



Manual de Esclerosis Múltiple

GRUPO DE PUBLICACIONES COLABORATIVAS

Manual de Esclerosis Múltiple : grupo de publicaciones colaborativas /
Matías E. Köhler ... [et al.] ; compilación de María Celeste Curbelo ;
coordinación general de Ricardo Claudio Reisin. - 1a ed. -
Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Novartis Argentina, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-987-82938-1-3

1. Esclerosis Múltiple. 2. Neurología. I. Köhler, Matías E. II. Curbelo,
María Celeste, comp. III. Reisin, Ricardo Claudio, coord.
CDD 616.834

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11.723.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta obra puede ser producida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopiado, grabación o cualquier otro sistema de archivo y recuperación de la información, sin previo y escrito consentimiento de los autores.

ISBN 978-987-82938-1-3



PRÓLOGO

Este libro contiene capítulos sobre la etiopatogenia, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). El creciente interés en la necesidad de utilizar biomarcadores celulares, bioquímicos e imagenológicos también propone una ansiada descripción de su aplicación y disponibilidad en nuestro medio de trabajo.

En 17 capítulos, se proporciona un amplio abordaje de la esclerosis múltiple que comprende aspectos fisiopatogénicos, diagnóstico, factores pronósticos, manifestaciones clínicas e incluso rehabilitación. El lector encontrará información actualizada sobre el manejo clínico neurológico de la patología, con la inclusión de gráficos, redes conceptuales y un refuerzo de los puntos de aprendizaje más importantes a considerar al final de cada capítulo. Por último, se desarrollan conceptos sobre el diagnóstico y tratamiento de la neuromielitis óptica (NMO) y las alteraciones dentro de su espectro, dado el importante papel de estas entidades como diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple.

Sin duda, este libro resultará una importante herramienta en la labor cotidiana del médico neurólogo o el profesional de la salud que busque información actualizada y relevante sobre la esclerosis múltiple.

PREFACIO

El área del conocimiento global de la esclerosis múltiple cambia permanentemente. La comprensión de la enfermedad está mejorando e incorporando nuevos conceptos asociados a la identificación y el tratamiento específico.

Cada capítulo se ha revisado considerablemente para proporcionar información actualizada y clara sobre la esclerosis múltiple.

Este manual es el resultado del trabajo colaborativo de un grupo de jóvenes expertos en la materia, quienes realizaron una descripción detallada de los aspectos más importantes sobre el origen, el diagnóstico, las características clínicas y el manejo terapéutico de los pacientes que padecen esta patología.

Agradecemos a cada uno de los autores por su aporte y damos un especial reconocimiento al Dr. Ricardo Reisin, quien generosamente asistió con su experiencia, siendo clave en la coordinación y el compilado de los capítulos de este libro.

María Celeste Curbelo
Neurociencias, Novartis.

Autores:

Matías E. Köhler

Berenice Silva

Pablo A. López

Santiago Tizio

Emiliano Ruiz Romagnoli

Marcelo Leonel Migliacci

Fátima Pagani Cassará

María Bárbara Eizaguirre

Lorena Mariela Cabrera

Cecilia Pita

Gisela Zanga

Ricardo Alonso

Darío R. Tavolini

Edgar Carnero Contentti

Javier Hryb

Carolina N. Mainella

Verónica A. Tkachuk

Coordinación y asesoramiento:

Dr. Ricardo Claudio Reisin

Médico Neurólogo. Docente universitario.

Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Británico de Buenos Aires

Revisión y compilado:

María Celeste Curbelo

Médica neuróloga.

Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital Municipal S T de Santamarina.

Medical Affairs Expert

Equipo de Neurociencias

Novartis, Argentina

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

Epidemiología y factores de riesgo 1
Matías E. Köhler

CAPÍTULO 2

Fisiopatogenia de la esclerosis múltiple 9
Berenice Silva

CAPÍTULO 3

Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple 17
Pablo A. López, Santiago Tizio

CAPÍTULO 4

Estudios complementarios I: resonancia magnética
y tomografía por coherencia óptica 37
Emiliano Ruiz Romagnoli, Marcelo Leonel Migliacci

CAPÍTULO 5

Estudios complementarios II: biomarcadores y potenciales evocados visuales..... 57
Marcelo Leonel Migliacci, Emiliano Ruiz Romagnoli

CAPÍTULO 6

Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple 74
Fátima Pagani Cassará

CAPÍTULO 7

Evaluación neurológica y neuropsicológica 83
Berenice Silva, María Bárbara Eizaguirre

CAPÍTULO 8

Tratamientos modificadores de la enfermedad..... 103
Lorena Mariela Cabrera

CAPÍTULO 9

Factores pronósticos en esclerosis múltiple 125
Cecilia Pita, Gisela Zanga

CAPÍTULO 10

Tratamiento personalizado 131

Pablo A. López, Ricardo Alonso

CAPÍTULO 11

Screening infectológico e inmunizaciones 139

Gisela Zanga, Cecilia Pita

CAPÍTULO 12

Falla e inercia terapéutica 154

Darío R. Tavolini, Edgar Carnero Contentti

CAPÍTULO 13

Tratamiento de los brotes en esclerosis múltiple 163

Javier Hryb, Ricardo Alonso

CAPÍTULO 14

Tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple 170

Fátima Pagani Cassará, Javier Hryb

CAPÍTULO 15

Rehabilitación en esclerosis múltiple 189

Darío Tavolini, María Bárbara Eizaguirre

CAPÍTULO 16

Situaciones especiales 198

Carolina N. Mainella, Verónica A. Tkachuk

CAPÍTULO 17

Diagnósticos diferenciales de esclerosis múltiple 208

Edgar Carnero Contentti, Emiliano Ruíz Romagnoli

CAPÍTULO 1

Epidemiología y factores de riesgo

Matías E. Köhler

Médico, especialista en neurología. Sinapsis Centro Neurológico. Servicio de Neurología, Hospital Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa, Argentina

Epidemiología

La esclerosis múltiple (EM) es el trastorno autoinmune más frecuente del sistema nervioso central. En 2020, la cantidad estimada de personas con EM era de 2,8 millones (aproximadamente 36 x 100.000 habitantes) en todo el mundo, con tasas de prevalencia que varían ampliamente en diferentes regiones: en África, las tasas son inferiores a 5 x 100.000 habitantes, mientras que en el sudeste asiático son de 8 x 100.000 habitantes, en América de 80 x 100.000 habitantes y en Europa de 140 x 100.000 habitantes. Las tasas superan los 200 x 100.000 habitantes en determinadas poblaciones del norte de Europa.



Figura 1. Prevalencia mundial de esclerosis múltiple por cada 100.000 habitantes.

En Argentina, la prevalencia hallada en los pocos estudios realizados hasta el momento fue, en promedio, de 17 x 100.000 habitantes (rango de 12 a 80 x 100.000 habitantes), lo que se considera de riesgo moderado. Esta prevalencia fue menor que la registrada en países desarrollados, pero similar a la observada en países vecinos de Sudamérica. La incidencia sólo fue descrita en un estudio hospitalario de manera prospectiva, en el cual esta fue de 1,76 x 100.000 habitantes x año. El subtipo de EM más frecuentemente identificado fue la forma recurrente-remitente (57,5 % de los casos), con tasas similares a las observadas en otros países.

En los últimos años se ha registrado un aumento de la prevalencia de pacientes con EM en todo el mundo. Específicamente, entre 2013 y 2020 se incrementó un 50 % la prevalencia global de la enfermedad. Se supone que el diagnóstico temprano de la enfermedad y la supervivencia más prolongada de los pacientes han contribuido a esta tendencia.

A nivel mundial, el número de casos nuevos que surgen por año (tasa de incidencia global) es de aproximadamente 2,1 x 100.000 habitantes, con una variación geográfica que sigue patrones similares a los observados para la prevalencia. Se estima que cada 5 minutos se diagnostica un nuevo caso de EM.

La EM es más frecuente en mujeres que en hombres. La relación de la incidencia de la enfermedad entre mujeres y hombres aumentó de 1.4:1 a 2.3:1 entre 1955 y 2020, debido principalmente a un aumento en la incidencia de la EM en mujeres. En algunos países, la enfermedad llega a ser hasta 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La edad promedio de inicio de la enfermedad varía entre los 28 y los 31 años, y suele observarse unos años antes en las mujeres que en los hombres. Las primeras manifestaciones clínicas suelen producirse entre los 15 y los 45 años. Las formas recurrentes-remitentes tienen un inicio más temprano, entre los 25 y los 29 años, pudiéndose convertir en formas secundarias progresivas entre los 40 y los 49 años. La edad promedio de inicio de la enfermedad de las formas progresivas primarias es entre los 39 y los 41 años.

