realiza transferencias de forma autónoma.

Generalmente equivale a 2 sistemas funcionales por encima de 4, en ocasiones sólo con piramidal, puntuando 5

7,5 Incapaz de caminar más de unos pasos, restringido a silla de ruedas. Puede requerir silla motorizada y ayuda en las transferencias.

Generalmente equivale a 2 sistemas funcionales por encima de 4

8,0 Restringido a cama o silla, pero puede usar las manos y retiene la mayoría de autocuidados. Grado 4+ en varios sistemas funcionales

8,5 Restringido a cama. Mantiene algunas funciones de autocuidado. Grado 4+ en varios sistemas funcionales

9,0 Paciente encamado, totalmente dependiente, que puede comunicarse y comer

9,5 Encamado, dificultades para tragar, incapaz de comunicarse

10,0 Muerte debida a esclerosis múltiple

Criterios diagnósticos

Existen varios criterios diagnósticos pero, los más ampliamente usados en la actualidad son los criterios de Shumacher y Poser. Los primeros enfatizan la diseminación en el tiempo y el espacio, el diagnóstico diferencial, el examen neurológico alterado, la edad comprendida entre 10 y 50 años y la presencia de dos episodios.¹⁰

Los criterios de Poser se publicaron en 1983 como orientativos de protocolos de investigación. El diagnóstico es de esclerosis múltiple sólo con la presencia de un episodio y se enfatiza la complementación diagnóstica con exámenes paraclínicos : demostración de bandas oligoclonales (BO) o pico de inmunoglobulina G (IgG) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), alteraciones en los potenciales evocados y test urodinámico. De acuerdo con Poser, la diseminación en el espacio puede ser comprobada por el examen clínico, y también con la resonancia magnética (RM) craneal, y en ausencia de ésta, con los potenciales evocados. La diseminación en el tiempo se basa únicamente en los signos clínicos y en el criterio inflamatorio (alteraciones humorales), factores tan significativos como los otros dos (espacial y temporal).¹⁰

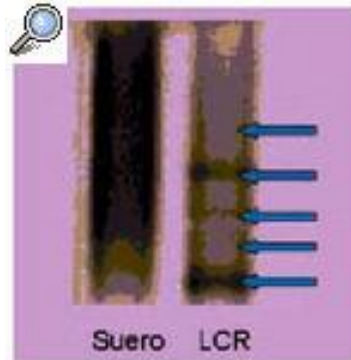
Estudios paraclínicos

Se ha podido mejorar la precisión del diagnóstico con otros tres indicadores que son:

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

El líquido cefalorraquídeo puede mostrar evidencias de inflamación con exceso de leucocitos, hiperproteinorraquia o ambos. El líquido

cefalorraquídeo es de aspecto macroscópico normal, transparente e incoloro. Los hallazgos característicos en la esclerosis múltiple son: elevación discreta de las células y de las proteínas totales en el 40% de los pacientes, Elevación del porcentaje de gammaglobulinas en el 70%, elevación de la IgG (normal hasta 4mg/ microlitro) en el 80%, índice de IgG elevado (normal hasta 0.66) y presencia de bandas oligoclonales en algo más del 90%.^{2, 3, 8}



Bandas oligoclonales (BO), señaladas con una flecha, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la esclerosis múltiple (no están presentes en el suero)⁸

HALLAZGOS NORMALES Y ANORMALES EN LA ANALÍTICA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Hallazgos típicos

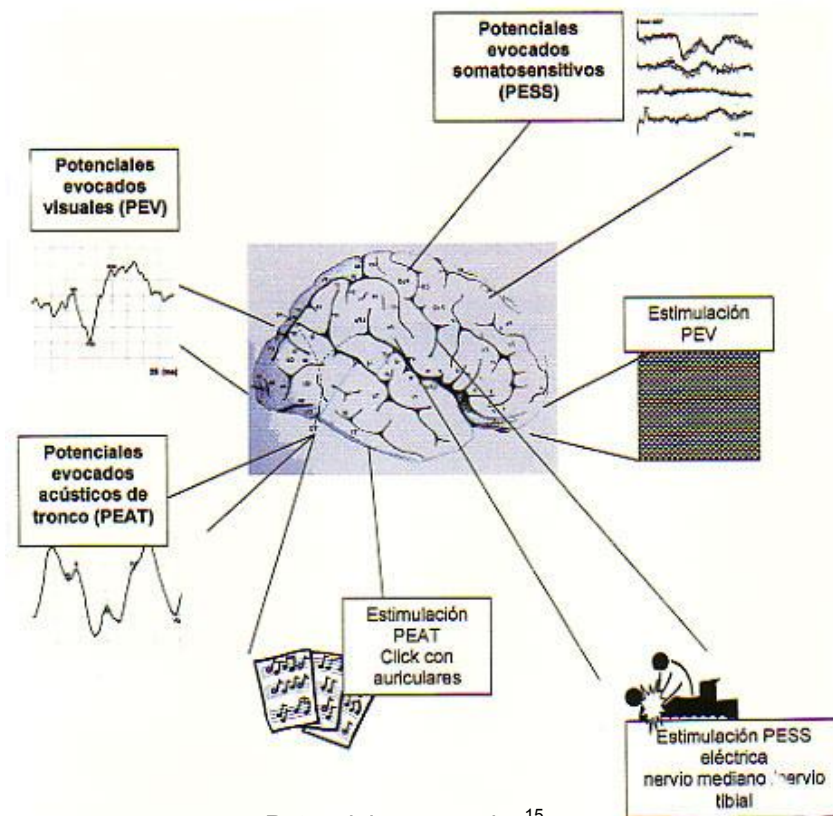
- Glucosa normal
- Proteínas normales o ligeramente aumentadas
- Ausencia de hematíes
- Pequeño número de leucocitos mononucleares
- Evidencia de producción de anticuerpos intratecales
- Aumento del índice IgG o de la síntesis de IgG
- Bandas oligoclonales
- Aumento de cadenas ligeras kappa libres

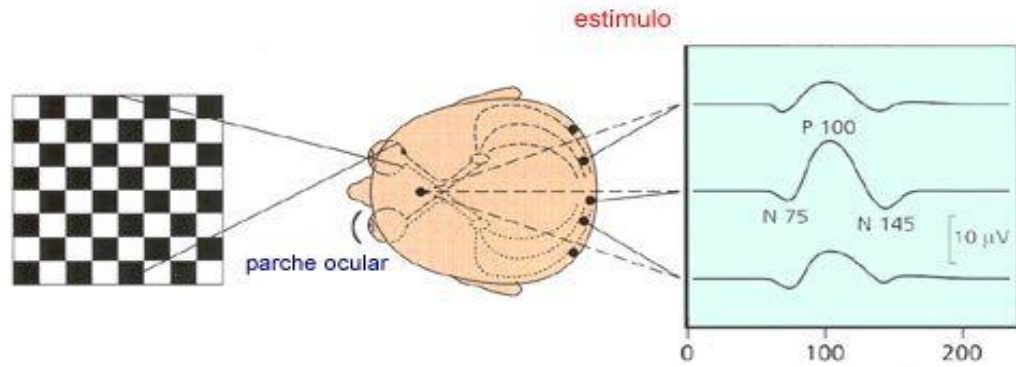
Hallazgos anormales

- Bajos niveles de glucosa
- > 100 mg/dL de proteínas
- Numerosos hematíes
- > 100 leucocitos/ μ l o presencia de polinucleares
- Ausencia de producción de anticuerpos intratecales

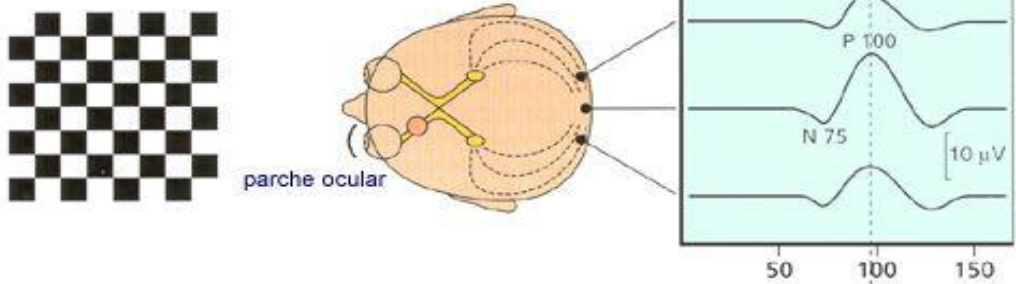
Potenciales evocados

Son potenciales eléctricos generados en el sistema nervioso central tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Permiten la detección de lesiones no evidentes en la clínica. Los potenciales evocados constituyen un medio neurofisiológico cuantitativo de demostrar la interrupción de la capacidad de los axones de transmitir el mensaje. Los potenciales evocados visuales son los más útiles por su mayor sensibilidad (85%), seguidos de los somatosensitivos (75%). Los menos sensibles son los potenciales evocados acústicos (20%).^{2, 6, 8}

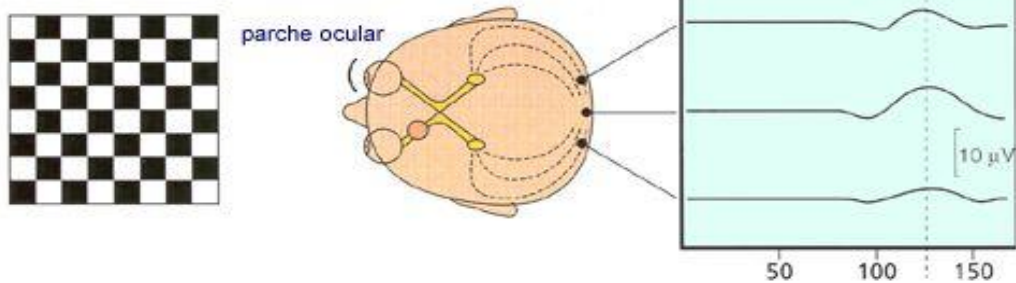




potencial visual evocado en un ojo normal



potencial visual evocado en un ojo con neuritis óptica



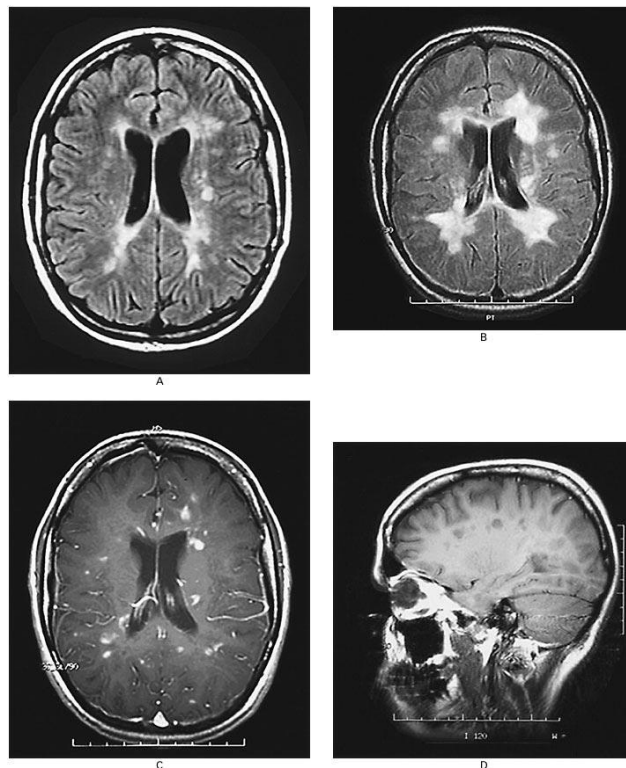
Potenciales evocados

Los potenciales evocados reflejan los cambios de la actividad eléctrica en respuesta a un estímulo del sistema nervioso central. La respuesta eléctrica se registra aplicando electrodos sobre el cuero cabelludo. El estímulo consiste en la visualización consecutiva de un tablero de ajedrez y de cuadrados blancos y negros que son mostrados alternativamente en un monitor de televisión. La neuritis óptica ocasiona un escotoma central o, con una disminución de la agudeza visual, desaturación del color y reducción de sensibilidad a los contrastes. Los potenciales auditivos evocados son producidos por sonidos secos aplicados mediante sendos auriculares. Los estímulos somatosensitivos son producidos por la estimulación eléctrica de los nervios de las manos o de los pies. El tiempo que transcurre entre la

aplicación del estímulo y la aparición de potenciales evocados es una medida de la capacidad de los nervios para mandar un impulso nervioso de un punto a otro. Si el tiempo de respuesta aumenta, existe la posibilidad de que la vía nerviosa no funcione correctamente como resultado de la desmielinización.¹⁵

Resonancia magnética.

La resonancia magnética permite descartar otras enfermedades, evidenciar lesiones desmielinizantes no sospechadas clínicamente, determinar en un solo estudio los criterios de diseminación espacial (presencia de más de una lesión) y temporal (el estudio ponderado en T1 con gadolinio evidencia lesiones agudas y el ponderado en T2 evidencia preferentemente lesiones crónicas), monitorizar la actividad de la enfermedad en los ensayos clínicos y avanzar en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad, mostrando que la actividad por RM antecede a los síntomas clínicos y que la actividad por RM es de 5-20 veces más frecuente que los brotes clínicos.^{2, 6, 8}