Después de los traumatismos, la EM es la causa más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes (población económicamente activa de la sociedad). Se estima que dos tercios de los pacientes no podrán continuar con su actividad laboral a los 10 años del diagnóstico de la enfermedad.

Los datos disponibles sugieren que los pacientes con EM tienen una esperanza de vida entre 5 y 10 años menor que la población general. La EM no es letal en sí misma (excepto en pacientes con lesiones en lugar vitales del tronco encefálico), sino que la muerte es el resultado de alguna discapacidad o comorbilidad. Los mayores contribuyentes a este aumento en la mortalidad son la sepsis, las infecciones pulmonares, las infecciones del tracto urinario y las aspiraciones, todas complicaciones frecuentes en pacientes postrados en cama.

Etiología y factores de riesgo

La EM es un trastorno autoinmune del sistema nervioso central con clínica muy variable y características patológicas que reflejan los diferentes mecanismos de lesión tisular: inflamación, desmielinización, degeneración axonal. Sin embargo, la causa de la enfermedad continúa siendo desconocida.

Según la teoría más ampliamente aceptada en la actualidad, la EM comienza como un trastorno inflamatorio inmunomediado por linfocitos autorreactivos, con posterior activación microglial y neurodegeneración crónica, que suele ser predominante en fases avanzadas y en las formas progresivas de la enfermedad.

Susceptibilidad genética

Existen más de 200 polimorfismos asociados con un aumento en el riesgo de desarrollar EM. Entre los más importantes se encuentran ciertos alelos clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), particularmente el *locus HLA-DRB1*. Se han encontrado asociaciones con muchos otros genes (*CD6*, *CLEC16A*, *IL2RA*, *IL7R*, *IRF8*, *TNFRSF1A*), aunque todos parecen tener un efecto más modesto en el desarrollo de la enfermedad que los del CMH.

En estudios gemelares, el riesgo de desarrollar EM en gemelos dicigotos es el mismo que para hermanos no gemelos (3 % a 5 %), pero en gemelos monocigotos el riesgo es mucho mayor, del 20 % al 39 %.

La frecuencia de EM familiar varía del 3 % al 23 % en los diferentes estudios. Un estudio poblacional realizado en Dinamarca (cuya tasa de EM esporádica es de las más altas del mundo, 0,3-0,5 % de la población total), que registró 8205 pacientes con EM, encontró que el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad aumenta hasta 7 veces cuando existen familiares de primer grado afectados.

Autoinmunidad

En relación con una posible base autoinmune en el desarrollo de la enfermedad, algunos estudios han observado que los pacientes con EM son un poco más propensos a presentar otros trastornos autoinmunes, especialmente psoriasis (7,7 %) y enfermedad tiroidea (6,4 %), pero también enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis y penfigoide.

Asimismo, las personas que tienen enfermedades autoinmunes son más propensas a desarrollar EM; se ha observado mayor riesgo de presentar la enfermedad en personas con diabetes tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal.

Infecciones virales

La literatura disponible hasta el momento respalda un posible estímulo infeccioso viral sobre el sistema inmunitario como desencadenante de la EM. Aunque muchos virus se han asociado con la EM, hasta el momento no se ha obtenido ningún tipo de evidencia específica que vincule directamente a un determinado virus con el desarrollo de la enfermedad.

Entre los virus más asociados destacan los de la familia de los herpesvirus, en especial el virus de Epstein-Barr (VEB), el responsable de producir mononucleosis infecciosa.

Un metaanálisis reciente de 14 estudios de casos y controles y de cohortes demostró mayor riesgo de desarrollar EM en personas que habían padecido mononucleosis infecciosa (riesgo relativo [RR] 2,3; IC del 95 %: 1,7-3,0). Un estudio prospectivo de casos y controles realizado en mujeres encontró elevaciones significativas en los títulos de anticuerpos anti-VEB antes del inicio de la EM, en particular anticuerpos contra el antígeno nuclear 2 del VEB (EBNA-2). Otro estudio de casos y controles encontró que los títulos más altos de anticuerpos contra el complejo EBNA y el antígeno de la cápside viral del VEB se asociaban con mayor riesgo de EM. Existe, además, evidencia contradictoria sobre la presencia de VEB en el tejido cerebral de pacientes con EM.

Una dificultad para demostrar un vínculo entre el VEB y la EM es que se pueden encontrar pruebas serológicas del VEB en el 83-90 % de los adultos del hemisferio occidental. Por otro lado, la seropositividad al VEB entre los pacientes adultos con EM es cercana al 100 %, significativamente más alta que la de los controles sanos. Además, los niños con EM tienen una probabilidad significativamente mayor que sus compañeros sanos de tener evidencia serológica de una infección previa por VEB, a una edad en la que la seropositividad al VEB es mucho menos común que en los adultos.

El virus de la varicela zóster (VVZ) también se ha relacionado con la EM en algunas investigaciones. Un estudio de casos y controles encontró partículas virales idénticas y ADN del VVZ en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con recaídas agudas de EM. No se observaron partículas virales en muestras de LCR de casos de EM en remisión o en muestras de sujetos de control, y el ADN del VVZ no se encontró en la mayoría de los pacientes en remisión. Estos hallazgos sugieren que el VVZ puede participar o activarse al mismo tiempo que las exacerbaciones de la EM. Sin embargo, requieren confirmación en estudios adicionales.

Se ha observado que la infección por citomegalovirus (CMV) está potencialmente asociada con la protección contra la EM, en 2 estudios de casos y controles: uno se centró en la EM de inicio pediátrico y el otro encontró que la asociación negativa era persistente en la EM de inicio en el adulto. No está claro si esta asociación es causal o espuria, ni se sabe con precisión cómo una infección de este tipo sería protectora.

Otra hipótesis propone que las infecciones tempranas pueden atenuar la respuesta que conduce a trastornos autoinmunes como la EM. En apoyo de esta teoría, un estudio

de casos y controles encontró que una mayor exposición a infecciones de los niños durante sus primeros 6 años de vida se asoció inversamente con el riesgo de desarrollar EM. La explicación propuesta fue que una mayor exposición durante la infancia conduce a mayor exposición o reexposición a infecciones en la vida temprana; esto, a su vez, confiere protección contra la autoinmunidad más adelante en la vida.

Factores geográficos

Como se comentó anteriormente, la incidencia y prevalencia de la EM varía geográficamente. Las áreas de alta frecuencia del mundo (prevalencia de 60 casos x 100.000 habitantes o más) incluyen toda Norteamérica y Europa (incluida la Rusia asiática), Nueva Zelanda y Australia. En muchas de estas áreas, la prevalencia es de más de 100 x 100.000 habitantes; la tasa más alta notificada (300 x 100.000 habitantes) se encuentra en las Islas Orkney (Orcadas). Cabe destacar que la confianza en estas estimaciones de prevalencia se ve limitada por el registro, el seguimiento y la notificación poco uniforme de los casos.

Existe una asociación bien documentada entre la latitud y la prevalencia de la EM. En muchos estudios se ha observado que la prevalencia de la enfermedad es mayor a medida que uno se aleja de la línea del Ecuador. Se cree, además, que las personas que migran de un área de alto a una de bajo riesgo después de la pubertad, llevan consigo su anterior alto riesgo, mientras que aquellas que migran durante la infancia parecen tener el riesgo asociado con la nueva área a la que migraron. Las diferencias latitudinales en la prevalencia se revisaron nuevamente en un metaanálisis de 2019, que concluyó que, efectivamente, están presentes y reflejan la epidemiología de la EM.

Se ha planteado que la variación geográfica en la prevalencia de la EM se explica, en parte, por las diferencias raciales; las poblaciones blancas, especialmente las de origen europeo, parecen ser las más susceptibles, mientras que las personas de origen asiático, africano o indioamericano parecen tener el riesgo más bajo, con otros grupos intermedios. Sin embargo, estudios posteriores en los Estados Unidos demostraron una mayor incidencia de EM en adultos y niños de la población afroamericana, lo que sugiere que esta susceptibilidad racial puede estar cambiando.

Luz solar y vitamina D

Una explicación propuesta para la posible asociación de la EM con la latitud es que la exposición a la luz solar puede ser protectora, ya sea por efecto de la radiación ultravioleta o de la vitamina D. Varios estudios han encontrado una relación inversa entre la exposición al sol/radiación ultravioleta y los niveles séricos de vitamina D y

el riesgo o la prevalencia de EM, mientras que otros han demostrado que estos factores están inversamente relacionados con la actividad de la enfermedad.