Ejemplo de resonancia típica de un paciente con esclerosis múltiple¹⁷

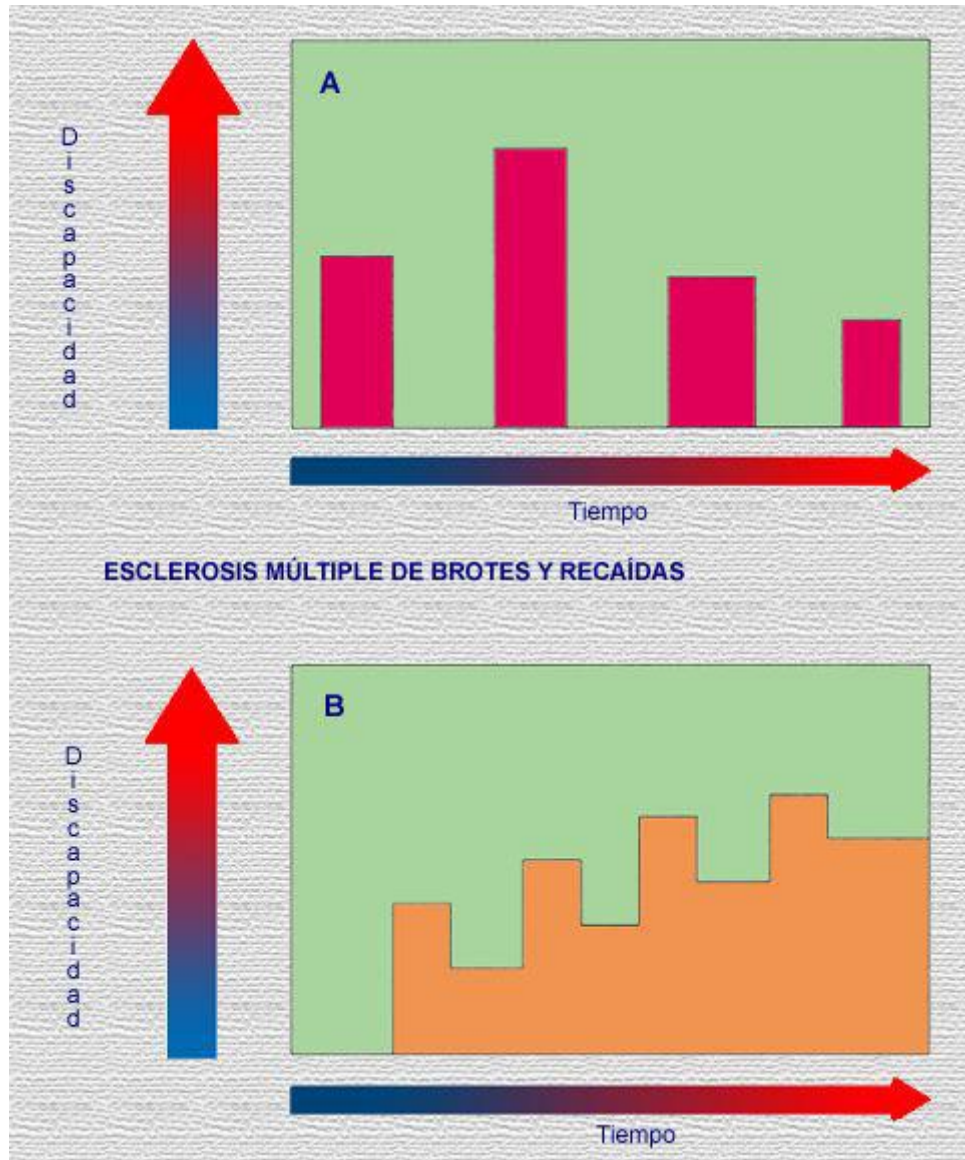
No hay prueba diagnóstica definitiva y a veces el diagnóstico sólo se aclara clínicamente en el curso de los años a causa de la naturaleza recidivante de los hallazgos neurológicos. Las respuestas evocadas (visuales, auditivas y somatosensitivas) pueden ser valiosas; se basan en la demostración de un retraso de la conducción nerviosa. La punción lumbar muestra una elevación de las proteínas totales en el líquido cefalorraquídeo con un aumento selectivo de IgG y de bandas oligoclonales en la electroforesis. Los métodos más sensibles para demostrar las zonas de desmielinización son la tomografía computarizada TC y la resonancia magnética RM.⁶

Formas de evolución de esclerosis múltiple

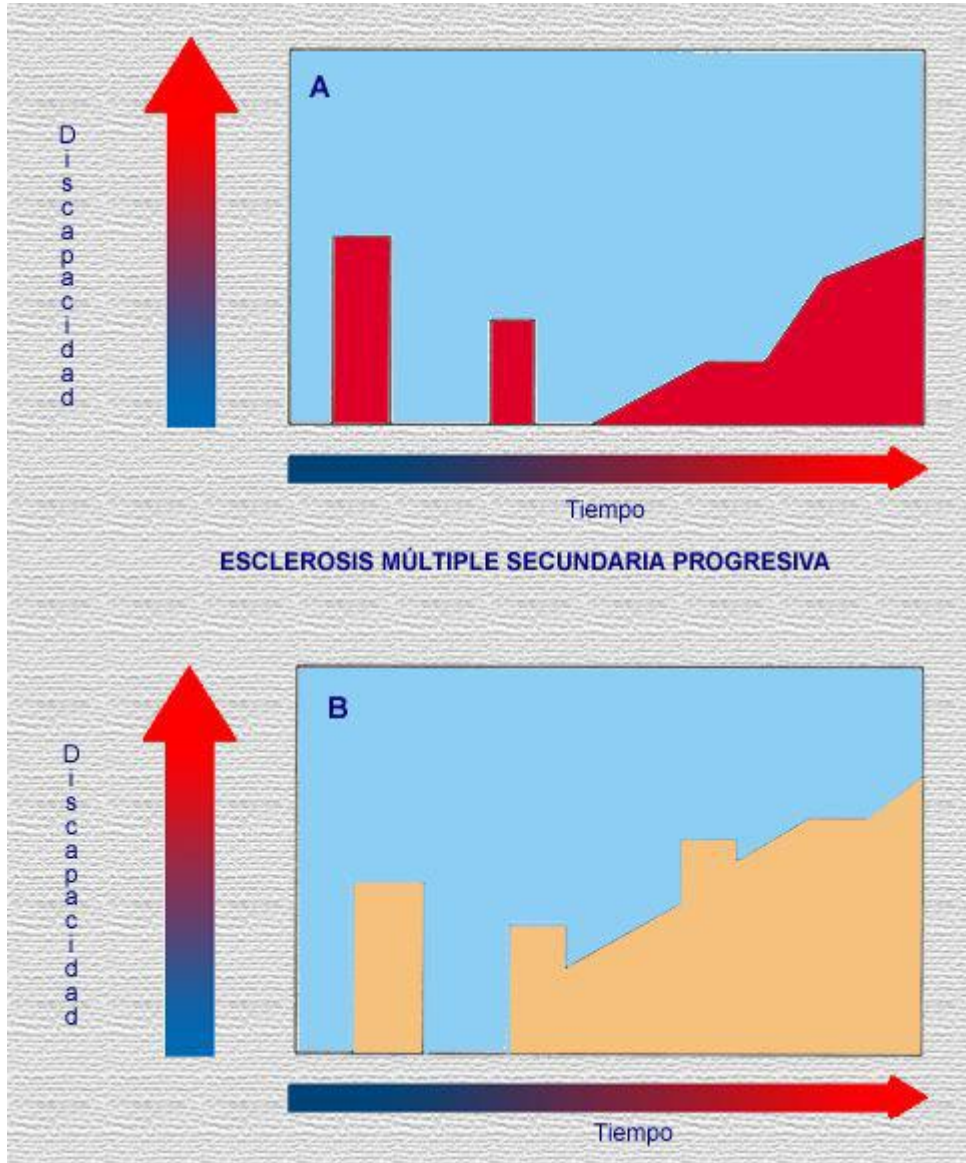
El 90% de los pacientes presentan un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten en el tiempo (forma en brotes o recidivante-remitente [RR o EMRR]). Tras 10 años, un 50% de los pacientes pasan del curso en brotes a un curso progresivo (forma progresiva secundaria [PS]). Un 10% de los pacientes muestran un curso progresivo desde el comienzo (forma progresiva primaria [PP]). La edad de comienzo es igual para las formas en brotes y las formas progresivas secundarias, ya que, en definitiva, se trataría de distintos momentos evolutivos de la misma enfermedad, pero es significativamente mayor para las formas PP (40 años). La forma de comienzo más frecuente en la forma PP es una paraparesia espástica progresiva (80%). Las características clínicas de las formas progresivas primarias hacen difícil su diagnóstico diferencial con otras causas de déficits neurológicos progresivos y su subclasificación dentro de las formas clínicas de EM, de modo que se han propuesto nuevos criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos para la forma progresiva primaria de EM y se encuentran en fase de validación. Un número reducido de pacientes puede presentar tras un curso progresivo ocasionales exacerbaciones (forma progresiva-recidivante).^{4, 8}

Brote (recurrencia, recidiva, exacerbación): es la ocurrencia de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas de duración. Para aceptar la existencia de dos brotes, éstos deben afectar a diferentes partes del SNC y estar separados por un período de al menos un mes.⁸

Remisión: es una mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes al menos durante 24 horas.^{4, 8}

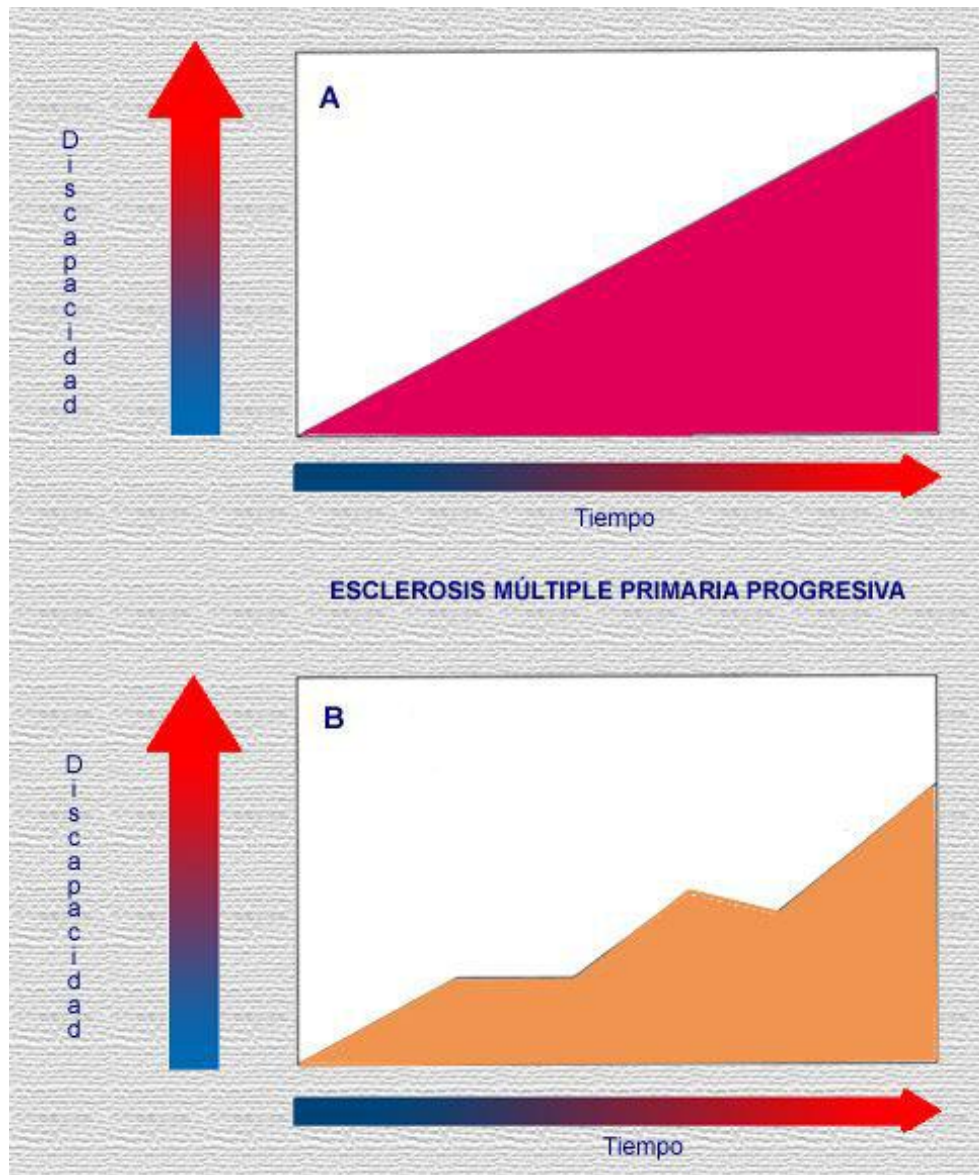


Esclerosis múltiple de brotes y recaídas o recidivante remitente (EMRR). Se caracteriza por ataques agudos con completa recuperación entre los brotes (A) o con secuelas y déficit neurológico progresivo después de cada ataque (B)¹⁵



Esclerosis múltiple Secundaria progresiva (SP)

Comienza como una esclerosis múltiple de brotes y recaídas (A) y evoluciona hacia el tipo progresivo.¹⁵



Esclerosis múltiple primaria progresiva (PP). Se caracteriza porque la enfermedad muestra una progresión desde el comienzo (A), aunque puede hacer períodos en los que la enfermedad no progresa (mesetas) o hay pequeña mejorías (B)¹⁵

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Decisión del tratamiento

Existen más de 2 millones de personas con esclerosis múltiple en el mundo y la prevalencia continúa aumentando, y se calcula que sólo en los Estados Unidos de América debe de haber entre 350,000 y 500,000 personas afectadas. En España se ha comunicado una prevalencia de cerca de 50/100,000 y en México de 12 a 13/100,000. La EM se considera una enfermedad de baja prevalencia en México. Sus características se han descrito en estudios aislados, realizados en poblaciones pequeñas y con herramientas metodológicas heterogéneas. Sin embargo, durante los últimos 10 años, con el desarrollo de la tecnología de la resonancia magnética (RM), se ha observado un incremento en el diagnóstico de esta enfermedad^{9, 18}

Antes de considerar los posibles tratamientos enfocados propiamente a la enfermedad; el manejo del paciente con esclerosis múltiple se debe enfocar al síntoma o síntomas. Posiblemente sea ésta la enfermedad más sintomática: Paty y Ebers han comunicado 86 síntomas diferentes. Al tratarse de una enfermedad tan amplia en sus manifestaciones el médico debe seleccionar el fármaco o la intervención apropiada para cada caso. La decisión que se tome se basará en las alteraciones que afecten a distintos aspectos de la calidad de vida del paciente, o en la gravedad de la presentación del síntoma.⁹

Se estima que aproximadamente la mitad de pacientes que inician con la forma de EMRR (80% de los casos), sin tratamiento, al cabo de 10 años se convierten en la forma secundaria progresiva (EMSP). Un 5% presentan una forma agresiva recurrente/progresiva (EMRP) y un 10% tienen una forma no inflamatoria desmielinizante progresiva, que no experimenta períodos de remisión y que se clasifica como primaria/progresiva (EMPP).⁹

Los tratamientos inmunomoduladores aprobados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y por la agencia reguladora de la Unión Europea incluyen el interferón-beta 1-a (IFN-beta 1-a) y beta interferon 1-b (IFN-beta1-b) y acetato de glatiramero (AG). La mitoxantrona (MITX) es el inmunosupresor que se utiliza para las formas secundarias progresivas. Todos estos medicamentos tienen un precio muy alto (unos 1,200 dólares mensuales) que varían sustancialmente de acuerdo al país. Brasil, Venezuela y Argentina son los únicos países en Latinoamérica que tienen acceso a los interferones beta y al acetato de glatiramero. Costa Rica ofrece a través de la caja de seguridad social solamente avonex. México tiene los interferones beta 1-a y 1-b pero no acetato de glatiramero. En la ausencia de medicamentos inmunomoduladores, los médicos suelen idear subterfugios terapéuticos, aunque considerando los estándares actuales son generalmente subóptimos, como el uso prolongado o frecuente de esteroides o de quimioterapias obsoletas.⁹

La inmunosupresión con agentes quimioterapéuticos citotóxicos, antineoplásicos, se han utilizado durante varias décadas. Actualmente los fármacos metotrexato, azatioprima y ciclofosfamida se usan en menor escala. En el 2000, la FDA aprobó la mitoxantrona (MITX) para EMSP y EMRR. La mitoxantrona es un antineoplásico.⁹

Las modalidades que se han utilizado combinan inmunosupresor con un inmunomodulador, o dos inmunomoduladores simultáneamente, a pesar de no existir estudios con resultados de apoyo. La justificación se presenta con la ventaja de utilizar la asociación de mecanismos diferentes, partiendo del hecho de que estos agentes ya se han comprobado que son efectivos cuando se administran aisladamente. Obviamente, no tiene sentido el usar medicamentos con un mecanismo semejante (duplicación), p. ej., dos IFN-b. Las combinaciones comunes son las de acetato de glatiramero con un IFN-b y las de cualquier inmunomodulador con MITX. Evidentemente, desde el punto de vista farmacológico puede existir una aceptación para estas

combinaciones mientras se vigilen la posible toxicidad a largo plazo y la taquifilaxia.⁹

La plasmaferesis y el trasplante de médula ósea (TMO) continúan investigándose como posibilidades y opciones para solo algunos tipos de esclerosis múltiple.⁹

Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple

Espasticidad

La espasticidad es uno de los síntomas más comunes de la esclerosis múltiple en estadios evolucionados. Desde el punto de vista exploratorio, se caracteriza por hipertonia de los movimientos pasivos (velocidad-dependientes) de las articulaciones e hiperreflexia (incluido clono). Puede asociarse o no debilidad, falta de destreza, incapacidad para producir movimientos aislados, o espasmos musculares dolorosos. En casos graves puede complicarse con úlceras cutáneas, contracturas fibrosas y dificultades para la higiene personal y la sedestación. El tratamiento está indicado preferentemente en pacientes ambulatorios sin debilidad importante de los flexores de la cadera, en los espasmos dolorosos, y para facilitar los cuidados personales (cateterización intermitente, higiene personal, etc.). Para mejorar la tolerancia a los fármacos que se usan se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementándolas lentamente, maximizar la dosis del descanso nocturno, e incluso usar bajas dosis de dos fármacos en lugar de altas de uno solo. Deben vigilarse los efectos secundarios en la función cognitiva, el lenguaje, la deglución y en la función respiratoria.¹⁴

El baclofeno es uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la espasticidad. Actúa como agonista de los receptores del grupo B del principal neurotransmisor inhibitor en la medula espinal, el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Inhibe la liberación de calcio en las terminales presinápticas, disminuye los neurotransmisores excitadores y suprime la

transmisión mono y polisináptica. La dosis oral habitual es entre 40 y 80 mg/día repartidos en tres o cuatro tomas; es raro que se tolere más de 120 mg/día. Se recomienda comenzar con 5 mg, dos o tres veces al día, e ir incrementando 5 mg cada tres días. Los efectos secundarios más frecuentes son el incremento de la debilidad, sedación, depresión respiratoria, náuseas, vértigo y confusión. En los pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario ajustar la dosis. Su suspensión brusca puede producir agitación, ideación paranoide y crisis epilépticas.¹⁴

Las benzodiacepinas (diacepam, clonacepam y tetracepam) reducen la espasticidad al activar los receptores del GABA del SNC. De esta manera, incrementan la inhibición presináptica espinal y reducen la excitabilidad espontánea de las neuronas del tronco, las cuales influyen sobre la actividad medular. Sin embargo, su uso se ve limitado por la dependencia y la tolerancia que producen y por sus efectos secundarios como debilidad, mareo, alteraciones de la memoria, trastornos del sueño, ataxia y confusión.¹⁴

Temblor y ataxia

El temblor y la incoordinación son frecuentes en la EM. Se presentan en aproximadamente un 75% de los enfermos en algún momento de la evolución de la enfermedad. Son muy discapacitantes y de difícil manejo al no existir un tratamiento eficaz. El mecanismo de producción de la incoordinación es difícil de precisar; probablemente sea multifactorial y esté producida por alteración cerebelosa y sus conexiones, debilidad, espasticidad, vértigo y por la pérdida sensorial propioceptiva que con frecuencia se asocian. El temblor de acción o de intención es el más frecuente en los pacientes, seguido por el postural. En el tratamiento del temblor se han propuesto numerosos fármacos, empleados muchos de ellos en el manejo del temblor esencial, fundamentados en ensayos clínicos escasos y con resultados poco alentadores. Uno de los fármacos más

empleados es el propanolol oral en dosis de 20-40 mg dos o tres veces al día. Otros betabloqueadores empleados son metoprolol, nadolol y sotalol.

La primidona, comenzando en bajas dosis e incrementando lentamente, puede resultar útil para disminuir la amplitud del temblor. El clonacepam es considerado de elección, según algunos autores, para el temblor cerebeloso. El principal efecto secundario es la sedación.¹⁴

La fisioterapia no está indicada para el tratamiento del temblor y la incoordinación.¹⁴

Nistagmo y vértigo

La presencia de movimientos oculares anormales son un síntoma frecuente. Todos los tipos de nistagmos adquiridos y las alteraciones en los movimientos sacádicos oculares pueden ocurrir en la esclerosis múltiple. El nistagmo alternante periódico responde al baclofeno, el nistagmo vertical, hacia arriba o hacia abajo, puede resolverse con clonacepam, baclofeno, escopolamina o gabapentina, y el nistagmo pendular con anticolinérgicos como trihexifenidilo, barbitúricos, isoniacida y memantina. Las alteraciones de los movimientos oculares sacádicos se han tratado exitosamente con clonacepam, fenobarbitona, anfetaminas o propanolol. Por otra parte, la inyección de toxina botulínica selectivamente en los músculos extraoculares puede disminuir la amplitud del nistagmopendular.¹⁴

El vértigo intenso puede responder a antieméticos como dimenhidrinato, clorpromacina, benzodiazepinas (clonacepam, loracepam u oxacepam) u ondansetrón. Este último, en dosis de 4-8 mg intravenoso cada 8-12 horas, es altamente eficaz, ya que los síntomas desaparecen en 1 o 2 días. De más difícil manejo es el mareo inespecífico o vértigo leve continuo, que con frecuencia refieren los pacientes. En muchas ocasiones la hipotensión ortostática y los propios fármacos pueden ser los causantes. La hipotensión postural puede requerir tratamiento con tabletas de sal, fludrocortisona o midodrine. También, las benzodiazepinas, hidroxicina, difenhidramina,

medicina o escopolamina, pueden ayudar a hacer tolerables estos síntomas.¹⁴

Dolor

Se presenta como consecuencia directa de lesiones desmielinizantes en las vías ascendentes o descendentes, que controlan la transmisión y regulación del estímulo doloroso, o como consecuencia de otro daño producido por la enfermedad.¹⁴

Otros síntomas dolorosos agudos, como las disestesias dolorosas o el signo de Lhermitte, responden generalmente a carbamacepina, clonacepam o amitriptilina.¹⁴

El dolor subagudo suele ser síntoma de algún evento interrecurrente o inmovilización prolongada. Las causas más comunes son retención urinaria, infección de úlcera cutánea, cambios degenerativos vertebrales por osteoporosis o por efecto secundario de los corticoides, parálisis de los nervios periféricos. El tratamiento depende de la causa (analgésicos, rehabilitación, calcitonina, calcio, antibióticos, etc.).¹⁴

El dolor crónico es más común, más complejo y más difícil de manejar que el resto de síndromes dolorosos en la EM. Las disestesias dolorosas de extremidades, referidas como sensación quemante en los miembros inferiores o en los pies, más raramente en brazos y tronco, son las más frecuentes. El dolor suele incrementarse por la noche o después de un esfuerzo. El tratamiento de elección son los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina en dosis de 25-75 mg/día, que es eficaz en un 40-66% de los casos. Otras alternativas utilizadas son la carbamacepina o la difenilhidantoína, solas o asociadas a la amitriptilina, y recientemente se ha descrito beneficio con gabapentina. El dolor de espalda crónico es otro problema frecuente y suele ser causado por alteraciones posturales inducidas por la debilidad y la espasticidad. La fisioterapia y los AINE pueden ayudar a aliviar los síntomas.¹⁴

Alteraciones cognitivas y psiquiátricas

Existen muy pocos estudios específicos que evalúen tratamientos para el deterioro cognitivo en esta patología y hasta ahora no se han encontrado fármacos claramente eficaces. Estudios con amantadina, pemolina, 4-aminopiridina y acetato de glatiramer no han demostrado efecto en la función cognitiva comparados con placebo. En algunos trabajos, utilizando series muy reducidas, el empleo de campos electromagnéticos, la fisostigmina intravenosa y la lecitina, han demostrado un leve beneficio en determinados aspectos cognitivos. Por otra parte, un estudio reciente, cuyos resultados deben interpretarse cautelosamente por su metodología, demuestra mejoría de la memoria visual tras tratamiento con interferón-beta 1-b, y Fischer et al describen un beneficio significativo en el procesamiento de la información y las capacidades de memoria y aprendizaje con interferón-beta 1-a.¹⁴ Recientemente el Grupo Cubano para la Investigación y el Tratamiento de la Esclerosis Múltiple (CUBACTRIMS), reportó un estudio que demostró cambios significativos favorables en la esfera cognitiva en pacientes que recibieron interferón-alfa 2b. Al comparar los resultados obtenidos en los grupos con alta dosis de interferón-alfa 2b y el grupo con baja dosis de interferón- α 2b, se observó además que la mejoría fue dependiente de la dosis, Pues se observaron mejores resultados en el grupo que recibió alta dosis. Al analizar las evaluaciones observaron que los pacientes con alteraciones cognitivas moderadas y graves que recibieron interferón-alfa 2b en alta dosis, alcanzaron una mejoría del 30% en comparación con el estado inicial.¹⁹

Los trastornos afectivos bipolares, la ansiedad y la depresión son más frecuentes en la esclerosis múltiple que en la población general. Se desconoce si estas alteraciones son debidas a la enfermedad, a su tratamiento (interferón beta, corticoides) o al estrés psicológico asociado a la misma, aunque parecen ser más comunes en pacientes con afectación

cerebral que en aquellos con lesiones medulares, lo que podría sugerir una etiología orgánica. El tratamiento de la depresión en estos pacientes es similar al resto de la población. La amitriptilina en dosis inicial de 25 mg con aumentos semanales de 25 mg hasta 75-100 mg de mantenimiento puede ser una buena opción, además sus efectos anticolinérgicos pueden ser beneficiosos en caso de vejiga espástica. En caso de no tolerar estos efectos se puede usar nortriptilina (100-150 mg al acostarse) o desipramina. Los pacientes con fatiga tienden a tolerar mal este fármaco si bien pueden responder a fluoxetina (10-20 mg/día). Aproximadamente un 10% de los pacientes presentan expresiones emocionales inapropiadas, como risa o llanto patológico, que en ocasiones pueden representar un verdadero problema. En general, suelen responder a amitriptilina (10-75 mg/día) o fluoxetina.¹⁴

Trastornos del sueño

Las causas de estas alteraciones son múltiples. Hay que considerar efectos secundarios de medicación, alteraciones psicopatológicas como ansiedad, depresión, agitación, psicosis, y problemas derivados de las secuelas de la enfermedad como disfunción vesical, espasmos, etc. Una vez identificado el problema se puede instaurar tratamiento comenzando con levodopa (50 mg/día al acostarse, se puede incrementar si es necesario). Otras alternativas serían bromocriptina, pergolida, trazodona, clonacepam, valproato o gabapentina, así como reducir la cafeína y la nicotina. La apnea obstructiva aparece en pacientes con disfunción bulbar y se asocia a ronquido nocturno, sueño no reparador con hipersomnias diurnas y cefaleas matutinas. La apnea central igualmente se puede relacionar con lesiones en el bulbo o en la médula cervical. El tratamiento con oxigenoterapia continua a presión positiva puede ser necesario.¹⁴

Disfunción urinaria

El tratamiento de los problemas urinarios, básicamente se centra en tratamientos neurofarmacológicos y manipulaciones físicas como maniobras de Credé, cateterización intermitente (cada 4-6 horas), y uso de pañales y reservorios (en hombres con hiperreflexia del detrusor). Se debe recomendar una serie de medidas generales, como evitar determinados fármacos (antihipertensivos tales como los bloqueantes adrenérgicos), la cafeína y el alcohol, la realización de ejercicios de músculos perineales, contracción-relajación. Los tratamientos farmacológicos empleados en los problemas urinarios son distintos según sea el síntoma predominante. La vejiga espástica se caracteriza por problemas de almacenamiento por hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga. Los tratamientos antiespásticos (baclofeno, diazepam) pueden mejorar el llenado vesical. Los antagonistas muscarínicos vesicales tales como la oxibutinina oral, con efectos anticolinérgicos y de acción directa sobre el músculo liso de la pared vesical, en dosis de 2,5-5 mg oral 3-4 veces día, suelen ser útiles. Sin embargo, pueden producir sequedad de boca y ojos, motivo por el que algunos pacientes abandonan el tratamiento. . Otros fármacos de utilidad son el cloruro de trospio (derivado de la atropina), con menos efectos secundarios que la oxibutinina, la probantelina (7,5-30 mg/día), cuyos efectos secundarios son sequedad de boca, visión borrosa, náuseas, estreñimiento, taquicardia, somnolencia y confusión, los antidepresivos tricíclicos, imipramina y nortriptilina, fundamentalmente en incontinencia de estrés, y el flavoxato. En la nicturia puede ser útil, en algunos casos, el derivado sintético de la hormona antidiurética. Cuando se sospecha alteración en el vaciado de la vejiga, se debe confirmar mediante sondaje tras la micción (normal <150 cm³). En algunos pacientes es útil la maniobra de Credé o masaje vesical, aplicando presión con ambas manos de arriba abajo en la porción inferior del abdomen, estando sentado en posición para orinar.¹⁴

Disfunción sexual

Tratamiento de los trastornos sexuales en el varón

Entre un 60-65% de los varones refieren trastornos de la erección, especialmente cuando avanza la discapacidad neurológica. Se suele relacionar con afectación de miembros inferiores, por disfunción piramidal, y alteraciones vesicales. La disfunción eréctil se define como la incapacidad persistente para lograr o mantener una erección suficiente para una capacidad sexual satisfactoria. La erección del pene requiere la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso. Existe experiencia de la utilización del inhibidor 5 fosfodiesterasa (PDE5), sildenafil, en los trastornos de erección de estos pacientes. Debe tomarse una hora antes de la actividad sexual. Debido a que el PDE5 no sólo se expresa en la musculatura del cuerpo cavernoso, sino que también en el sistema vascular, cardiovascular, tracto gastrointestinal y en los conos y bastones del sistema de percepción visual, algunos pacientes han referido efectos adversos como cefalea, congestión nasal, trastornos en la percepción de los colores azul y verde, sensación de mareo, palpitaciones (probablemente debidas a que aumenta el consumo cardíaco de O₂ y por arritmia), enrojecimiento, dispepsia y diarrea. Generalmente, estos trastornos se resuelven en pocas horas. En varones con enfermedad coronaria, enfermedad cardíaca congestiva, o miocardiopatía, puede suponer un riesgo particular que contraindique su uso. La inyección de prostaglandina E-1 y la papaverina son otras alternativas indicadas por los urólogos. La colocación de prótesis peneal rígida o inflable no es recomendable en enfermos con trastornos urinarios graves.¹⁴

Tratamiento de los trastornos sexuales en las mujeres

Los problemas en las mujeres suelen deberse a disminución de la libido y en la consecución del orgasmo. Suelen quejarse de falta de lubricación vaginal,

alteración de la sensibilidad sacra, ansiedad por la incontinencia urinaria y espasticidad. No hay estudios sobre su tratamiento, parece que el tratamiento de la espasticidad, de los trastornos urinarios y posiblemente del sildenafil podrían ser útiles.¹⁴

Tratamientos sintomáticos de la fatiga

El manejo de la fatigabilidad crónica requiere en primer lugar programas de ejercicio gradual y el mantener una actividad física continuada (por ejemplo, ejercicios de aeróbic combinados con movimientos de pedaleo; por otra parte, es beneficioso reducir el gasto de energía mediante la utilización de ayudas técnicas, mecánicas o no), cortos períodos de reposo de 20-45 minutos dos veces al día, siesta, evitar períodos prolongados de inactividad física, planificación y fraccionamiento de las tareas, ejercicios de relajación y de psicoterapia. Se deben corregir, además, los factores que la acentúan, tales como alteraciones del sueño, los espasmos dolorosos, la espasticidad, el incremento de temperatura, las infecciones, las situaciones de estrés o la depresión.¹⁴

Tratamiento farmacológico

Su eficacia es limitada en la mayoría de los pacientes. La amantadina, estimulante central, posiblemente incrementa la hormona beta-endorfina y las catecolaminas. Según nuestra experiencia es poco útil en la fatiga física. Puede producir insomnio. Otros agentes empleados son los bloqueantes de los canales de potasio tales como la 4-aminopiridina, y la 3-4 diaminopiridina. Su acción podría deberse a su capacidad para prolongar la duración del potencial de acción y revertir parcialmente el bloqueo de la conducción. Su dispensación es hospitalaria y se emplean en dosis de 25-60 mg/día en tres tomas. Los efectos secundarios más frecuentes son las parestesias y las crisis epilépticas (sobre todo la 3-4 diaminopiridina).¹⁴

Tabla de Fármacos más empleados en el tratamiento sintomático en EM.