Los niveles de vitamina D también se han asociado inversamente con el riesgo de nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM) cerebral. En los pacientes con síndrome desmielinizante aislado, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (medidos en los primeros 12 meses) se asociaron inversamente durante los siguientes 4 años con el riesgo de conversión a EM clínicamente definida, con la presencia de nuevas lesiones cerebrales activas en la RM y con la progresión de la enfermedad. Algunos estudios demostraron que el riesgo de desarrollar EM se redujo significativamente para las mujeres que tomaban ≥ 400 UI/día de vitamina D (RR 0,59, IC del 95 %: 0,38-0,91).

Tabaquismo

Varios estudios importantes han sugerido una asociación entre el tabaquismo y la EM. El riesgo de desarrollar la enfermedad parece ser entre 2 y 3 veces mayor para los fumadores que para los que nunca fumaron. El tabaquismo también parece ser un factor de riesgo significativo para la progresión de la enfermedad. Algunos estudios demostraron que el uso de tabaco oral no inhalado (rapé) no se asoció con mayor riesgo de desarrollo de EM, pero se necesitan más datos para confirmarlo.

Obesidad

La obesidad en la infancia o adolescencia también parece ser un factor de riesgo para desarrollar EM, tal como sugieren varios estudios: en un metaanálisis reciente se observó que el riesgo de presentar EM se duplicaba en niños o adolescentes obesos, en comparación con individuos con un índice de masa corporal normal.

Microbioma intestinal

El 80 % de las células del sistema inmunitario residen en el tracto gastrointestinal y existe cierta evidencia de que el microbioma de los pacientes con EM difiere del de los controles sanos. Se necesitan más investigaciones para aclarar el papel de las bacterias intestinales y su relación con el sistema inmunitario en pacientes con EM.

Vacunas

Se ha planteado la hipótesis de que las vacunas sean un estímulo inmunológico desencadenante de la enfermedad. Hasta el momento, ningún estudio ha podido demostrar alguna asociación entre las vacunas y la EM.

Puntos de aprendizaje

- La EM es el trastorno autoinmune más frecuente del sistema nervioso central.
- Las tasas de prevalencia e incidencia varían ampliamente en diferentes regiones: Argentina se considera un país de riesgo moderado.
- En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de pacientes con EM en todo el mundo.
- La EM es entre 2 y 4 veces más frecuente en mujeres.
- La edad promedio de inicio de la enfermedad varía entre los 28 y los 31 años, y suele observarse unos años antes en las mujeres y en las formas recurrentes-remitentes.
- Después de los traumatismos, la EM es la causa más frecuente de discapacidad en adultos jóvenes.
- Los pacientes con EM tienen una esperanza de vida entre 5 y 10 años menor que la población general.
- Existen más de 200 polimorfismos asociados con aumento en el riesgo de desarrollar EM. Los más importantes están relacionados con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad: el más fuertemente asociado es el locus *HLA-DRB1*.
- Los pacientes con EM son un poco más propensos a presentar otros trastornos autoinmunes, y las personas que tienen enfermedades autoinmunes son más propensas a desarrollar EM.
- Un posible estímulo infeccioso viral sobre el sistema inmunitario podría ser el desencadenante de la EM: entre los más asociados destaca el virus de Epstein-Barr.
- La prevalencia e incidencia de la enfermedad es mayor a medida que uno se aleja de la línea del Ecuador.
- La exposición al sol o la radiación ultravioleta y los niveles séricos normales de vitamina D se asocian con menor prevalencia y actividad de la EM.
- El tabaquismo parece ser un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la enfermedad.
- La obesidad en la infancia o adolescencia también parece ser un factor de riesgo para desarrollar EM.

Referencias

Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler*. 2019;26(4):397-404.

Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, Calegaro D, Corona T, Flores J, Gracia F, Macias-Islas M, Correale J. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler*. 2012;19(7):844-54.

Jacobs B, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein–Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler*. 2020;26(11):1281-97.

Marrodan M, Alessandro L, Farez M, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(7):891-901.

Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie R, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, Van der Mei I, Wallin M, Helme A, Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.

Fisiopatogenia de la esclerosis múltiple

Berenice Silva

Médica neuróloga, doctora en farmacia y bioquímica, máster en neuroinmunología. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital J. M. Ramos Mejía. Facultad de Medicina, UBA. Laboratorio de Terapias Regenerativas y Protectoras del Sistema Nervioso, Fundación Instituto Leloir, IIBBA-CONICET. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, IMTIB-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

¿Cómo se desencadena la esclerosis múltiple?

Existen dos enfoques diferentes respecto al inicio de la esclerosis múltiple (EM): una teoría denominada *out-side in* o “de afuera hacia adentro”, y otra teoría del *inside-out* o “de adentro hacia afuera”.

Según la teoría del *out-side in*, la predisposición hereditaria, combinada con un factor ambiental desconocido, activaría células T autorreactivas en la sangre periférica, que se mantienen en estado latente entre los 10 y 20 años, al cabo de los cuales son reactivadas por un factor también desconocido que ejerce su acción mediante dos procesos:

- un mecanismo de mimetismo molecular entre compuestos de la mielina y los posibles agentes infecciosos,
- o por una estimulación a través de superantígenos virales y bacterianos.

Una vez reactivadas estas células T autorreactivas, atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) para ingresar al sistema nervioso central (SNC). El mecanismo por el cual los linfocitos T sistémicos penetran en el SNC no se conoce por completo, si bien se postula que las citoquinas proinflamatorias interleuquina (IL)-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interferón (IFN)- γ aumentarían la expresión de las moléculas de adhesión endotelial de la BHE, permitiendo así su ingreso. Una vez en el SNC, los linfocitos T activados se enfrentan a

una célula presentadora de antígenos (CPA) que exprese en su superficie el antígeno causal de la EM, en el contexto de una molécula del CMH clase II y de moléculas coestimuladoras.

Se desconoce el antígeno o los antígenos capaces de desencadenar la respuesta autoinmunitaria. Además, el antígeno o los antígenos que inicien sobre la enfermedad pueden no ser los mismos que la perpetúen (fenómeno de “amplificación epitópica”).

Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de célula T, antígeno y antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II de la CPA), las células T CD4 colaboradoras de tipo Th1 producen citoquinas proinflamatorias (entre ellas, INF- γ , TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-6) y quimioquinas que favorecen la proliferación clonal de células T, inducen el reclutamiento de otras células inmunitarias como monocitos, células T CD8, células B y mastocitos, y activan a los macrófagos/microglía y astrocitos, con lo que se pone en marcha la inflamación, que provoca desmielinización. A su vez, los linfocitos Th17 que secretan IL-17, también son capaces de movilizar macrófagos-microglía, lo que contribuye al ataque inmunitario.

Las citoquinas involucradas en este proceso pueden inducir tanto un daño directo de la vaina de mielina, como indirecto, promoviendo la desmielinización por acción celular, y activar macrófagos, astrocitos y microglía, que expresan TNF- α en las lesiones activas. Por su parte, los linfocitos B, las células T CD8 y los mastocitos pueden mediar también el ataque de la mielina. El daño de la vaina de mielina genera enlentecimiento de la velocidad de conducción y, cuando es importante, un bloqueo de la conducción del impulso nervioso.

En la teoría del *inside-out* el proceso patológico de la EM podría generarse en el SNC, para luego pasar a la sangre periférica. Un proceso de daño de los oligodendrocitos en el SNC, de causa desconocida, desencadenaría en forma secundaria una inflamación circundante, lo que provocaría una apertura de la BHE y el pasaje de los componentes inflamatorios a la sangre periférica.

En definitiva, cualquiera de estos dos enfoques generaría los tres fenómenos anatómopatológicos característicos de la EM: inflamación, desmielinización y neurodegeneración (Figura 1).

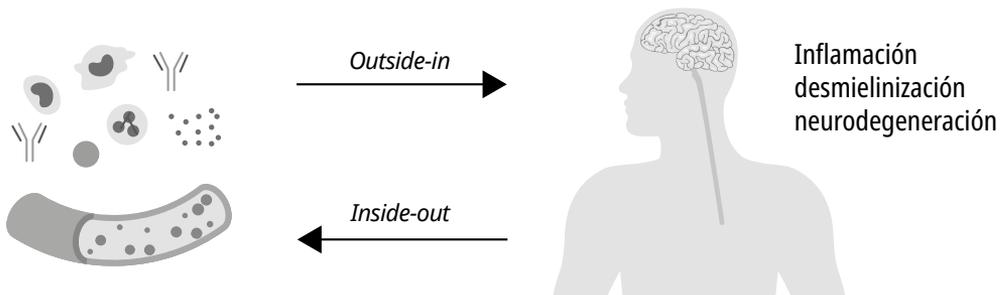


Figura 1. Enfoques fisiopatológicos. Existen dos enfoques diferentes respecto al inicio de la EM: la teoría denominada *out-side in* o “de afuera hacia adentro”, que plantea que la EM se inicia en la sangre periférica para luego pasar al SNC, y la del *inside-out* o “de adentro hacia afuera”, que propone un inicio de la afección en el SNC que, posteriormente, se trasladaría a la sangre periférica.

¿Qué componentes del sistema inmunitario intervienen en la fisiopatología de la EM?

En la fisiopatología de la EM intervienen componentes tanto del sistema inmunitario adaptativo como del sistema inmunitario innato.

Sistema inmunitario adaptativo

Durante muchos años, la EM fue considerada como una enfermedad exclusiva de las células T. Sin embargo, en los últimos años, se han hallado múltiples funciones de las células B, lo cual llevó a la aprobación de tratamientos modificadores de la enfermedad que tienen como blanco este tipo celular. Entre estas funciones se encuentran la producción de anticuerpos y citoquinas proinflamatorias y la formación de folículos en las meninges. Además, las células B son consideradas CPA y reservorio del virus Epstein-Barr.

Sistema inmunitario innato

El sistema inmunitario innato juega un papel fundamental en la patogenia de la EM, especialmente en las formas progresivas de la enfermedad. En particular, dos tipos celulares: la microglía y los astrocitos.

La microglía interviene en múltiples procesos: en la iniciación de la respuesta inflamatoria aguda en el SNC, en la eliminación del tejido dañado para contribuir a la remielinización, y en la generación de la neurodegeneración asociada con la fase progresiva de la enfermedad. Para ello, genera daño tisular desencadenando vías neurotóxicas, con la consecuente producción de citoquinas proinflamatorias, especies reactivas del oxígeno y enzimas proteolíticas. El mecanismo puede ser directo, sobre proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, o a través de la alteración de la función mitocondrial, provocando déficits energéticos en las células. La modulación de la activación microglial con fines terapéuticos ha comenzado a ser considerada de gran relevancia en los últimos años, con el objetivo de suprimir sus efectos nocivos, preservando sus funciones de neuroprotección y remielinización.

Los astrocitos también intervienen en el daño tisular mediante su participación en varios mecanismos: (a) como parte de la inmunidad innata, (b) como fuente de factores citotóxicos, (c) inhibiendo la remielinización y la regeneración axonal al formar una cicatriz glial, y (d) al intervenir en la disfunción mitocondrial axonal.

Formas clínicas y su relación con la inflamación y la neurodegeneración

Como se mencionó anteriormente, la EM se caracteriza por la conjunción de tres procesos anatomopatológicos en el SNC: inflamación, desmielinización y neurodegeneración.

En su forma más frecuente, la EM con recaídas y remisiones (EMRR), la inflamación predomina por sobre la neurodegeneración. Se produce un proceso inflamatorio agudo, en el cual la inmunidad adaptativa juega un papel crucial en su inicio y mantenimiento.

Por el contrario, las formas progresivas de la EM (EM primaria progresiva [EMPP] y EM secundaria progresiva [EMSP]) se caracterizan por el predominio de procesos neurodegenerativos por sobre los inflamatorios, y dentro de estos, la inflamación crónica muestra un rol muy importante, que permite que el daño inicial se perpetúe en el tiempo. En esta fase, la génesis y el mantenimiento de la inflamación crónica está dominada por los astrocitos y la microglía, que serán los principales causantes de la neurodegeneración.

La neurodegeneración es la característica anatomopatológica que determina la discapacidad neurológica irreversible en los pacientes (Figura 2). Se observa en el tejido cerebral post *mortem* como áreas difusas en las que coexisten daño axonal (frecuentemente observado en forma de “collar de cuentas”, por la tinción inmunohistoquímica de la proteína precursora de amiloide) y pérdida neuronal. En la sustancia blanca, estos hallazgos se asocian con un infiltrado inflamatorio circundante, conformado fundamentalmente por células T y B. En cambio, en la sustancia gris, esta pérdida neuronal se observa asociada con una extensa activación de la microglía y astroglia, con poca presencia de la inmunidad adaptativa.

Años de evolución de la EM

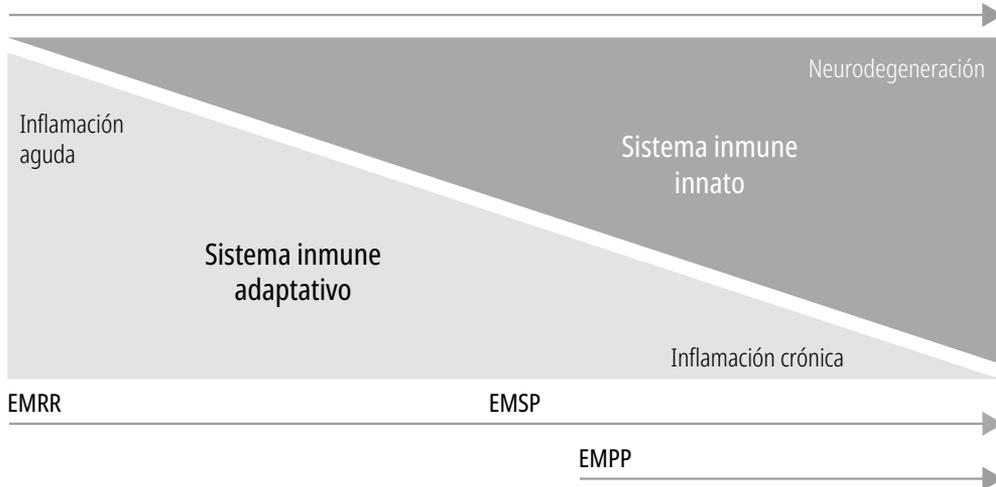


Figura 2. Formas clínicas y su relación con la inflamación y la neurodegeneración.

En los primeros años de evolución de la enfermedad, cuando la EM se presenta en su forma clínica EMRR, predomina la inflamación por sobre la neurodegeneración. A medida que transcurren los años desde la aparición de la EM, la neurodegeneración comienza a predominar por sobre la inflamación, y los pacientes con EMRR pueden evolucionar a la forma EMSP. Paralelamente, existen pacientes que debutan su enfermedad con gran neurodegeneración; son las formas primarias progresivas. La neurodegeneración determina la discapacidad neurológica irreversible que el paciente presenta.

La lesión axonal puede ser dependiente o independiente del proceso inflamatorio, ya que se ha observado daño axonal en zonas donde no ha ocurrido inflamación y desmielinización. Existe un daño axonal agudo que aparece en etapas tempranas de la enfermedad, secundario a la desmielinización inflamatoria, en relación con la intensidad del proceso inflamatorio. La acción directa de citoquinas, enzimas proteolíticas y radicales libres producidos por células gliales e inmunitarias, además de la una probable respuesta inmune específica contra el axón mediada por anticuerpos o células T CD8+, son algunas de las hipótesis de daño axonal inflamatorio. En la lesión axonal podrían, además, estar involucrados mecanismos patogénicos diferentes, como la pérdida de los factores tróficos producidos por la vaina de mielina y la excitotoxicidad mediada por glutamato.

Nuevos conceptos: afección cortical y meníngea

Afección cortical

Tradicionalmente, la EM era considerada una enfermedad exclusiva de la sustancia blanca. Sin embargo, recientemente se han descrito lesiones desmielinizantes focales en la corteza cerebral, fundamentalmente en pacientes con formas progresivas. La presencia de estas lesiones muestra una gran correlación con el desarrollo de deterioro cognitivo y discapacidad física, con lo que adquiere suma relevancia desde el punto de vista clínico.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracterizan por un predominio de la neurodegeneración por sobre la inflamación, con gran cantidad de microglía activada. Se clasifican en tres tipos según su localización en la corteza cerebral: tipo I o leucocorticales, localizadas en el límite entre sustancia blanca subcortical y corteza cerebral; tipo II o intracorticales, localizadas en la profundidad de la corteza cerebral; y tipo III o subpiales, en íntimo contacto con la piamadre que tapiza la corteza, y este último subtipo es el más frecuente (Figura 3).

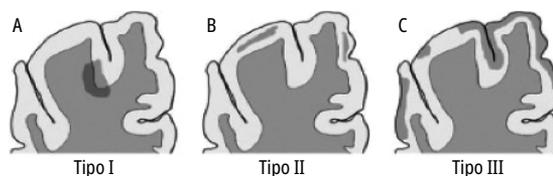


Figura 3. Clasificación de las placas desmielinizantes corticales. **A)** Tipo I: leucocorticales. **B)** Tipo II: intracorticales. **C)** Tipo III: subpiales. Modificado de Dutta and Trapp. *Neurology* 2007;68 (Suppl 3):S22-S31.