Indicación	Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis
Temblores	Acetazolamida	Edemox®	Comprimidos 250 mg	Vía oral: 125-750 mg/día
Disinergia vesical	Alfuzosina	Benestan® Benestan Retard®	Comprimidos 2,5 mg Comprimidos 5 mg	Vía oral: 2,5 mg/8 h Vía oral: 5 mg/12 h
Fatiga	Amantadina	Amantadine®	Comprimidos 100 mg	Vía oral: 100-300 mg/día
Dolor agudo y crónico. Alteraciones afectivas y emocionales	Amitriptilina	Tryptizol® Deprelio®	Comprimidos 10, 25, 75 y 100 mg Cápsulas 25 mg	Vía oral: 25-100 mg/día
Espasticidad. Nistagmo. Neuralgia del trigémino	Baclofeno	Lioresal®	Comprimidos 10 y 25 mg Ampollas 0,05 mg/mL, 10 mg/20 mL, 10 mg/5 mL	Vía oral: 5-120 mg/día Intratecal: 100-400 µg/día
Espasticidad. Neuralgia del trigémino. Dolor	Carbamacepina	Tegretol®	Comprimidos 200 y 400 mg	Vía oral: 200-1.200 mg/día
Espasticidad	Ciproheptadina	Periactin®	Comprimidos 4 mg	Vía oral: 8-32 mg/día
Espasticidad. Nistagmo. Temblores. Vértigo. Dolor	Clonacepam	Rivotril®	Comprimidos 0,5 y 2 mg Gotas 2,5 mg/mL Ampollas 1 mg/mL	Vía oral: 0,5-20 mg/día
Vértigo	Clorpromacina	Largactil®	Comprimidos 25 y 100 mg Gotas 40 mg/mL Ampollas 25 mg/5 mL	Vía oral: 25 mg/8 h Vía parenteral: 25-50 mg/6-8 h
Urgencia miccional, incontinencia	Cloruro de trospio	Uraplex®	Comprimidos 20 mg	Vía oral: 20 mg/12 h
Nicturia	Desmopresina	Minurin®	Gotas 10 mg/dosis (0,1 mL= 10 mg) Aerosol 10 µg/dosis Comprimidos 0,2 mg	0,1-0,2 mL/12-24 h 10-20 µg/24 h 0,1-0,2 mg/día en dos o tres dosis
Espasticidad	Diacepam	Diazepam Leo® Diazepam Prodes® Valium Roche®	Comprimidos 2 y 5 mg Comprimidos 2,5, 5, 10, 25 mg Comprimidos 5 y 10 mg	Vía oral: 10-20 mg/día
Espasticidad. Neuralgia del trigémino. Dolor	Difenilhidantoína	Neosidantoína® Epanutin®	Comprimidos 100 mg Ampollas 250 mg Cápsulas 100 mg	Vía oral: 100-300 mg/día
Urgencia miccional, incontinencia	Flavoxato	Uronid®	Comprimidos 200 mg	Vía oral: 200 mg/8-12 h
Alteraciones afectivas y emocionales	Fluoxetina	Adofen® Prozac® Reneuron®	Cápsulas 20 mg Comprimidos dispersables 20 mg Solución oral 20 mg/5 mL Cápsulas 20 mg Comprimidos disp. 20 mg Solución oral 20 mg/5 mL Sobres 20 mg Cápsulas 20 mg Comprimidos disp. 20 mg Solución oral 20 mg/5 mL	Vía oral: 10-20 mg/día
Espasticidad	Gabapentina	Neurontin®	Comprimidos 300 y 400 mg	Vía oral: 1.200 mg/día

Tabla de Fármacos más empleados en el tratamiento sintomático en EM
 continuación

Indicación	Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis
Espasticidad. Temblor. Neuralgia del trigémino. Dolor	Gabapentina	Neurontin®	Comprimidos 300 y 400 mg	Vía oral: 1.200 mg/día
Temblor. Vértigo	Hidroxicina	Atarax®	Comprimidos 25 mg Solución 10 mg/5 mL	Vía oral: 150-400 mg/día
Incontinencia urinaria	Imipramina	Tofranil®	Comprimidos 10 y 25 mg	Vía oral: 10-75 mg/día
Temblor. Nistagmo	Isoniacida	Cemidon® o Cemidon B ₆	Comprimidos 50, 150 o 300 mg. Asocia 25 mg de piridoxina	Vía oral: 300-1.200 mg/día
Estreñimiento	Lactulosa	Belmalax® Duphalac®	Solución 3,33 g/5 mL Solución 10 g/15 mL Sobres 10 g/sobre	Vía oral: 15 mL/12 h Vía oral: 15-30 mL/día Vía oral: 20 g/día
Incontinencia fecal	Loperamida	Fortasec® Salvacolina®	Cápsulas 2 mg Solución 0,2 mg/mL Comprimidos 2 mg Suspensión 1 mg/5 mL	Vía oral 2 mg o 10 mL después de cada deposición
Fatiga	Metilfenidato	Rubifen®	Comprimidos 10 mg	Vía oral: 10-30 mg/día
Fatiga	Modafinilo	Modiodal®	Comprimidos 100 mg	Vía oral: 200-400 mg/día
Temblor. Vértigo	Ondasetrón	Zofran®	Comprimidos 4 y 8 mg Inyectable 4 mg Intravenoso 8 mg	Vía oral intramuscular Vía intravenosa: 4-8 mg/8-12 h
Urgencia miccional, incontinencia	Oxibutinina	Ditropan®	Comprimidos 5 mg	Vía oral: 2,5-5 mg/6-8 h
Fatiga	Pemolina	Dynamin® (Asociación) Cylert®	Grageas 10 mg Comprimidos 18,75 mg	Vía oral: 10-30 mg/día Vía oral: 18,75-75 mg/día
Temblor	Primidona	Mysoline®	Comprimido 250 mg	Vía oral: 125-750 mg/día
Temblor. Alteraciones de los movimientos oculares	Propranolol	Sumial® Sumial Retard®	Comprimidos 10 y 40 mg Cápsulas 160 mg	Vía oral: 40-160 mg/día
Disfunción eréctil	Sildenafil	Viagra®	Comprimidos 25, 50, 100 mg	Vía oral: 25-100 mg/día
Urgencia miccional, incontinencia	Tolterodina	Detrusitol®	Comprimidos 2 mg	Vía oral: 2 mg/12 h
Espasticidad	Tetracepam	Myolastan®	Comprimidos 50 mg	Vía oral: 25-150 mg/día
Espasticidad	Tizanidina	Sirdalud®	Comprimidos 2 y 4 mg	Vía oral: 12-36 mg/día
Temblor. Nistagmo	Trihexifenidilo	Artane®	Comprimidos 2 y 5 mg	Vía oral: 4-10 mg/día

EL ACTH y los corticoesteroides, primeros fármacos eficaces

En 1951, Fog describió mejoría clínica en 14 de 31 pacientes tratados con corticotropina (ACTH), y en 1952 sugirió que la respuesta favorable ocurría principalmente en pacientes con deterioro neurológico reciente. El tratamiento con ACTH promovió la recuperación de los síntomas de forma más efectiva y rápida. Este estudio sirvió como tratamiento patrón durante muchos años. Los corticosteroides se introdujeron en el tratamiento de los episodios de la enfermedad en 1980, mediante el trabajo de Dowling et al. En 1986, Durelli et al publicaron el primer estudio aleatorizado y controlado por placebo: administraron metilprednisolona intravenosa en dosis altas, y la mejoría clínica se correlacionó con hallazgos inmunológicos en el LCR. Hasta hoy, se discute acerca de cuál de las alternativas de tratamiento puede ser más beneficiosa (ACTH o corticosteroides) y cuáles pueden ser las dosis y vías de administración óptimas.¹⁰

En la actualidad el uso que se le da a los corticoesteroides (en México a la metilprednisolona) es para las crisis agudas de la esclerosis múltiple; ya que tanto el uso de corticoesteroides como de ACTH han demostrado eficacia en el manejo de las crisis y el beneficio clínico de esta terapia se prolonga hasta por cinco semanas.^{7, 13}

Las marcas comerciales que existen en México son:

CRYOSOLONA. Corticosteroide. Sol iny, CRYOPHARMA.

SOLU-MEDROL. Corticosteroide. Sol iny, PFIZER.²¹

Dosis y vía de administración

La dosis promedio que se recomienda para manejo de las exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple es de 1 g/día por 3 días I.V. o 1 g/día por 5 días I.V.²³

Reacciones secundarias y adversas

Trastornos en flúidos y electrólitos: Retención de sodio. Insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles. Hipertensión. Retención de fluidos. Pérdida de potasio. Alcalosis hipocalcémica.²¹

Musculosquelético: Miopatía esteroideal. Debilidad muscular. Osteoporosis. Fracturas patológicas. Fracturas por compresión vertebral. Necrosis aséptica. Ruptura de tendones, particularmente el tendón de Aquiles.^{21, 22}

Gastrointestinales: Ulceración péptica con posible perforación o hemorragia. Hemorragia gástrica. Pancreatitis. Esofagitis. Perforación del intestino.²¹

Se han observado incrementos en la transaminasa de alanina (ALAT, SGPT), transaminasa de aspartame (ASAT, SGOT) y fosfatasa alcalina después del tratamiento con corticosteroides.²¹

Dermatológicos: Deterioro del sanado de heridas. Petequias y equimosis. Piel delgada frágil.²¹

Metabólico: Balance de nitrógeno negativo debido al catabolismo de proteínas.²¹

Neurológico: Incremento en la presión intracraneal. Seudotumor cerebral. Trastorno psíquico. Accesos.²¹

Endocrino: Irregularidades menstruales. Desarreglo del estado de Cushing. Supresión pituitaria-eje adrenal.²¹

Disminución de la tolerancia de carbohidratos. Manifestaciones de diabetes mellitus latente. Incremento de los requerimientos de insulina o agentes hipoglucémicos en diabetes. Supresión del crecimiento en niños.²¹

Of-tálmico: Cataratas subcapsulares posteriores. Incremento en la presión intraocular. Exoftalmía.²¹

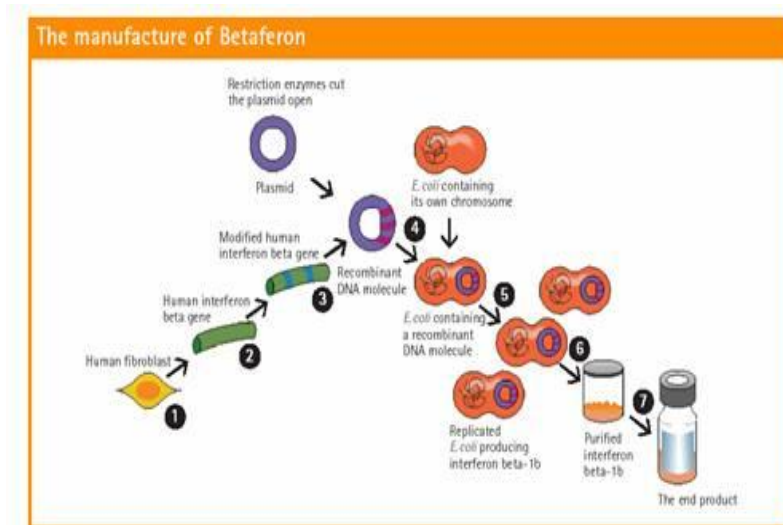
Sistema inmune: Enmascaramiento de infecciones. Infecciones latentes que se estén activando. Infecciones oportunistas. Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis. Posibles reacciones de supresión a las pruebas de la piel.²¹

Medicamentos modificadores de la enfermedad (MME)

Interferón beta INF-B

Los IFN forman parte de un gran grupo de moléculas naturales denominadas citocinas, que actúan como mensajeros intercelulares y desempeñan en el organismo acciones antivíricas, antitumorales y antiproliferativas; además, tienen una función inmunomoduladora. Se conocen más de 20 moléculas con esas propiedades, que se clasifican en dos grupos: IFN del grupo I, al que pertenecen el IFN-alfa y el IFN-beta (producidos por leucocitos y fibroblastos), e IFN del grupo II, al que pertenece el IFN-gamma (producido por linfocitos T activados y por células NK). En la esclerosis múltiple, el fármaco que se ha utilizado y sobre el que centraremos el interés es el IFN-beta. El IFN-beta existe para uso clínico en la EM en dos formas:

IFN- beta-1b: obtenido por ingeniería genética a partir de la bacteria *Escherichia coli*.



INF beta obtenido a partir de E. coli

(Esquema tomado de www.ldn.org.pl)

IFN- beta-1a: obtenido por ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster.¹¹

El IFN se identificó a partir de células infectadas por un virus que tenían una especial capacidad de resistencia a la infección, al sintetizar una sustancia capaz de interferir en el proceso de replicación. Su aplicación en la esclerosis múltiple comenzó en los años 80, fundamentada en ese teórico efecto antivírico, cuando Jacobs et al utilizaron pequeñas dosis del fármaco por vía intratecal y comprobaron una mejoría clínica en dos estudios realizados sobre 10 y 35 pacientes. Posteriormente, Panitch et al, en un estudio realizado en 18 pacientes, pudieron observar que la administración IV de IFN-gama desencadenaba brotes de la enfermedad. La compañía Chiron ya

había comenzado a desarrollar una molécula de IFN-Beta recombinante segura y que pudiera administrarse por vía sistémica, y se obtuvo el IFN-B-1b (Betaseron®, en los EE.UU., y Betaferón®, en el resto del mundo). En el caso del IFN beta, en todos los ensayos se detectó un efecto beneficioso sobre los episodios clínicos de la enfermedad, De igual manera, para las tasas de actividad según las IMR, en todos estos trabajos se observaron beneficios y, nuevamente, existe una evidencia sólida y convincente del beneficio del tratamiento con IFN para la actividad de la EM según la evaluación clínica o por IRM. De igual manera otros estudios han demostrado que el uso del interferón beta en etapas tempranas de la enfermedad ha demostrado el retardo en la progresión de la discapacidad física.^{11, 27, 28, 29, 30}

Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR)

El primer tratamiento que demostró de forma convincente su utilidad en la prevención de la aparición de nuevos brotes en la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) fue el interferón (IFN) B 1b (Betaseron®, Berlex Laboratories). En un estudio, publicado en 1993, sus autores demostraron la capacidad del IFN-B 1b de reducir la aparición de nuevos brotes en aproximadamente un 30%, durante los tres primeros años de seguimiento, con un efecto que persistió a los cinco años. El IFN-B 1b, además, reducía el aumento de carga lesional en RM y abría la posibilidad de que esta reducción se tradujera en un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad –medida por la escala de incapacidad EDSS de Kurtzke–, aunque este punto no se demostró suficientemente en el estudio.²⁶

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)

Así como los datos sobre la eficacia del IFN-B en la EMRR son muy sólidos y consistentes, su utilidad en las formas progresivas secundarias (PS) no es tan contundente y sólo en un trabajo multicéntrico se ha demostrado claramente, tanto en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad como en la reducción del incremento de carga lesional medida en resonancia magnética RM, aunque el efecto se modera. Sin embargo, cuando se habla de reducir la progresión de la incapacidad se entiende referido a los parámetros de incremento de la escala EDSS, que es un marcador demasiado rígido y no refleja cambios necesariamente más sutiles. La utilización de otro tipo de marcadores de progresión, como el composite o los tests neuropsicológicos, podría conducir a demostrar diferencias. En este sentido, los datos del estudio realizado con Avonex en las formas PS con estos nuevos marcadores de progresión podrían demostrar la utilidad de estos nuevos métodos de valoración.²⁶

Esclerosis múltiple Primara progresiva (EMPP)

Recientemente se presentaron los datos de un estudio fase II con 50 pacientes tratados con IFN-B 1a (Avonex). En este estudio, en el que se comparaban dos ramas de tratamiento –30 y 60 mg–, con 15 pacientes en cada grupo, y una tercera rama con 20 pacientes tratados con placebo, no se aprecian diferencias clínicas –lo que era de esperar–, aunque sí una mayor frecuencia de abandonos con la dosis alta. En los resultados de los marcadores no clínicos utilizados, los datos preliminares no parecen mostrar diferencias. También se realizan dos estudios fase II con IFN-B 1b (Betaferón), uno de ellos en España, en 60 pacientes con formas PP y transicionales, que son formas evolutivas no bien clasificadas que comienzan

con brote y recuperación, pero en las que posteriormente los pacientes evolucionan de modo progresivo; para otros autores, estas formas son PS. No hay datos, por ahora, que justifiquen la utilización del IFN-B ni otros inmunomoduladores en las formas PP de EM.²⁶

En México en un estudio retrospectivo que se realizó en la zona noroeste del país se concluyó que está justificado el uso del interferón beta 1-b como tratamiento para la esclerosis múltiple de tipo remitente recurrente.⁷

Mecanismo de acción de los interferones

El IFN es una molécula pleiotrópica con una gran cantidad de actividades inmunológicas, pero su mecanismo de acción no se conoce bien. En la EM se han postulado diferentes acciones, todas ellas conducentes a corregir el desequilibrio en la actuación de linfocitos Th-1 y Th-2, lo que se denomina inmunomodulación:

1. Inhibe la proliferación de linfocitos T y reduce la producción de IFN-gamma.
2. Inhibe la presentación del antígeno a los linfocitos T, con lo que evita su activación y posterior diferenciación en subtipos que lesionan selectivamente la mielina del SNC.
3. Afecta a la expresión de moléculas accesorias necesarias para la presentación de antígenos. Existen estudios en los que se aprecia una disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias y de VCAM-1, ICAM-1 y VLA-4.
4. Incrementa la función supresora de los linfocitos Th-2, y aumenta la secreción de las interleucinas antiinflamatorias IL-4, IL-10 y TGF-Beta.
5. Reduce la captación de gadolinio por parte de las lesiones activas de, lo que sugiere que inhibe la ruptura de la barrera hematoencefálica BHE,

probablemente al actuar sobre la síntesis y expresión de diferentes moléculas: a) Disminuye la síntesis de adhesinas (VCAM-1, ICAM-1) y sus ligandos (LFA-1, P150/95, VLA-4), que intervienen en la captura y el papel de los linfocitos en el endotelio; b) Disminuye la síntesis de quimiocinas o intercrinas, que regulan la infiltración de los tejidos inflamados por parte de los linfocitos, y c) También la de metaloproteinasas (MMP-9), que lesionan la membrana basal del endotelio y facilitan el paso de los linfocitos al SNC.

6. Rudick et al han demostrado, en 19 pacientes, que el IFN- beta-1a IM produce una reducción sostenida de los niveles de IFN-gamma, con un aumento de los niveles de IL-10.

Dosis y vías de administración

Interferón beta 1-a (Avonex y Rebif)

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada frasco ampula con liofilizado contiene:



Interferón beta-1a (30 microgramos) 6,000,000 U.I.

La jeringa preparada con diluyente contiene 1.0 ml

La dosis recomendada de interferón beta-1a para el tratamiento de esclerosis

múltiple es de 30 µg (6 millones de U.I.), I.M., una vez cada semana. Se pretende se use bajo guía y supervisión del médico. El paciente puede autoinyectarse, sólo si su médico determina que ello es apropiado y bajo seguimiento médico, conforme sea necesario, luego de un entrenamiento sobre la técnica de inyección I.M.

Reacciones secundarias y adversas:

Depresión, ideación suicida y la presencia de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos se han reportado en estudios post-comercialización, en los compuestos que tienen interferón beta. En un estudio, un paciente con placebo intentó suicidarse. La incidencia de depresión fue igual en ambos grupos. La incidencia de los diferentes eventos adversos con AVONEX es de por lo menos 2% en su frecuencia más elevada. Los cinco efectos adversos más comunes con el uso de interferón beta-1a fueron: dolor muscular, fiebre, calosfrío, astenia y los de un síndrome gripal cuya incidencia disminuye al continuar el tratamiento. En cuatro pacientes que recibieron interferón beta-1a se presentaron convulsiones, tres no tenían antecedentes y no se conoce si este evento estuvo relacionado con la esclerosis múltiple o la combinación de ambos.²¹

Cefalea (67%), síndrome gripal (61%)*, dolor (24%), fiebre (23%)*, astenia (21%), calosfrío (21%)*, infección (11%), dolor abdominal (9%), dolor torácico (6%), reacción en el sitio de inyección (4%), malestar (4%), inflamación en el sitio de inyección (3%), reacción de hipersensibilidad (3%), quistes de ovario (3%), síncope (4%), vasodilatación (4%) náusea (33%), diarrea (16%), dispepsia (11%), anorexia (7%) anemia (8%)*, eosinofilos ³ 10% (5%), hematocrito (hombres 32%, mujeres 37%), equimosis en el sitio de inyección (2%), aumento de transaminasa glutámico oxalacética (3%), dolor muscular (34%)*, artralgia (9%), dificultad para dormir (19%), mareo (15%), espasmo muscular (7%), tendencia suicida (4%), convulsión (3%), trastornos del habla

(3%), ataxia (2%); infección del tracto respiratorio superior (31%), sinusitis (18%), disnea (6%), urticaria (5%), alopecia (4%), nevus (7%), herpes zoster (3%), herpes simple (2%), otitis media (6%), disminución de la audición (3%), vaginitis (4%).

Otros eventos observados durante la evaluación de AVONEX (interferón beta-1a) antes de ser lanzado al mercado, I.M. o SC; debido a que fueron vistos en estudios abiertos y no controlados, no se ha determinado su causalidad.

Cuerpo total: Abscesos, ascitis, celulitis, edema facial, hernia, fibrosis en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, lipoma, reacción de fotosensibilidad, sepsis, dolor de senos frontales, dolor dentario.

Sistema cardiovascular: Arritmias, arteritis, paro cardiaco, hemorragia, hipotensión, palpitaciones, pericarditis, isquemia periférica, trastorno vascular periférico, hipotensión postural, embolia pulmonar, angioma en araña, telangiectasia, trastorno vascular.

Sistema digestivo: Sangre en heces, colitis, constipación, diverticulitis, boca seca, trastornos vesiculares, gastritis, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, hemorragia gomosa, hepatoma, hepatomegalia, incremento del apetito, perforación intestinal, obstrucción intestinal, absceso periodontal, periodontitis, proctitis, sed, trastornos en la lengua.

Sistema endocrino: Hipotiroidismo.

Sistema hemolinfático: Tiempo de coagulación aumentado, equimosis, linfadenopatía, petequias.

Metabolismo y nutrición: Cicatrización anormal, deshidratación, hipoglicemia, hipomagnesemia, hipocaliemia.

Sistema musculoesquelético: Artritis, dolor óseo, miastenia, necrosis ósea, sinovitis.

Sistema nervioso: Marcha anormal, amnesia, parálisis de Bell, torpeza, despersonalización, farmacodependencia, parálisis facial, hiperestesia, aumento de la libido, neurosis, psicosis.

Sistema respiratorio: Enfisema, hemoptisis, hipoventilación, hiperventilación laringitis, edema faríngeo, neumonía.

Piel y anexos: Carcinoma de células basales, ampollas, piel pegajosa y fría, dermatitis por contacto, eritema, furunculosis, prurito genital, nevo, seborrea, úlceras cutáneas, decoloración cutánea.

Sentidos especiales: Visión anormal, conjuntivitis, dolor de oídos, laberintitis.

Urogenital: Fibroadenosis mamaria, masa mamaria, disuria, epididimitis, cambio fibroquístico de la mama, ginecomastia, hematuria, cálculos renales, dolor renal, leucorrea, menopausia, nicturia, enfermedad inflamatoria pélvica, trastornos penianos; enfermedad de Peyronie, dolor uretral, urgencia urinaria, retención urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal.

No hay evidencia de abuso o dependencia con AVONEX (interferón beta-1a); sin embargo, no se ha evaluado sistemáticamente el riesgo de dependencia.

Anticuerpos neutralizantes al interferón beta: Se ha reportado que a mayor dosis de cualquier componente que tenga interferón beta, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes es más temprano y se ha comprobado que esto ocasiona la reducción en su efecto terapéutico.²¹

Interferón beta 1-b (Betaferón)

Forma farmacéutica y formulación:

1 ml de solución reconstituida para inyección contiene 0.25 mg (8 millones de U.I.) de interferón beta-1b. BETAFERON se ha formulado como un polvo estéril blanco o casi blanco y contiene 0.3 mg (9.6 millones U.I.) de interferón beta-1b por vial, lo que incluye un excedente calculado del 20%.²¹



Farmacocinética y farmacodinamia:

Los interferones pertenecen a la familia de las citoquinas, que son proteínas naturales. Los interferones tienen pesos moleculares comprendidos entre 15,000 y 21,000 daltons. Se han identificado tres clases principales de interferones denominados alfa, beta y gamma. Interferón alfa, interferón beta e interferón gamma tienen actividades biológicas diferentes, aunque se solapan en parte. Las actividades del interferón beta-1b están restringidas a la especie y por tanto, la información farmacológica de mayor interés es la que se deriva de los estudios realizados sobre cultivos de células humanas o los estudios in vivo en humanos. Interferón beta-1b ha demostrado poseer

actividad antivírica y actividad inmunorreguladora. Los mecanismos mediante los cuales ejerce sus acciones en la esclerosis múltiple aún no están totalmente aclarados. Sin embargo, se sabe que las propiedades modificadoras de la respuesta biológica de interferón beta-1b están mediadas por sus interacciones con receptores celulares específicos que se hallan en la superficie de las células humanas. El enlace de interferón beta-1b a estos receptores induce la expresión de un número de productos genéticos que se supone que son los mediadores de las acciones biológicas del interferón beta-1b. Algunos de estos productos han sido determinados en el suero y en fracciones celulares de sangre obtenida de pacientes tratados con interferón beta-1b. Interferón beta-1b reduce la afinidad de enlace y aumenta la internalización y lisis del receptor de interferón gamma. Interferón beta-1b, también aumenta la actividad supresora de las células mononucleares de sangre periférica. No se han realizado ensayos específicos acerca de la influencia de BETAFERON sobre el aparato cardiovascular, aparato respiratorio ni sobre la función de órganos endocrinos.²¹

FARMACOCINÉTICA: Los niveles séricos del fármaco se determinaron en pacientes y voluntarios sanos mediante un bioensayo no completamente específico, detectándose valores máximos en suero de aproximadamente 40 U.I./ml en el periodo de 1-8 horas después de la inyección subcutánea de 0.5 mg de interferón beta-1b. Las tasas medias de aclaramiento sérico y los valores de la vida media de las fases de eliminación en suero, se han estimado a partir de varios estudios, en no más de 30 ml/min \cdot 1 kg⁻¹ y de 5 horas, respectivamente. Las inyecciones del producto en días alternos no dan lugar a elevación de la concentración sérica del fármaco y la farmacocinética tampoco parece modificarse durante el tratamiento. La biodisponibilidad absoluta de interferón beta-1b en administración subcutánea fue aproximadamente del 50%. Después de la administración subcutánea de 0.25 mg de BETAFERON cada dos días en voluntarios sanos,

los niveles de marcadores de respuesta biológica (neopterina, microglobulina- β 2 y la citoquina inmunosupresiva, IL-10) aumentaron significativamente por encima de los niveles basales en las 6 a 12 horas siguientes a la primera dosis de BETAFERON. Los niveles de marcadores de la respuesta biológica alcanzaron su máximo entre las 40 y las 124 horas, y permanecieron por encima de los niveles basales durante todo el periodo experimental de siete días (168 horas). No se conoce la relación entre los niveles séricos de interferón beta-1b o los niveles de marcadores de la respuesta biológica inducida y el mecanismo por el que BETAFERON ejerce su efecto sobre la esclerosis múltiple.²¹

Los efectos secundarios y adversos son los mismos que para el interferón beta 1-a

Anticuerpos neutralizantes

Un aspecto controvertido en relación con los IFN es el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (ACN). Se sabe que los AC anti-IFN aparecen meses después de iniciar el tratamiento y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, aunque en algunos pacientes desaparecen posteriormente. Por otra parte:

1. Su desarrollo es más frecuente en los pacientes tratados con IFN-beta-1b que en los tratados con IFN-beta-1a.
2. Parece haber relación con la dosis.
3. La vía de administración SC es más inmunogénica que la IM.

Sin embargo, aunque inicialmente se sospechó que la aparición de estos AC podría tener relevancia clínica, los resultados de algunos estudios sugieren

continuar con el tratamiento aunque el paciente tenga AC anti-IFN.¹¹

Acetato de glatiramero (copolímero 1)

El acetato de glatiramero es otro medicamento inmunomodulador que solo está aprobado para su uso en esclerosis múltiple progresiva en EE.UU. (copaxone) por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) y por la agencia reguladora en la Unión Europea.⁹



imagen de CAPOXONE
de www.med.wayne.edu

En México no se dispone de la aprobación para el uso de éste medicamento como terapia inmunomoduladora para la esclerosis múltiple.