En la actualidad, se desconoce el mecanismo que genera estas lesiones corticales. Se han postulado dos posibilidades:

- a. la existencia de una neurodegeneración retrógrada o anterógrada que inicia en la sustancia blanca adyacente a la corteza y se extiende hacia ella;
- b. la inflamación meníngea sería la responsable de generar las lesiones corticales, mediante la producción de diversos factores que difunden desde la piamadre hacia la corteza.

Cabe destacar que estas placas corticales son específicas de la EM y no se encuentran en otra enfermedad del SNC.

Afección meníngea

La inflamación meníngea se ha asociado con la afección cortical, fundamentalmente en pacientes con formas progresivas de la enfermedad. Esta asociación podría ser la responsable de iniciar o perpetuar el daño cortical, como se mencionó anteriormente. El compromiso meníngeo puede presentarse de dos maneras:

- a. en forma de inflamación meníngea difusa;
- b. en forma de inflamación meníngea focal. Estas áreas están compuestas por las *follicle-like structures* –o estructuras semejantes a folículos linfoides–, que contienen células dendríticas foliculares, células T y B. Estos agregados son sitios de reactivación de células B y producción de anticuerpos y factores solubles que difunden hacia la corteza cerebral.

La afección meníngea también se asocia con peor pronóstico clínico ya que, al afectar a la corteza cerebral, contribuye a la aceleración del curso clínico de la enfermedad. Recientemente, se demostró la existencia de un perfil de biomarcadores inflamatorios intratecales específico, compuesto por moléculas relacionadas con la actividad de las células B, tales como BAFF, APRIL y LIGHT, que se correlaciona fuertemente con la presencia de patología cortical y meníngea y, en consecuencia, con peor pronóstico. En trabajos prospectivos y retrospectivos que incluyeron pacientes con EMRR, la presencia de estos marcadores se asoció con mayor progresión de la discapacidad –medida por la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)–, presencia de recaídas y nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM).

En resumen, el análisis detallado del líquido cefalorraquídeo (LCR) podría contribuir a determinar un pronóstico más agresivo de la EM y, de esta forma, la elección de un tratamiento personalizado.

Cabe destacar que el compromiso meníngeo no es específico de la EM, ya que se ha encontrado en otras enfermedades inflamatorias del SNC.

En la Figura 4 se resumen y esquematizan los mecanismos fisiopatológicos de la EM.

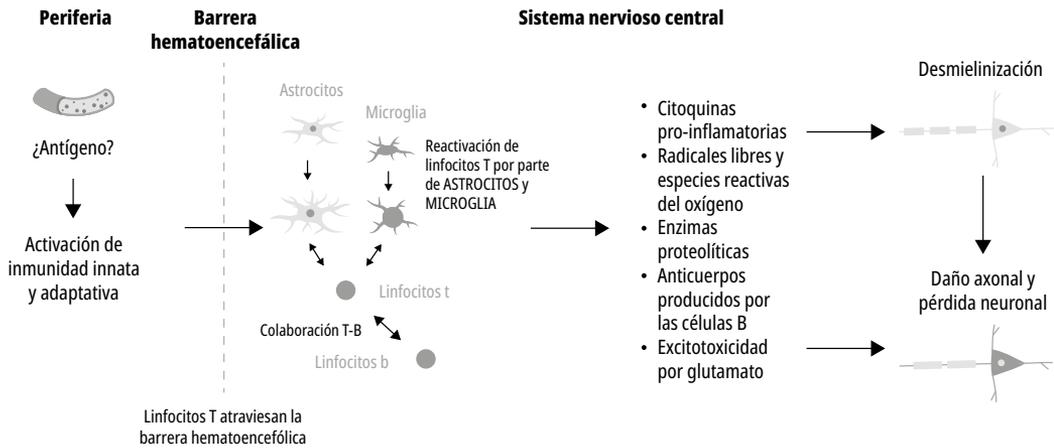


Figura 4. Esquema de la fisiopatología de la EM

Puntos de aprendizaje

- Se desconoce con exactitud la fisiopatología de la EM.
- Existen dos hipótesis respecto a su origen. Según el *outside-in*, primero se activa el sistema inmunitario en la sangre periférica y luego este proceso pasa al SNC. Por el contrario, según el *inside-out*, los procesos se originan en el SNC y luego pasan a la sangre periférica.
- En la fisiopatología de la EM intervienen tanto la inmunidad adaptativa, fundamentalmente en etapas tempranas, como la inmunidad innata, principalmente en etapas tardías de la enfermedad.
- Desde el punto de vista anatomopatológico, la EM se caracteriza por mostrar desmielinización, inflamación y neurodegeneración en el SNC. En etapas tempranas existe un predominio de la inflamación, y en las tardías, la neurodegeneración.
- Dos hallazgos recientes son la presencia de placas desmielinizantes corticales, asociadas con inflamación meníngea. Presentan una gran relevancia clínica ya que se vinculan con peor pronóstico y son más frecuentes de observar en las formas progresivas.

Referencias

Absinta M, Lassmann H, Trapp B. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020 Jun;33(3):277-85.

Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14:183-93.

Rahmanzadeh R, Bruck W, Minagar A, Sahraian M. Multiple sclerosis pathogenesis: missing pieces of an old puzzle. *Rev Neurosci*. 2018;30(1):67-83.

Silva B, Ferrari C. Cortical and meningeal pathology in progressive multiple sclerosis: a new therapeutic target? *Rev Neurosci*. 2018;30(3):221-32.

CAPÍTULO 3

Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple

Pablo A. López

Médico neurólogo, MsC. Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Santiago Tizio

Médico neurólogo, MsC. Hospital Español de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Caso clínico

Paciente de 32 años que consulta por hipoestesia, parestesias y torpeza del miembro superior izquierdo, de instalación progresiva durante siete días. Refiere haber presentado cuadro de hipoestesia facial izquierda de un mes de duración el año anterior y, cuatro años antes, sufrió un episodio de disminución de agudeza visual con dolor ocular derecho que resolvió sin tratamiento. El examen físico identificó palidez de papila derecha y defecto pupilar aferente ipsilateral, debilidad leve proximal y distal en miembro superior izquierdo, con dificultad para movimientos finos, hipoestesia táctil e hipopalestesia. Reflejos osteotendinosos vivos en 4 miembros.

Introducción

Los pacientes con esclerosis múltiple (EM) pueden presentar síndromes neurológicos que, a nivel espacial, son clínicamente monofocales (una única lesión puede explicar los signos y síntomas) o multifocales (los síntomas y signos pueden ser explicados

únicamente por al menos dos lesiones en diferentes regiones del sistema nervioso central [SNC]). A nivel temporal, estos pueden ser multifásicos (diferentes recaídas), progresivos o ambos. Estas diferentes formas de presentación contribuyen a su carácter variable e impredecible. Sin embargo, algunos signos y síntomas neurológicos se observan más comúnmente debido a la localización preferente de las lesiones en ciertas áreas del SNC. Los síndromes más frecuentes de presentación inicial en el proceso de diagnóstico incluyen aquellos que afectan el nervio óptico, el tronco encefálico y la médula espinal. Por otro lado, hay manifestaciones que son infrecuentes, como las resultantes de afección de los hemisferios cerebrales, y que obligan a considerar diagnósticos alternativos.

Manifestaciones clínicas iniciales frecuentes de la enfermedad

Neuritis óptica

La neuritis óptica (NO) Constituye la primera manifestación clínica de EM en un 20 % de los pacientes. Se caracteriza por disminución de la agudeza visual monocular progresiva durante días, acompañada de dolor periorbitario, que empeora con los movimientos oculares en el 90 % de los casos, discromatopsia, sobre todo para el color rojo, y defecto pupilar aferente relativo en el ojo afectado. El campo visual suele estar alterado, con un defecto difuso en los 30° centrales. Dos tercios de los casos presentan NO retrobulbar, con aspecto normal del disco óptico en el fondo de ojo. Cuando existe papilitis (tercio restante), no se observan hemorragias ni exudados retinianos.

Típicamente, la mejoría de la NO comienza en el plazo de un mes y la recuperación de la agudeza visual se logra, en mayor o menor medida, luego de 2 a 6 meses en el 90 % de los casos. El pronóstico es generalmente favorable, aunque algunos pacientes presentan problemas visuales crónicos tras la recuperación. La recurrencia de la NO en el mismo nervio o el contralateral es relativamente común en la EM. Por el contrario, el compromiso bilateral simultáneo o en sucesión rápida es infrecuente y obliga a descartar diagnósticos alternativos, como enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica (Tabla 1).