El acetato de glatiramero es un copolímero sintético compuesto por una mezcla aleatoria de cuatro aminoácidos naturales (l-alanina, l-ácido

glutámico, l-lisina y l-tirosina, en proporción molecular de 4.2, 1.4, 3.4 y 1.0 respectivamente), con un peso molecular entre 4.700-13.000 daltons, antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina que modifica la respuesta inmunitaria que produce en el sistema nervioso central (SNC) la inflamación, desmielinización y pérdida axonal características de la esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente.^{31, 32}

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción propuesto del acetato de glatiramero en la regulación de la respuesta autoinmunitaria en la EMRR consta de dos componentes: 1) La inducción de linfocitos T supresores específicos para el acetato de glatiramero, que tienen la capacidad de regular a la baja, directa e indirectamente, la inflamación del SNC asociada a la esclerosis múltiple. Los estudios han demostrado que estos linfocitos T reactivos son inicialmente proinflamatorios, pero con la exposición al acetato de glatiramero experimentan un cambio de respuesta y su actividad cambia a antiinflamatoria. 2) La inhibición de los linfocitos específicos de la proteína básica de la mielina y de otros antígenos de la mielina, inhibición que en otro caso sería estimulada por la proliferación y liberación de citocinas inflamatorias.

Las hipótesis actuales apuntan a que el acetato de glatiramero se comporta como un ligando peptídico alterado que implica a diversos receptores de los linfocitos T y regula a la baja la respuesta de los linfocitos T específicos de la proteína básica de la mielina posiblemente mediante la transmisión de una señal no activadora. Las investigaciones más recientes indican que la neuroprotección puede ser otro mecanismo de acción responsable de los efectos clínicos beneficiosos del acetato de glatiramero en la EMRR. Los anticuerpos estimulados por el tratamiento con acetato de glatiramero no son neutralizantes y no afectan a la eficacia clínica del fármaco.³¹

Reacciones adversas

Los efectos adversos provocados por acetato de glatiramero se produjeron en al menos un 2% de los pacientes con esclerosis múltiple y fueron más comunes que en los pacientes tratados con placebo; entre ellos: artralgias, exantema, sudación, linfadenopatías, temblor, edema periférico, edema facial y síncope. También se han descrito astenia, náuseas, hipertonía y cefalea en más de un 3% de los pacientes tratados tras su comercialización. Asimismo, se han comunicado reacciones anafilactoides, reacciones alérgicas y convulsiones, aunque muy esporádicamente. Se puede producir una reacción inmediata postinyección a los pocos minutos de administrarse el fármaco. Esta reacción cursa con uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. Uno o más componentes de esta reacción inmediata postinyección han sido comunicados por lo menos una vez por un 47% de los pacientes que participaron en los estudios controlados. En el estudio pivotal a largo plazo, esta incidencia fue de un 48% en los pacientes que recibían el fármaco, en comparación con un 29% en el grupo placebo, y fue de un 24% en todos los pacientes tratados en todos los estudios con acetato de glatiramero. La mayoría de estas reacciones son de breve duración y se resuelven espontáneamente sin ninguna secuela. No existe ningún dato que sugiera que algún grupo en particular de pacientes posee un riesgo especial frente a estas reacciones. Sin embargo, debe observarse una precaución especial al administrar el fármaco a pacientes con una cardiopatía preexistente. Al igual que otros inmunomoduladores, raramente se han observado cambios en el recuento leucocitario sanguíneo y en los niveles de SGOT en pacientes tratados con acetato de glatiramero. No hay signos de secuelas químicas importantes.³¹

Dosis

20mg/día inyectada vía subcutánea de forma indefinida.³²

Evaluación de la eficacia

La eficacia se basará en los ensayos clínicos disponibles.

La eficacia de glatiramero 20 mg/día se estableció en un ensayo clínico frente a placebo:

Ensayo clínico doble ciego, randomizado, controlado con placebo en EMRR de dos años de duración. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes libres de brotes, y las variables secundarias la frecuencia de los brotes, cambios en la escala Kurtzke de incapacidad desde el dato basal y el tiempo hasta la progresión. Se evaluaron 48 pacientes. Durante los dos años de seguimiento se presentaron 62 recaídas en el grupo placebo y 16 en el de glatiramero. El análisis multivariante mostró que el tratamiento aumentaba las probabilidades de que un paciente estuviera libre de enfermedad ($p=0,036$), no disminuyera en la escala de incapacidad ($p=0,003$), siendo el riesgo ajustado de padecer exacerbaciones 4-6 veces más alto con el grupo placebo que en el de glatiramero.³²

Bomstein. N Engl J Med 1987; 317:408-414.				
50 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Placebo 23 pacientes	Glatiramero 25 pacientes		
Nº brotes 2 años	62	16		
Media brotes/pac	2,7	0,6		
% pacientes libres de brotes	26%	56%	0.036	3,3
% pacientes con 3 o más brotes	52%	4%	0,001	2
% pacientes con progresión de la enfermedad	48%	20%	0.064	3,5

Efectos adversos del acetato de glatiramero

Los efectos colaterales más frecuentes que se han descrito son:

1. Reacción en el sitio de la inyección: Dolor (hasta en un 64%), eritema, prurito, inflamación, equimosis e induración.
2. Reacción sistémica transitoria: sudoración, dolor torácico, disnea, palpitaciones y ansiedad. Descritas en un 15%.
3. Aparición de anticuerpos: a diferencia de lo que ocurre con el uso del interferón, los anticuerpos en éste caso se describen como no neutralizantes.¹³

Medicamentos inmunosupresores

Uno de los grupos en los que se pueden incluir estos medicamentos son los agentes quimioterapéuticos tales como:

Metotrexato

Este antagonista del ácido fólico, con efecto sobre la inmunidad humoral y celular, se utiliza extensamente en hematología y en reumatología. Aunque hay ensayos desde hace casi 30 años, este medicamento se ha empleado poco para tratar la EM. En un estudio con un número reducido de enfermos, tanto en formas Recidivantes remitentes (RR) como progresivas secundarias (PS), se observó que la dosis de 7.5 mg/semana se relacionaba significativamente con una reducción en la media de recaídas, pero no en la incapacidad. Un estudio posterior con la misma dosis en pacientes en fase progresiva, tanto PS como PP, durante dos años, reveló eficacia significativa solamente en los parámetros destinados a valorar la función de las extremidades superiores, aunque no hubo mejoría en las medidas de

resonancia magnética RM. El metotrexato se tolera generalmente bien en las dosis mencionadas, lo que lo convierte en un fármaco interesante. Desgraciadamente, sus efectos beneficiosos suelen pasar inadvertidos tanto para el enfermo como para el médico. Queda por ver el efecto en dosis más altas. Posiblemente tenga uso en terapia combinada, asociado a inmunomoduladores como el interferón beta.³³

Mitoxantrona

La mitoxantrona, descubierta en 1978, pertenece al grupo de antineoplásicos o inmunosupresores cuya misión, hasta hace poco, ha sido el tratamiento de los diferentes tumores y cánceres del organismo (cáncer de próstata, leucemias, etc.), principalmente. Desde hace algún tiempo se están utilizando en el campo de las afectaciones inflamatorias e inmunológicas, como artritis reumatoides, enfermedad de Crohn, EM, etc. Esta sustancia, de estructura antracenodiona, es un inhibidor del ADN topoisomerasa II, que interactúa con el ADN de las células y provoca su agregación y compactación por cruces electrostáticas, lo que genera y libera sustancias oxidantes que ocasionan la rotura del ADN y provocan la detención de la mitosis, que conduce a su muerte programada (o apoptosis). En la EM se cree que la mitoxantrona actúa sobre los linfocitos T (con la abolición de la proliferación de los linfocitos T citotóxicos, la disminución de la actividad de los T helper y el aumento de la actividad de los T supresores), sobre los linfocitos B (inhibe su función y la secreción de anticuerpos) y sobre los macrófagos (inhibe la degradación de la mielina mediada por macrófagos). La FDA autorizó el fármaco para el uso en pacientes con esclerosis múltiple en el 2000.³⁴

La mitoxantrona es útil para el tratamiento la esclerosis múltiple, y como en el caso de otros agentes quimioterapéuticos, numerosos estudios han

examinado su tolerabilidad. La idoneidad de la mitoxantrona en la EM es particularmente interesante debido a su utilidad en el tratamiento de diversas fases de la enfermedad. Hay indicios de que la mitoxantrona podría ser un tratamiento de primera línea para las formas malignas de la EM, y un fármaco de segunda línea en la EM recurrente-remitente o secundaria progresiva resistente al interferón beta-1a, -1b y al acetato de glatiramer. La mitoxantrona debe, no obstante, restringirse a los pacientes en los que pueda demostrarse existe actividad inflamatoria, y debe ser prescrita exclusivamente por neurólogos con experiencia en el tratamiento de la EM y en el uso de la mitoxantrona. Este estudio examina las propiedades de la mitoxantrona y su tolerabilidad, y comenta su idoneidad para el tratamiento de diversas formas de EM, haciendo referencia a diversos estudios importantes.³⁵

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la mitoxantrona, y se debe tener especial precaución con pacientes que presenten riesgo de mielosupresión (se recomiendan recuentos celulares periódicos tras su administración y explicar los síntomas de la mielosupresión), en pacientes con insuficiencia hepática, con enfermedades cardiovasculares y en personas que han estado o están expuestas a fármacos antineoplásicos o radioterapia. No debe administrarse durante el embarazo. Entre las reacciones adversas en las dosis usadas en la EM, cabe esperar un cierto grado de leucopenia, que rara vez alcanza valores inferiores a 1.000 células/mm³. El recuento más bajo leucocitario se alcanza el décimo día, y los valores normales se recuperan el día 21. Asimismo, pueden aparecer náuseas y vómitos de carácter leve y transitorio, alopecia mínima y reversible y otros menos frecuentes, como trastornos menstruales, estomatitis, infecciones, astenia y coloración verde azulada de la orina y la esclerótica. Los efectos secundarios más grave son las alteraciones cardiovasculares, que incluyen, cambios en el ecocardiograma y arritmias agudas. Asimismo se han citado dos episodios de leucemia en enfermas con EM, una leucemia promielocítica aguda

referida por un grupo italiano, y una leucemia mieloblástica, por un grupo francés. La dosis a administrar es de 12 mg/m² de superficie corporal por infusión intravenosa una vez cada tres meses durante dos años. La dosis acumulativa total no deberá exceder los 140 mg/m².^{33, 34}

Los pacientes que alcancen una dosis acumulada de 100 mg/m² o los que presenten síntomas o signos de insuficiencia cardíaca congestiva deberán ser monitorizados para evidenciar toxicidad cardíaca. El riesgo de leucopenia con las dosis habitualmente usadas no es alto, es transitoria y requiere ajustar la dosis administrada.³⁴



Foto de mitoxantrona
(www.appdrugs.com)

TRATAMIENTOS EN EXPERIMENTACIÓN

Existen tratamientos en fases de experimentación en busca de una cura para la esclerosis múltiple, pues los medicamentos que actualmente existen solo hacen más lento el avance de ésta enfermedad.

La plasmaféresis y el trasplante de médula ósea o progenitores hematopoyéticos son tratamientos que continúan investigándose como posible cura o tratamiento para la esclerosis múltiple.

Plasmaféresis (PF)

La PF es una técnica que consiste básicamente en realizar al paciente un recambio plasmático, sustituyendo su plasma por una solución de albúmina o por plasma fresco congelado (PFC), con el objetivo de retirar la mayor parte de las proteínas implicadas en la inmunidad humoral. Un estudio observacional retrospectivo realizado en el 2003 dió como resultado en todos los casos reportados una mejoría en la discapacidad desde la primera sesión de plasmaféresis. Pero en la segunda sesión todos los pacientes presentaron un empeoramiento transitorio de los síntomas sin alcanzar el grado que se tenía antes del primer recambio. El empeoramiento de los síntomas remitió conforme avanzaron las sesiones hasta que la situación clínica se estabilizó y mejoró. Se cree que éste empeoramiento transitorio puede reflejar un aumento en la movilización de anticuerpos tras las primeras sesiones de plasmaféresis. La Academia Americana de Neurología ha clasificado a la plasmaféresis como posiblemente útil en el tratamiento de la esclerosis múltiple.³⁶



Este paciente está siendo sometido a un tratamiento experimental llamado plasmaféresis, procedimiento en el cual se saca la propia sangre del paciente y el plasma se separa de otras sustancias sanguíneas, que pueden contener anticuerpos y otros productos inmunológicamente activos. Estas otras sustancias se desechan y, luego, el plasma se transfiere de nuevo al paciente. Foto por William K. Geiger para NINDS

Trasplante de progenitores hematopoyéticos o de células madre hematopoyéticas

Durante los últimos ocho años se han realizado múltiples estudios fase I/II de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), el cual continúa siendo un tratamiento experimental, con evidentes efectos de inmunosupresión. No se ha demostrado beneficio alguno en la neurodegeneración y se prefiere utilizar el procedimiento como una modalidad terapéutica no convencional para el manejo de la esclerosis múltiple. La selección de los pacientes para este tipo de tratamiento debe ser estricta, principalmente en pacientes con grados intermedios de la enfermedad y con un importante componente inflamatorio. No es un tratamiento de rescate, ya que no ha demostrado utilidad terapéutica en las formas progresivas o estadios avanzados de la enfermedad, y los riesgos en su uso son elevados. Los estudios realizados en animales con encefalomiелitis alérgica experimental (EEA) utilizaban células madres hematopoyéticas alogénicas, singénicas o seudoautólogas; las tres formas

de trasplante demostraron la capacidad de inducir remisión y prevenir recurrencias en las fases agudas de la enfermedad, mas no en las formas crónicas.

El trasplante de médula ósea, y específicamente el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) obtenidos de sangre periférica, es una opción terapéutica emergente que se está ensayando en pacientes con enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple (EM).³⁸

La idea de tratar enfermedades autoinmunes resistentes a tratamientos inmunodepresores convencionales con trasplante de progenitores hematopoyéticos TPH de médula ósea o de sangre periférica se basa en la hipótesis de que el tratamiento inmunoablatoivo destruiría los linfocitos autorreactivos del paciente y la reinfusión de células progenitoras daría lugar a linfocitos que tolerarían los antígenos responsables de la respuesta autoinmune. La experimentación animal y algunas experiencias aisladas en humanos han demostrado que el TPH alogénico permite transferir el sistema inmune del donante al receptor. Así, es posible transmitir una enfermedad autoinmune del donante al receptor, o bien curar una enfermedad autoinmune del receptor implantándole un sistema inmune normal. La escasa experiencia acumulada hasta la actualidad sobre el TAPH como forma de tratamiento de enfermedades autoinmunes ha permitido establecer que: 1. Es necesario emplear un tratamiento de acondicionamiento capaz de erradicar la población de linfocitos autoagresivos del paciente, y 2. Es necesario reducir al mínimo la población de linfocitos autoagresivos del inóculo. Los dos aspectos se abordan de forma diferentes en los protocolos utilizados y descritos en la literatura. Los tratamientos mieloablativos actuales probablemente son más que suficientes para erradicar la población linfoide autoagresiva. La observación de que pacientes con aplasia medular (enfermedad al menos en parte autoinmune) pueden curarse mediante la administración de altas dosis de ciclofosfamida sin necesidad de administrar progenitores hematopoyéticos evidencia que es posible erradicar la población

autoagresiva y que el nuevo sistema inmune tiene propiedades antigénicas distintas al erradicado. No obstante, en la EM hay que considerar que las clonas autorreactivas están en el sistema nervioso central, probablemente protegidas por la barrera hematoencefálica (BHE), y deben utilizarse, por tanto, fármacos capaces de atravesarla. La radioterapia corporal total tiene la ventaja de poder actuar contra los linfocitos secuestrados en el sistema nervioso, con independencia de la permeabilidad de la BHE.³⁷

200 mg/kg ciclofosfamida ± ATG

120 mg/kg ciclofosfamida + irradiación corporal total

16 mg/kg busulfán^a + 120 mg/kg ciclofosfamida + 30 mg/kg ATG^b

300 mg/m² BCNU + 200 mg/m² VP-16 + 200 mg/m² arabinósido de citocina + 140 mg/m² melfalán + 10 mg/kg ATG^b

300 mg/m² BCNU + 150 mg/m² ciclofosfamida + 60 mg/kg ATG

^a Profilaxis anticonvulsionante. ^b Postrasplante. ATG: globulina antitimocítica.

Protocolos de acondicionamiento.³⁷

Las células hematopoyéticas residen de forma predominante en la médula ósea, pero pueden obtenerse con facilidad y en grandes cantidades en sangre periférica tras su movilización con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). Los productos de la aféresis tras dicha movilización se utilizan ampliamente al permitir una reconstitución hematopoyética más rápida que los obtenidos de médula ósea. En la bibliografía se han descrito los resultados de un total de 43 pacientes en los que la EM era la única indicación del tratamiento: 30 pacientes con EMPS, 10 con EMPP y tres con esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR). La conclusión, en cualquier caso, es que el TAPH sigue siendo un protocolo experimental y sólo en los años futuros sabremos si esta terapia aporta algún beneficio a los pacientes con EM.³⁷

NEURORREHABILITACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Toda persona con Esclerosis Múltiple, no importe la severidad de su habilidad o incapacidad, necesita tener actividad física regular. La falta de ejercicios puede tener serias consecuencias en su salud, tales como estreñimiento o hasta aumentar el riesgo de enfermedades del corazón. Los ejercicios no solamente brindan un sentido de bienestar general sino que también son importantes en la prevención de otros problemas asociados con la esclerosis múltiple. En esta sección se enfocan aspectos básicos que le ayudarán a realizar ejercicios de estiramientos y movimientos suaves de músculos y tendones.³⁹

Los siguientes ejercicios pueden dividirse en cinco categorías, una de las cuales es la relajación. Todas ellos son muy importantes para las personas con EM.

Flexibilidad: significa estirar bien los músculos y tendones mientras se mantiene la movilidad de las articulaciones. Estas actividades previenen la rigidez y previenen la reducción de la movilidad, la debilidad, y la espasticidad. Si no se hace ejercicios, la rigidez puede resultar en contracturas dolorosas que inmovilizan las articulaciones en posición rígida permanente y sin poder doblarlas.

Fortalecimiento: es incrementar la fuerza o el poder de los músculos. Estos se pueden fortalecer levantando una extremidad contra la gravedad, levantando pesas, o a través de resistencia, empujando contra una pared, o la resistencia que tiene un peso o goma elástica para ejercicios. Fortalecerse por medio del ejercicio puede reducir la fatiga.

Resistencia: es mejorar la función del corazón y los pulmones. Los ejercicios aeróbicos hacen que el corazón y los pulmones trabajen más y aumenten la resistencia, reduzcan el riesgo de enfermedades del corazón, y ayuden a mantener el peso y el nivel normal del colesterol. El caminar, la natación, o el uso de bicicleta estacionaria son actividades físicas para desarrollar la resistencia.

Equilibrio y Coordinación: consisten en el mejoramiento de la calidad y seguridad de sus movimientos. Los ejercicios rítmicos de las manos o pies y ciertas actividades específicas, normalmente bajo la dirección de un fisioterapeuta, pueden mejorar el equilibrio y la coordinación.

Relajamiento: reduce la tensión física y mental. El relajamiento puede ser simplemente deteniéndose y respirar profundamente, o estar sentado mientras escucha música suave. Un programa de relajamiento estructurado puede reducir el cansancio después de una sesión de ejercicio o puede ayudar a manejar un día lleno de

tensiones.¹⁵

El objetivo último del proceso neurorrehabilitador es disminuir el impacto de la enfermedad sobre el individuo para conseguir la mejor calidad de vida dentro de las limitaciones impuestas por el déficit neurológico. Se ha llegado a sugerir por algunos autores que la neurorrehabilitación es la única herramienta de que disponemos para disminuir las limitaciones en la actividad y las restricciones en la participación social de las personas con esclerosis múltiple. El enfoque neurorrehabilitador es holístico y debería constituir una parte fundamental de la atención neurológica; no debería ser olvidado por los neurólogos, especialmente en el trato de pacientes con enfermedades como la esclerosis múltiple.³⁹

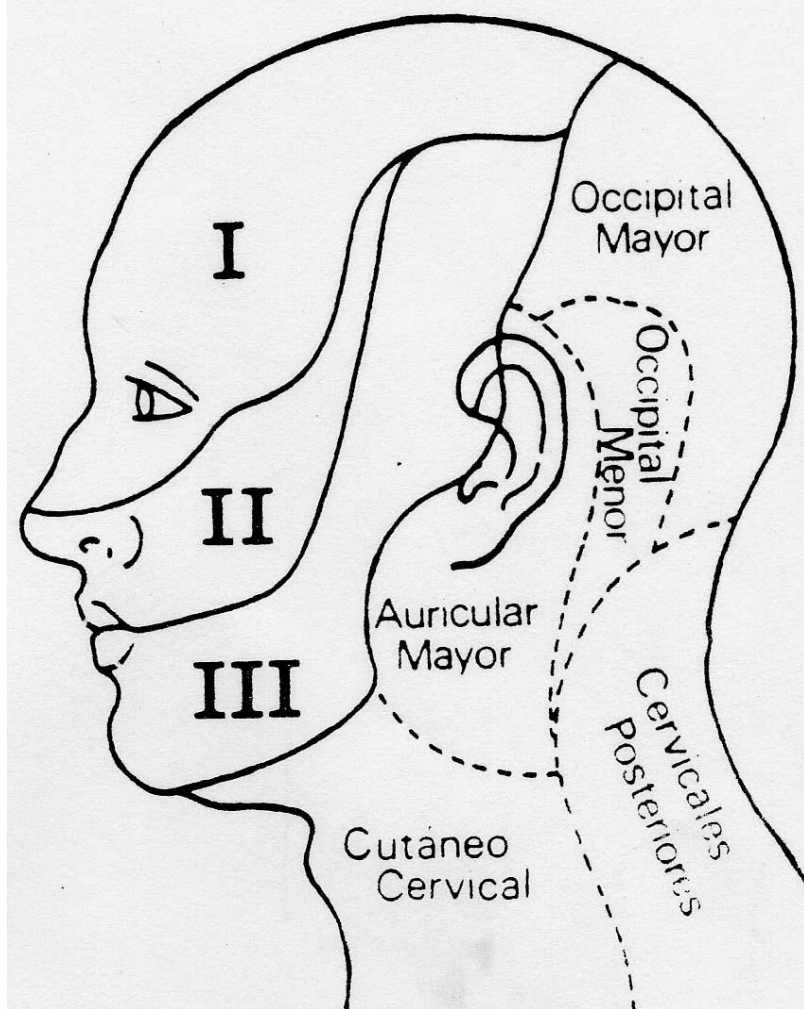
Las bases neurobiológicas de la rehabilitación

Procesos tan comunes como el aprendizaje motor o la memoria nos recuerdan continuamente que nuestro sistema nervioso central es capaz de alterarse en respuesta al medio, definiendo su plasticidad. Este cambio ocurre probablemente en un nivel funcional (creación o potenciación de nuevas vías de comunicación entre neuronas) y no tanto estructural (aparición de nuevas neuronas), aunque trabajos recientes han demostrado neurogénesis en el hipocampo de humanos adultos y han identificado el aprendizaje como un factor potenciador de neurogénesis, entre otros. La teoría de la potenciación sináptica se ha invocado para justificar la introducción de métodos como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación eléctrica transcutánea en el tratamiento rehabilitador. Sin embargo, el avance más notable en este campo ha sido la demostración, por Nudo et al., de la existencia de reorganización estructural somatotópica tras una lesión cerebral, y que ésta se puede potenciar mediante entrenamiento. Tras inducir en monos una lesión en el área cortical motora correspondiente a la mano se procedió a fisioterapia y entrenamiento en un subgrupo de estos monos; un subsiguiente mapeo de las áreas motoras corticales demostró que en aquellos monos que habían tenido «terapia» del área correspondiente a la mano no se había reducido como en aquellos monos «no tratados» y que en ocasiones esta área se había extendido incluso a regiones previamente ocupadas por representaciones de musculatura de codo y brazo. Existe, pues, diversa y creciente evidencia teórica, proveniente mayoritariamente de estudios en animales, que justificarían el tratamiento rehabilitador en humanos.³⁹

ASPECTOS BUCALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Existen ciertas manifestaciones clínicas que afectan la región orofacial. Tres en particular que son de importancia para el cirujano dentista: Neuralgia del trigémino, Parestesias (neuropatía sensorial del trigémino) y parálisis facial. La neuralgia del trigémino aparece comúnmente después de que se ha establecido el diagnóstico de esclerosis múltiple. Comparado con el tic doloroso convencional, el cual es unilateral, la neuralgia del trigémino causada por esclerosis múltiple se caracteriza por que casi siempre se presenta de forma bilateral. El dolor que causa es descrito como un shock eléctrico y que puede ser provocado al tocarse la mejilla, al cepillarse los dientes o a la masticación. El dolor puede durar solo unos segundos y en algunos casos persistir durante el transcurso del día. El dolor usualmente es severo. Es muy importante que el cirujano dentista pueda distinguir este tipo de dolor de otros en el área facial.⁴⁰

La neuralgia de trigémino la mayoría de las veces va acompañada por dolor severo el cual puede provocar contracción de la musculatura, lo que se traduce como el clásico tic doloroso. Los ataques de dolor son episódicos, desde unos segundos hasta varios minutos o recurrir en forma de tics dolorosos agrupados. El dolor es caracterizado por el inicio repentino y el cese y los pacientes son asintomáticos entre éstos. Los paroxismos pueden ser provocados por estímulos sensoriales inocuos de zonas gatillo en el área facial o bucal. Actividades tan comunes como hablar, comer, beber, exponerse al aire frío, cepillarse los dientes o lavarse la cara, puede provocar dolor significativamente comprometedor para la calidad de vida del paciente. Las zonas gatillo a pesar de que se presentan del mismo lado que el dolor, puede que no coincidan con el sitio específico de éste. Por lo común las zonas de gatillo extraorales se localizan por encima del foramen infraorbital, sobre el foramen mentoniano, al lado del ala de la nariz.⁴¹



La neuralgia del trigémino puede producirse en diversas zonas de la primera, segunda o tercera rama. La primera rama engloba el ojo y la frente. La segunda, el maxilar superior y la tercera, la barbilla y el maxilar inferior.(imagen de www.dolor-doctora-heraso.info/.../trigemino.jpg)

La neuralgia del trigémino generalmente responde bien a la carbamazepina (100-200 mg orales dos o tres veces al día), difenilhidantoína (100-200 mg orales dos o tres veces al día) o baclofeno (10-30 mg/día oral), aunque en casos resistentes se ha descrito algún beneficio con misoprostol (análogo de prostaglandina E-1) y gabapentina, sola o asociada a lamotrigina o carbamazepina. En casos refractarios a tratamiento médico se puede recurrir a técnicas quirúrgicas como la termocoagulación, la aplicación de glicerol o la rizotomía del nervio trigémino. Sin embargo, la descompresión microvascular no está indicada.¹⁴

La neuropatía provocada por esclerosis múltiple puede ser progresiva, irreversible y bilateral. Ataca preferentemente a la segunda y tercera ramas del trigémino. El inicio es repentino y en ocasiones va acompañado de dolor. Causa adormecimiento del labio inferior y la barbilla. En el diagnóstico diferencial puede ser complejo, ya que la parestesia puede ser provocada por: trauma local, lesiones odontogénicas, neoplasias de mandíbula y el sistema nervioso central o condiciones cerebrovasculares. El diagnóstico diferencial puede incluir enfermedades del colágeno, sífilis, osteomielitis y neuropatías causadas por algunos medicamentos. La parálisis facial aparece después en el transcurso de la enfermedad. Podría ser difícil distinguir entre la parálisis causada por la esclerosis múltiple y la parálisis de Bell, a pesar del grado de desarrollo de herramientas diagnósticas. Alrededor del 24.3 % de enfermos de esclerosis múltiple pueden experimentar parálisis facial.⁴⁰

El cirujano dentista debe, además, tener conocimiento de las manifestaciones bucales que se pueden presentar en los pacientes con EM a causa de los medicamentos que estén tomando. La corticotropina, usada durante las crisis de EM, en combinación con AINE's puede elevar el riesgo de presentar ulcera gástrica o duodenal. Algunos de los inmunosupresores prescritos como el metotrexato trabajan inhibiendo la proliferación de

linfocitos T y sus efectos secundarios como anemia, neutropenia y trombocitopenia aumentan el riesgo de hemorragias y susceptibilidad a la infección. Las principales manifestaciones que se presentan en la cavidad bucal con éste medicamento son: estomatitis, úlceras, gingivitis, candidiasis y herpes simple principalmente. Los medicamentos anticonvulsivos también producen efectos a considerar. El dilantoin produce hiperplasia gingival, la carbamazepina puede provocar supresión de la médula ósea, lo que ocasionaría anemia, neutropenia o trombocitopenia.⁴⁰

A los pacientes que toman interferón se les debe medicar con antibioticoterapia profiláctica antes de cada cirugía. Los pacientes se encuentren bajo terapia con esteroides siempre son más susceptibles a la infección. Además se tiene que tener presente en mente que los signos cardinales de la inflamación están enmascarados en éstos pacientes.⁴⁰

El uso del acetaminofen o paracetamol y en general de cualquier analgésico se debe realizar con moderación, ya que con los medicamentos que toman los pacientes con EM, aumentan el riesgo de daño hepático.⁴⁰