Tabla 1. Síntomas compatibles con brotes - compromiso del nervio óptico.

Típico	Menos común	Atípico (no esperado)
<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica unilateral • Dolor con el movimiento ocular • Visión borrosa parcial y principalmente central • Papila normal o con edema leve 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuritis óptica bilateral simultánea • Sin dolor • Sin percepción de luz • Edema de papila moderado o severo sin hemorragia • Uveítis (leve, posterior) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica progresiva • Dolor orbitario severo y continuo • Pérdida de la visión persistente y completa • Neuroretinitis (edema de papila con estrella macular) • Uveítis (severa, anterior)

Síndromes por lesión del tronco del encéfalo

Representan la primera manifestación de EM en hasta un 20 % de los pacientes. Los síntomas más frecuentes incluyen diplopía, oscilopsias, inestabilidad postural y de la marcha, vértigo, disartria y disestesias o parestesias faciales.

En el examen físico se pueden observar trastornos oculomotores debidos a oftalmología intranuclear por lesión del fascículo longitudinal medial o, en forma infrecuente, lesiones aisladas de pares oculomotores. La hipoestesia hemifacial es un hallazgo común. Menos frecuentemente puede observarse paresia facial unilateral. El vértigo es un síntoma frecuente y pueden observarse alteraciones en las maniobras que evalúan la función vestibular. La hipoacusia completa es poco común, pero no tanto la dificultad para discriminar ciertos sonidos o la presencia de acúfenos. El compromiso de pares craneanos bajos es de tipo supranuclear y más característico de fases avanzadas de la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2. Síntomas compatibles con brotes - compromiso de tronco del encéfalo.

Típico	Menos común	Atípico (no esperado)
<ul style="list-style-type: none"> Oftalmoplejía internuclear bilateral Ataxia y nistagmo multidireccional Parálisis del VI nervio craneal Adormecimiento facial 	<ul style="list-style-type: none"> Oftalmoplejía internuclear unilateral Parálisis facial, mioquimia facial Sordera Síndrome de uno y medio Neuralgia trigeminal 	<ul style="list-style-type: none"> Oftalmoplejía externa completa, parálisis de la mirada vertical Síndrome de territorio vascular (p. ej., bulbar lateral) Hipo incoercible, vómitos síndrome del área postrema Parálisis del III nervio craneal Neuropatía trigeminal sensitiva progresiva

Mielitis aguda

Aproximadamente un 40 % de los pacientes con EM presentan mielitis aguda como manifestación inicial.

De manera característica, las lesiones medulares suelen ser pequeñas, comprometer menos del 50 % del área en el corte axial, localizarse en la periferia de la médula –especialmente en cordones posteriores y en región lateral– y extenderse no más de dos segmentos vertebrales contiguos en sentido longitudinal. Por esta razón, los pacientes presentan

síndromes medulares parciales o incompletos que suelen causar manifestaciones asimétricas. Las lesiones son de localización cervical o dorsal en el 95 % de los casos.

La instalación del cuadro clínico es progresiva en horas o días y combina trastornos sensitivos y motores, con o sin disfunción esfinteriana asociada. Los síntomas sensitivos suelen ser más prominentes que los motores. La sensibilidad profunda está comúnmente más afectada que la superficial. Puede observarse fenómeno de Lhermitte en casos de lesiones cervicales (Tabla 3).

Tabla 3. Síntomas compatibles con brotes - compromiso medular.

Típico	Menos común	Atípico (no esperado)
<ul style="list-style-type: none"> • Mielopatía parcial • Signo de Lhermitte • Mano desaferentada, adormecimiento • Urgencia urinaria, incontinencia, disfunción eréctil • Paraplejía espástica asimétrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielitis transversa completa • Radiculopatía • Pérdida segmentaria de sensibilidad termoalgésica • Síndrome de Brown-Sequard parcial (respeta columna posterior) • Incontinencia fecal • Paraplejía espástica progresiva simétrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión en territorio de la arteria espinal anterior (respeta columna posterior) • Síndrome de cola de caballo • Nivel sensitivo nítido para todas las modalidades y dolor espinal localizado • Síndrome de Brown-Sequard completo • Retención urinaria aguda • Ataxia sensitiva progresiva (columnas posteriores)

Comentario

En el caso clínico presentado en este capítulo, se describe una paciente que, en diferentes momentos de la evolución de la EM, presenta tres recaídas clínicas, cada una de las cuales ilustra uno de los síndromes típicos de inicio. Los síntomas que motivan la consulta son compatibles con mielitis parcial a nivel cervical, con síntomas sensitivos y motores y torpeza por desaferentación. La anamnesis pone en evidencia dos recaídas previas: una compatible con síndrome de tronco, caracterizado por hipoestesia facial, y otra con NO como manifestación inicial de la enfermedad. Es importante reconocer estas manifestaciones típicas de recaídas de la EM para aumentar la precisión diagnóstica.

Puntos de aprendizaje de manifestaciones clínicas iniciales

- Los síndromes más frecuentes de presentación inicial en el proceso de diagnóstico de la EM incluyen aquellos que afectan al nervio óptico, el tronco encefálico y la médula espinal.
- Los pacientes con compromiso del nervio óptico presentan disminución de la agudeza visual monocular, dolor periorbitario –que empeora con los movimientos oculares en el 90 % de los casos–, discromatopsia y defecto pupilar aferente relativo en el ojo afectado.
- En la afección del tronco encefálico los síntomas más frecuentemente encontrados incluyen diplopía, oscilopsias, inestabilidad postural y de la marcha, vértigo, disartria y disestesias o parestesias faciales.
- En los casos de mielitis, las lesiones medulares suelen ser pequeñas, comprometer menos del 50 % del área en el corte axial, localizarse en la periferia de la médula, especialmente en cordones posteriores y en región lateral, y extenderse no más de dos segmentos vertebrales contiguos en sentido longitudinal.

Manifestaciones clínicas en fase establecida de la enfermedad

La fatiga es el síntoma más comúnmente reportado durante el curso de la enfermedad. Hasta un 90 % de los pacientes pueden verse afectados por este síntoma y, en algunos casos, puede ser la principal causa de discapacidad.

La fatiga mental o cognitiva se describe como una intensa sensación de falta o pérdida de energía durante el día, percibida por el paciente o su cuidador, y que limita su capacidad para llevar adelante la actividad diaria. Debe diferenciarse de la fatiga física, o fatigabilidad, caracterizada por debilidad muscular actividad-dependiente.

La fisiopatología de la fatiga no se encuentra del todo determinada, aunque existen numerosos estudios que demuestran un origen central con alteración de circuitos córtico-subcorticales que involucran conexiones entre ganglios de la base, el tálamo y la corteza.

La fatiga puede ser un fenómeno transitorio relacionado con brotes, fármacos, infecciones y otros procesos intercurrentes como el calor, o bien constituir un síntoma persistente sin relación con otros factores o desencadenantes claros. Los pacientes que experimentan fatiga en forma crónica pueden presentar fatiga en reposo o ante la actividad, y muchas veces describen un ritmo circadiano con empeoramiento o profundización de la fatiga a partir del mediodía.

Asimismo, resulta importante diferenciar la fatiga que ocurre como consecuencia de trastornos del sueño, cognitivos, motores o psiquiátricos como depresión, de la fa-

tiga primaria (independiente de estos últimos) y la somnolencia, entendiéndose esto último como la propensión a quedarse dormido, y que pueden sobrevenir también como trastornos del sueño como síndrome de apnea del sueño, movimientos periódicos de las piernas o síndrome de piernas inquietas (cuatro veces más frecuente en pacientes con EM que en la población general).

Existen cuestionarios autorreportados, como la *Fatigue Severity Scale* (FSS) y la *Modified Fatigue Impact Scale* (MIFS), orientados a valorar la severidad de la fatiga, aunque muchas veces resulta dificultoso debido a la subjetividad y al solapamiento con depresión y cansancio debido a trastornos del sueño.

Trastornos sensitivos

Los trastornos sensitivos son fenómenos tempranos y ocurren en la mayoría de los pacientes con EM durante la evolución de la enfermedad. Frecuentemente se describen como sensaciones de adormecimiento o entumecimiento, hormigueos, pinchazos, falta de sensibilidad, hinchazón o tirantez localizada en miembros o tronco. El dolor no es frecuente, aunque puede ocurrir ante la afectación del sitio de emergencia del nervio trigémino o de raíces a nivel medular.

Estos síntomas reflejan la alteración de haces espino-talámicos o, muy frecuentemente, de aquellos que componen los cordones posteriores/lemnisco medial.