Tabla de medicamentos usados en EM y sus reacciones secundarias (bucales)⁴⁰

Medication	Role	Secondary effects	Precautions
Steroids	<ul style="list-style-type: none"> Prevent and control acute attacks 	<ul style="list-style-type: none"> Adrenal atrophy Heightened risk of infection Gastro-intestinal problems Candidiasis 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylactic antibiotics where indicated Possible adjustment of corticotherapy
ACTH	<ul style="list-style-type: none"> Prevent and control acute attacks 	<ul style="list-style-type: none"> Same as steroids Limited to the treatment period, usually a few days 	<ul style="list-style-type: none"> Same as steroids
Interferons	<ul style="list-style-type: none"> Prevent and control acute attacks 	<ul style="list-style-type: none"> Cheilitis Glossitis Gingivitis Stomatitis Candidiasis Xerostomia Dysgeusia Neutropenia Thrombocytopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-hemorrhagic formula before invasive treatment Prophylactic antibiotics when necessary
Immunosuppressors	<ul style="list-style-type: none"> Prevent and control acute attacks 	<ul style="list-style-type: none"> Stomatitis Ulcers Gingivitis Candidiasis Thrombocytopenia Neutropenia Anemia Cancer Opportunistic infection 	<ul style="list-style-type: none"> Same as interferons

Medication	Role	Secondary effects	Precautions
Baclofen	<ul style="list-style-type: none"> Muscle relaxant 	<ul style="list-style-type: none"> Fatigue Dizziness Hypotension Ataxia 	<ul style="list-style-type: none"> Watch for depression of central nervous system
Diazepam	<ul style="list-style-type: none"> Same as Baclofen 	<ul style="list-style-type: none"> Same as Baclofen 	<ul style="list-style-type: none"> Same as Baclofen
Carbamazepine	<ul style="list-style-type: none"> Treatment of tic douloureux 	<ul style="list-style-type: none"> Possible bone marrow suppression 	<ul style="list-style-type: none"> If necessary, check hematological values
Phenytoin	<ul style="list-style-type: none"> Treatment of tic douloureux 	<ul style="list-style-type: none"> Gingival hyperplasia 	<ul style="list-style-type: none"> Ensure good oral hygiene
Amantadine	<ul style="list-style-type: none"> Relief of chronic fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> Xerostomia 	
Anticholinergics	<ul style="list-style-type: none"> Control of bladder function 	<ul style="list-style-type: none"> Xerostomia 	

Disfagia orofaríngea en pacientes con EM

La disfagia se define como una alteración en la deglución caracterizada por la dificultad en la fase oral o en el transporte del contenido del bolo alimenticio desde la boca al estómago. La observación clínica sugiere que las personas con esclerosis múltiple (EM) en fases avanzadas comúnmente desarrollan problemas de deglución; no obstante, no se conoce su frecuencia real, aunque existen estudios en los que su incidencia oscila entre el 3 y el 44%, y aumenta con la progresión de la enfermedad. La valoración de la deglución se efectúa mediante una exploración clínica inicial que nos permite evaluar la fase oral e, indirectamente, la fase faríngea. Cuando existe sospecha de alteración en la fase faríngea o de la existencia de aspiración se efectuará una exploración videofluoroscópica (VDF). Ésta exploración permite identificar aquellos pacientes con una deglución ineficaz o insegura y, a la vez, determinar las alteraciones anatómicas o fisiológicas de la deglución. La deglución ineficaz conduce a deshidratación o desnutrición, y la inseguridad en la deglución se traduce en un riesgo de aspiración y las consiguientes complicaciones respiratorias. Para el manejo de este síntoma se dispone de una serie de estrategias rehabilitadoras que, globalmente, incluyen cambios en las características de la dieta, técnicas posturales y maniobras voluntarias.⁴²

Exploración clínica de la deglución. Exploración de los reflejos velofaríngeos (reflejo velopalatino y nauseoso). Se administran sorbos de agua y se valora de la elevación laríngea, la aparición de tos o cambios en la calidad de la voz con la deglución. En aquellos pacientes en los que aparece alguna alteración en la seguridad de la deglución se repite la exploración con las viscosidades néctar y budín (espesando el agua con espesantes farmacológicos), y se evalúan los mismos parámetros.

Exploración VDF. Se practica con bolos de contraste baritado de 5, 10, 15 y 20 mL, con el paciente en sedestación en proyección lateral. Se recoge una

secuencia completa de la deglución en un vídeo de alta resolución. Con esta exploración definimos los síntomas VDF que evalúan la eficacia y la seguridad de la deglución, para la fase oral y faríngea.⁴²



Exploración videofluoroscópica. Residuo faríngeo en vallécula y seno piriforme.⁴²



Exploración videofluoroscópica. Imagen de aspiración durante la contracción faríngea.⁴²

En la fase oral, los parámetros analizados que definen la eficacia son:

Tiempo de tránsito oral. Es el período que comprende desde el inicio del movimiento del bolo dentro de la cavidad oral hasta que la cabeza del bolo pasa el punto en el que la mandíbula cruza la base de la lengua. En los individuos normales oscila entre 1 y 1,25 s.

Control lingual. Su alteración se traducirá en incapacidad para formar el bolo y propulsarlo hacia la parte posterior de la boca y la faringe.

Los síntomas VDF que evalúan la seguridad en la fase oral incluyen:

Disfunción del sello palatoglosa. Si éste falla, parte o todo el bolo cae prematuramente dentro de la faringe –antes del disparo del reflejo deglutorio y puede aspirarse.

Deglución fraccionada. El paciente deglute el bolo en varias porciones; se considera normal en bolos grandes (15 mL).⁴²

Para el tratamiento de este síntoma disponemos de una serie de estrategias compensadoras que incluyen los cambios de volumen o consistencia en la dieta, las maniobras posturales, el aumento de la percepción sensorial oral y maniobras deglutorias activas. Estas técnicas mejoran de forma inmediata y objetiva diversos parámetros que evalúan la eficacia de la deglución. En relación con las características de la dieta, aumentando la viscosidad del bolo alimenticio y reduciendo su volumen se consigue mejorar la seguridad de la deglución. Los cambios posturales son fáciles de adquirir y permiten modificar las dimensiones de la orofaringe y de la vía que debe seguir el bolo; entre ellos, la flexión anterior del cuello permite proteger la vía respiratoria. Modificaciones del bolo (volumen, temperatura y sabor). Existen además maniobras activas (que precisarán de la colaboración por parte del paciente) para proteger la vía respiratoria (deglución supraglótica), aumentar la eficacia de la propulsión lingual (deglución forzada).⁴²

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que en nuestro país no tiene una prevalencia tan significativa en comparación a otras enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoide, etc.) o en comparación a otras regiones del mundo; sin embargo se ha observado que los casos diagnosticados están aumentando, sobre todo con el avance que existe hoy en día en cuanto a la metodología diagnóstica y pruebas que existen para confirmar la enfermedad como la resonancia magnética, los potenciales evocados y pruebas de líquido cefalorraquídeo.

Lo anterior no significa que no debemos poner atención a los signos o síntomas que presenta la EM. Tener en cuenta los más patognomónicos de la enfermedad y que se presenten a etapas tempranas de la misma. Sobre todo poniendo especial atención en las manifestaciones que competen al área maxilofacial con el fin de poder ayudar a dar un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que entre más temprana sea la atención que se le dé al paciente mejor pronóstico y calidad de vida tendrá. Escuchar con atención los datos de la sintomatología que nos refiera el paciente, realizar una buena historia clínica y una correcta exploración ya que por lo común antes de que se diagnostique la EM en alguno de ellos ya habrán sido atendidos por médicos u otros especialistas sin sospechar que se trate de un posible caso de EM.

Al no estar exentos de recibir en la consulta privada a personas que ya estén diagnosticadas con EM tenemos que conocer los medicamentos que está tomando o que ha recibido con anterioridad. La gran mayoría de estos pacientes que recibamos se encontrarán bajo tratamiento farmacológico como corticoesteroides, anticonvulsivos, AINE's, interferones y otros más.

Entonces deberemos evaluar cual será el plan de tratamiento ha seguir pues muchos de los fármacos que utilizamos los odontólogos interactúan con los que toman los pacientes con EM, tienden a potenciar su acción o su toxicidad. Otros fármacos elevan el riesgo de hemorragia excesiva transoperatoria o postoperatoria y otros ocultan signos de infección o inflamación, por lo que se debe premedicar a los pacientes con antibióticos antes de cualquier procedimiento que lleve implícito sangrado.

Muchas manifestaciones clínicas como gingivitis, glositis, xerostomía, candidiasis, lesiones por herpes simple, hiperplasia gingival, entre otras, son causadas por el tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes. Al no poder dejar de tomarlos tenemos que realizar planes de tratamiento que tiendan a disminuir la prevalencia de éstas manifestaciones en la cavidad oral o tratar de evitar su aparición.

La mayoría de los enfermos de EM en alguna etapa de su vida presentaran neuralgia del trigémino, parestesia en el territorio facial o disfagia. Lo cual tendrá que ser atendido por el cirujano dentista. Teniendo cuidado de descartar otras patologías con sintomatología parecida, así brindando la mejor atención y tratamiento tanto en lo farmacológico o en cuanto al grado de rehabilitación que se pueda ofrecer.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kamina P. *Anatomie générale* 2ª. ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A. 1997. Pp. 155-172
- 2) Willis J., Hurst M. D. *Medicina para la práctica clínica* 4ª. ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, S.A. 1998. Pp. 1823-1827
- 3) Rose F. L., Kaye D. *Internal medicine for dentistry Tomo II* 2ª. ed. Barcelona: Salvat Editores 1992. Pp. 870-875
- 4) Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" www.innn.edu.mx
- 5) Gallud L, Bagan JV, Cervelló A, Jiménez Y, Poveda R, Gavalda C. *Múltiple sclerosis as first manifestation in oral and facial area: Presentation of four cases*. Revista Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11: 141-145.
- 6) Forbes, Douglas C. *A colour atlas and text of clinical medicine* Madrid, España Ed.: Mosby, 1994 Pp. 505-506
- 7) Rangel R. A., Muñiz C. E. *Experiencia clínica con interferón beta-1b en 30 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple en el noreste de México* Revista Medicina Universitaria 2004; 6(24):182-187
- 8) Fernández O. Fernández V. *Esclerosis Múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatología. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico.*

Historia natural. Pronóstico Revista Revisiones y actualizaciones: Enfermedades del sistema nervioso 2003; 08(96):5185 - 5195

9) Rivera V. M. *Deciding on Treatment in Multiple Sclerosis* Revista de Neurología: 2003; 36 (1): 80-85

10) Moreira M.A., Tilbery C.P., Lana M.A., Mendes M.F., Kaimen M., Callegaro D. *Historical Aspects of Multiple Sclerosis* Revista Neurología 2002; 34 (4): 378-383

11) Prieto J.M., Lema M *Interferon β in Múltiple Sclerosis* Revista de Neurología 2003; 36 (10): 980-990

12) Abbas, Abul K. *Celular and molecular immunology* 5^a. ed. Madrid: Editorial Elsevier 2003. Pp. 419-422

13) Shand B., *Inmunomodulación en Esclerosis Múltiple* Revista Cuadernos de Neurología 2003; 27

14) Peralta L., de Andrés C. *SYMPTOMATIC TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS* Revista de Neurología 2002; 35 (12): 1141-1153

15) www.iqb.es/Neurologia/ATLAS/em/em02.htm

16) Arbizu T., Martínez A., Casado V. *Impairment, Disability and Handicap Scales in Multiple Sclerosis* Revista de Neurología 2002; 35 (11): 1081-1093

17) www.unav.es

18) Velázquez M., Macías M. A., Rivera V., Lozano J. *Multiple Sclerosis in Mexico: a Multicentre Study* Revista de Neurología 2003; 36 (11): 1019-1022

19) Cabrera J. A., Echazábal N., Porrero P., Rodríguez C. A., Fuentes I., Pérez L., Ramos A. M., Cabrera J. A. *Interferon alpha-2b Recombinant Improved the Cognitive Dysfunction in Patients with Relapsing-remitting Multiple Sclerosis* Revista de Neurología 2003; 37 (3): 214-220

20) Rieckmann P., Schneider J. *Escalating immunotherapy of multiple sclerosis New aspects and practical application* J Neurol (2004) 251: 1329–1339 DOI 10.1007/s00415-004-0537-6

21) *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Thompson PLM* ed. 2004 Versión en CD-rom

22) J.L. Pérez-Castrillón, M. Cano-del Pozo, S. Sanz-Izquierdo, J. Velayos-Jiménez, W. Dib-Wobakin *Densidad mineral ósea en pacientes con esclerosis múltiple: efecto del interferón* Revista de Neurología 2003; 36 (10):901-903

23) *Universidad Nacional de Lujan UNLU* www.unlu.edu.ar/

24) www.postpolimexico.org

25) Monografias.com, www.monografias.com

26) Izquierdo G. *Preventive Treatment of Multiple Sclerosis. Rules for Treatment with Immuno-Modulators* Revista de Neurología 2002; 35 (11): 1094-1099

27) Goodin D. *Disease-Modifying Therapy in MS: A Critical Review of the Literature-Part II: Assessing Efficacy and Dose-Response* Journal of Neurology Sep 2004 251 (Supl. 5):50-56

28) Springer *Early administration of interferon- β -1a- in múltiple sclerosis* Eur J Pediatr 2001; 160: 135-136

29) Romero J., Seijo M., Del Campo V., Amigo M.C., Arias M., *Experience in the Treatment of Multiple Sclerosis with Interferon beta in Galicia* Revista de Neurología 2003; 37 (11): 1001-1004

30) Portillo R.,Rojas E., Inca J. *Control clínico de pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta en un hospital peruano* Revista de neurología 2005; 41 (9): 575-576

31) Carretero M. *Inmunomodulador específico para el tratamiento de la EMRR* OFFARM viernes 01 octubre 2004, 23 (09)

32) Hospital Universitario Son Dureta,Informe 6 de Junio 2003 www.hsd.es

- 33) García J.A. *Immunosuppressive Medication in Multiple Sclerosis* Revista de Neurología 2002; 35 (12): 1154-1158
- 34) Ruiz J.J., Izquierdo G. *Mitoxantrona, una nueva realidad* Revista de neurología 2003; 36 (7): 698
- 35) Morrissey, Le Page E., Edan G. *Mitoxantrone in the Treatment of Multiple Sclerosis* The International MS Journal 2005; (12): 74–87
- 36) Meca J.E., Rodríguez H., Martínez S., Saura I., Carretón A., Escribano J.E., Fernández J. *Plasmapheresis: its use in múltiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system. an observation study* Revista de Neurología 2003; 37 (10): 917-926
- 37) Saiz A., Graus F. *Transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis* Revista de neurología 2002; 35 (12): 1136-1141
- 38) Eisenberg S., Rivera E., Ordoñez V.M., Ontaneda D. *Trasplante de células madre hematopoyéticas en esclerosis múltiple. Actualidades y futuro en su uso y selección de pacientes* Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 164-169
- 39) Sastre J., Galán I., Montalban X., Thompson A. *Neurorrehabilitación en esclerosis múltiple* Neurología 2005;20(5):245-254
- 40) Chemaly D., Lefrancois A., Pérusse R. *Oral and Maxilofacial manifestations of Multiple sclerosis* J Can Dent Assc 2000; 66: 600-606
- 41) Sarlani E., Grace E., *Trigeminal neuralgia in a patient with múltiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* www.ada.org/goto/jada
- 42) Terre R., Orient F., Guevara D., Ramón S., Bernabeu M., Clavé P. *OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS* Revista de Neurología 2004; 39 (8): 707-710