Lo más común es encontrar alteración en la sensibilidad profunda, demostrándose con frecuencia disminución de la palestesia y cinestesia, que generalmente compromete con mayor gravedad los miembros inferiores. La sensibilidad superficial puede afectarse de manera muy variable y comprometer miembros, cara y tronco, con una distribución en banda o a nivel sensitivo medular.

Trastornos motores

Los trastornos motores ponen de manifiesto lesiones en la vía piramidal, y pueden observarse en forma de monoparesia (sobre todo crural), hemiparesia, cuadriparesia o paraparesia (una de las formas más frecuentes de presentación), según la localización de la lesión, y con distintos grados de gravedad, que puede variar desde cuadros de torpeza motora con compromiso exclusivo de los movimientos finos, hasta plejía.

De manera característica se observan signos de liberación piramidal, como aumento del tono muscular, enlentecimiento de los procesos de contracción y relajación, hiperreflexia, signo de Babinski y clonus. La espasticidad es un fenómeno que se desarrolla con el tiempo y será descrito más adelante.

En los casos de afectación medular no son infrecuentes los espasmos y calambres, los cuales pueden resultar invalidantes.

Espasticidad

La espasticidad es uno de los síntomas más incapacitantes y difíciles de tratar en pacientes con EM. Ocurre en aproximadamente un 60-84 % de los pacientes con EM y causa discapacidad, pérdida de autovalidez y, en consecuencia, aislamiento social, depresión, enfermedad cardiovascular, alteraciones musculoesqueléticas y, en última instancia, formación de escaras, trombosis, infecciones y muerte.

Es un trastorno motor caracterizado por un incremento anormal, velocidad-dependiente, del tono muscular que ocurre como consecuencia de la alteración de vías motoras inhibitorias descendentes (haz córtico-espinal, retículo espinal medial, vestíbulo-espinal y retículo espinal dorsal) que, en el caso de la EM, se produce por mecanismos de desmielinización y degeneración axonal con la consecuente reorganización de centros medulares y liberación y exacerbación del reflejo miotático.

Los síntomas de la espasticidad incluyen movimientos involuntarios, espasmos, clonus, sacudidas mioclónicas, dolor o incomodidad, pérdida de funcionalidad, trastornos del sueño, problemas con la higiene y el autocuidado, aparición de posturas anormales, contracturas, deformidades articulares y óseas, y decremento de la calidad de vida.

En pacientes con EM, la espasticidad puede fluctuar durante el día y como consecuencia de diferentes factores, como el calor, la fatiga y la actividad. Asimismo, puede empeorar progresivamente por mecanismos de reorganización de circuitos, incremento del volumen lesional o mecanismos degenerativos.

Debido a la amplia constelación de síntomas, la espasticidad resulta difícil de medir. Existen diferentes escalas de medición que incluyen el examen neurológico habitual con valoración del tono, los reflejos de estiramiento, la presencia del signo de Babinski y la marcha, y escalas como la de Ashworth, Ashworth modificada, Tardieu, Tardieu modificada y el test del péndulo. Por último, las mediciones a través de las *Patient-reported outcome measures* (PROM), destinadas a capturar la perspectiva del paciente, han cobrado gran relevancia en el último tiempo y han resultado exitosas en el desarrollo de diferentes tratamientos.

Trastornos visuales y oculomotores

Los trastornos oculomotores son frecuentes en la EM. Sobrevienen a alteraciones en vías localizadas, sobre todo a nivel de tronco y cerebelo. La diplopía y la oscilopsia son los síntomas más frecuentes y característicos. La diplopía puede ocurrir como consecuencia de trastornos aislados de pares craneanos, más frecuentemente del VI par, o de vías que contribuyen al control de la mirada, como el fascículo longitudinal medial. La oftalmoplejía internuclear se caracteriza por déficit de aducción del ojo homolateral a la lesión, convergencia normal y nistagmo del ojo abductor, contralateral a la lesión, sin ptosis o anisocoria. Cuando es bilateral, es una situación que, en un paciente joven, debe despertar la sospecha de EM como primer diagnóstico diferencial. Otros síndromes visuales

producidos por lesiones en el tronco del encéfalo son el síndrome del uno y medio y la parálisis de la mirada lateral.

La oscilopsia es otro síntoma referido por los pacientes con EM que presentan lesiones a nivel de vías cerebelosas o del sistema vestibular. Al examen físico pueden observarse nistagmo, intrusiones sacádicas durante el seguimiento, ondas cuadradas, *flutter* ocular y opsoclonus.

Trastornos cerebelosos, del equilibrio y de la marcha

Los trastornos oculomotores son frecuentes en la EM. Sobrevienen a alteraciones en vías La afectación del sistema cerebeloso no es infrecuente en la EM. Los pacientes pueden presentar incoordinación apendicular con temblor cinético, disimetría y descomposición del movimiento axial, con inestabilidad y aumento de la base de sustentación, así como oscilopsia y disartria con palabra lenta y escándida. La presencia de manifestaciones oculares, como nistagmo vesical puro o postural, intrusiones sacádicas y disimetría sacádica, sugieren la existencia de lesiones cerebelosas. La ataxia, tanto apendicular como axial, puede ocurrir como resultado de la afectación combinada del sistema cerebeloso y las vías sensitivas propioceptivas y piramidal, y resulta, en ocasiones, un factor altamente incapacitante que compromete la habilidad manual y la marcha al punto de impedir la.

La alteración de la marcha se encuentra dentro de los trastornos más frecuentes en la EM. Esta guarda relación con diferentes factores como debilidad, espasticidad, ataxia cerebelosa o sensorial y fatiga. El trastorno de la marcha en la EM se caracteriza por disminución de la velocidad de la marcha, reducción de la resistencia al caminar, acortamiento del largo del paso, disminución de la cadencia y la movilidad de las articulaciones, así como un incremento en el costo metabólico al caminar. El análisis, por medio de mediciones estandarizadas (T25-FW, prueba de caminata de 6 minutos, *Functional Gait Assessment* [Evaluación Funcional de la Marcha], análisis tridimensional de la marcha), puede ayudar a definir el problema subyacente a la disfunción de la marcha para direccionar de manera eficaz el tratamiento.

Trastornos esfinterianos y sexuales

La mayoría de los pacientes con EM sufre trastornos del tracto urinario inferior. Estos constituyen una de las afecciones más invalidantes y socialmente debilitantes, aunque muchas veces resultan ignorados o infravalorados, a pesar de ser una importante fuente de morbilidad, de incremento del gasto sanitario y de deterioro de la calidad de vida.

La presencia de trastornos del tracto urinario inferior en la EM puede ocurrir a partir de la acción directa de la enfermedad (por afectación de vías autonómicas a nivel encefálico o de la médula espinal) o indirecta, sobre todo como consecuencia de trastornos que comprometen la movilidad del paciente, y guarda relación con el grado de discapacidad.

Un número significativo de pacientes con EM informa síntomas urinarios al momento del diagnóstico, y del 75 % al 90 % de los pacientes con EM presentan problemas urinarios en algún momento de la enfermedad.

Las complicaciones (infecciones, obstrucción) del tracto urinario inferior son más frecuentes en pacientes con EM y son capaces de producir un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad. El 25 % de los pacientes con EM presentan infecciones urinarias.

Los trastornos de la función del tracto urinario inferior en la EM pueden responder a problemas de almacenamiento, del vaciado (retención) o ambos.

El diagnóstico de estos trastornos puede realizarse por medio de una ecografía vesical y de las vías urinarias, con la que podrá valorarse la presencia y el volumen del residuo posmiccional o la dilatación de la vía urinaria superior. En pacientes con disfunción grave o empeoramiento progresivo a pesar de la instauración de un tratamiento, puede ser necesaria la realización de un estudio urodinámico.

La constipación es el síntoma más frecuente de afectación intestinal. Algunos pacientes pueden presentar urgencia o incontinencia fecal, y aunque son cuadros poco frecuentes, son los que más angustian y alteran la calidad de vida del paciente. La disfunción intestinal ocurre independientemente de los trastornos vesicales, la edad, el sexo, el grado de discapacidad o la duración de la enfermedad.

La disfunción sexual en pacientes con EM es tan frecuente como subreportada. La mayoría de los pacientes encuentran dificultades para plantear de manera espontánea estos problemas, por lo que resulta esencial realizar un interrogatorio dirigido. Los síntomas de disfunción sexual son causa de morbilidad psicosocial importante, con impacto significativo sobre la autoestima, la autoconfianza y el desarrollo de relaciones íntimas debido a la dificultad para llevar adelante una actividad sexual satisfactoria, por falta de excitación sexual y temor a incorporar nuevas prácticas o una nueva pareja.

Los síntomas de disfunción sexual pueden catalogarse como trastornos primarios, como consecuencia de disfunción neurológica (falta de excitación, falta de sensibilidad, disminución de lubricación, disfunción eréctil, anorgasmia); secundarios a otros síntomas de EM, como fatiga, espasticidad y trastornos urinarios, y terciarios, cuando sobrevienen a sentimientos o actitudes que se desprenden de síntomas de la enfermedad, como inseguridad o vergüenza, o por no considerarse aptos para la actividad sexual.

Dolor

El dolor es un síntoma relativamente frecuente en la EM, y puede presentarse como una leve molestia hasta un dolor insoportable. La prevalencia global se encuentra entre el 40 % y 75 % y, muchas veces, constituye el síntoma de presentación. El dolor en la EM es considerado un factor de gran impacto sobre la calidad de vida y la morbilidad social; los pacientes con EM pueden presentar dolor en cualquier momento de su enfermedad y a partir de varias causas simultáneamente.

Los pacientes con EM pueden presentar dolor por acción directa de la enfermedad, a partir de lesiones que comprometen vías somatosensitivas del dolor (dolor neuropático), o por acción indirecta, debido a numerosas causas como alteraciones musculoesqueléticas (espasticidad; contracturas; lesiones musculares, ligamentarias o tendinosis, o fracturas patológicas por osteoporosis), fatiga, alteraciones del humor, efectos adversos de medicaciones o infecciones. Asimismo, el dolor puede presentarse en forma paroxística, aguda o crónica.

El dolor neuropático es referido como pinchazos, entumecimiento, hormigueos, electricidad, ardor, calor o quemazón. La afectación de miembros es frecuente, y puede afectar el tronco o la cara. El dolor radicular es infrecuente, pero lesiones próximas al sitio de ingreso de las fibras nerviosas provenientes de las raíces espinales son capaces de causarlo, de la misma manera que ocurre en la neuralgia trigeminal, por afectación del nervio trigémino en su trayecto intraprotuberancia. La neuralgia trigeminal es más frecuente en paciente con EM que en la población general. Generalmente, es referida como una sensación de dolor muy intenso, punzante, eléctrico, quemante, en ráfagas que, con frecuencia, se dispara con el tacto, al peinarse, afeitarse o masticar.

Otros ejemplos de dolor por acción directa de la enfermedad son el dolor ocular en la NO (componente de las NO típicas), el signo de Lhermitte y el “abrazo de la EM”. El signo de Lhermitte se caracteriza por una sensación de electricidad que recorre el dorso y, en ocasiones, los miembros, al flexionar la cabeza. Se considera producto de la despolarización efáptica de los axones desnudos de los cordones posteriores a nivel cervical ante el estiramiento. Se manifiesta hasta en el 30 % de los pacientes con EM. Por otro lado, el “abrazo de la EM” es referido por los pacientes como una sensación de presión, tirantez o dolor en banda, en el tórax o el abdomen, como consecuencia de lesiones medulares.

Deterioro cognitivo

Según diferentes reportes, alrededor de la mitad de los pacientes con EM presenta signos de deterioro cognitivo (34-65 %). Es un trastorno que puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, e incluso preceder a la aparición de otros síntomas por más de un año, si bien su prevalencia es mayor en pacientes en estadios avanzados. Como todas las manifestaciones de la EM, el grado de gravedad es muy variable entre paciente y paciente, por lo general sin llegar a constituir verdaderos cuadros de demencia. La prevalencia varía según el fenotipo clínico, con cifras estimadas de 20-25 % en el síndrome clínico aislado, de 30-45 % en pacientes con formas a recaídas y remisiones, y de 50-75 % en los pacientes con EM secundaria progresiva. El grado de afectación es variable en las formas primarias progresivas, y es posible encontrar déficits cognitivos en pacientes asintomáticos con síndrome radiológico aislado. Asimismo, parece guardar relación con la evolución clínica, la duración de la enfermedad, la carga lesional (sobre todo de lesiones de la sustancia gris y sustancia blanca de apariencia normal, por técnicas no convencionales, así como con la pérdida de volumen de sustancia gris) y el grado de discapacidad. Estudios preliminares sugie-

ren una asociación entre el deterioro cognitivo y los niveles de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El compromiso cognitivo en la EM se caracteriza por la afectación predominante de la velocidad de procesamiento de la información, el aprendizaje, la memoria de trabajo, la memoria verbal y visual, la fluencia verbal, la atención sostenida, el pensamiento abstracto y las funciones ejecutivas. La memoria no está afectada en lo que se refiere a la capacidad de codificación y almacenamiento de los datos a lo largo del tiempo, sino que la alteración es secundaria a problemas en el aprendizaje, cuya causa puede ser la atención defectuosa y los problemas en la fase de recuperación de la información.

Según estudios longitudinales, el deterioro cognitivo progresa en el tiempo.

La evaluación del deterioro cognitivo ha cobrado relevancia en el último tiempo, dado el impacto sobre la capacidad laboral y las actividades sociales, independientemente del grado de discapacidad física (véase Capítulo 7).

Trastornos neuropsiquiátricos

Los trastornos de ansiedad han sido reportados en alrededor del 36 % al 54 % de los pacientes con EM, entre los que se encuentran síntomas de trastorno de ansiedad generalizada en un 30 % de los casos. Además, alrededor del 50 % de los pacientes experimentan síntomas de depresión en algún punto de la historia de su enfermedad, comparado con el 5 % de la población general.

Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentemente subreportados y poco sospechados o identificados durante la evaluación de los pacientes con EM y, por lo tanto, subtratados. La edad, la duración de la enfermedad, el puntaje en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) y el estado ocupacional son factores importantes asociados con la depresión, y se encuentra un correlato entre estas variables y puntuaciones más elevadas en las escalas de evaluación. La presencia de depresión se correlaciona mejor con el grado de estrés percibido por el paciente que con la carga lesional observada mediante resonancia magnética (RM). Sin embargo, se ha sugerido que el daño cerebral potenciaría el efecto de los factores ambientales en la génesis de estos trastornos.

Los pacientes con EM presentan con mayor frecuencia ideas de suicidio, y esto guarda relación con el puntaje en la EDSS y la presencia de depresión.

Disfagia

Se estima que alrededor del 30-43 % de los pacientes con EM presentan dificultad en la función deglutoria.

Este trastorno puede sobrevenir por lesiones del tracto piramidal, de los pares craneanos, cerebelosas, del tronco del encéfalo y hasta por disfunción cognitiva, y puede afectar cualquiera de las fases de la deglución (oral, faríngea o esofágica). Habitualmente la dis-

fagia se manifiesta como dificultad para la deglución de sólidos, líquidos o ambos, atragantamiento, babeo, acumulación de saliva en la boca o regurgitación nasal de alimentos. Como consecuencia, los pacientes se encuentran expuestos a complicaciones como infecciones pulmonares, malnutrición, deshidratación y obstrucción de la vía aérea.

Fenómenos paroxísticos

Los síntomas paroxísticos, de muy corta duración y altamente repetitivos, son bien reconocidos en la EM. Estos pueden ocurrir muy tempranamente en la enfermedad e, incluso, preceder al primer brote clínico. Su frecuencia oscila entre el 1,6 % y el 17 %, y en el 25 % de las veces constituye el síntoma inicial de la enfermedad.

Se caracterizan por episodios estereotipados, recurrentes, muy breves, de inicio súbito, que pueden durar segundos a minutos. Tienden a agruparse en el tiempo y pueden durar semanas a meses desde del inicio. Estos fenómenos pueden ser predictores de recaídas, constituir sus síntomas o representar secuelas de estas.

Es necesario diferenciar los fenómenos paroxísticos (FP) de otros eventos paroxísticos que pueden ocurrir durante la EM, como migraña, epilepsia y trastornos del sueño, así como del empeoramiento transitorio de síntomas preexistentes debido a factores externos, como fiebre o infección.

Se desconocen los mecanismos que dan origen a estos fenómenos. La hipótesis más aceptada es la génesis espontánea de potenciales ectópicos en los axones desmielinizados, con propagación transversal a otros axones (fenómeno de despolarización efáptica), los cuales, en última instancia, se manifiestan como FP que pueden ser motores, sensitivos, cerebelosos y autonómicos, entre otros.

Entre los fenómenos motores más frecuentes se puede mencionar la discinesia paroxística, con movimientos distónicos, coreicos, atetósicos o una combinación de estos, que duran por lo general menos de un minuto y se repiten con una frecuencia habitualmente creciente en el tiempo. Los fenómenos distónicos muchas veces afectan a las extremidades inferiores, en reposo o durante la marcha, aunque en ocasiones pueden afectar la mano o todo un hemicuerpo. A veces, son generalizados. En ocasiones, son confundidos con crisis comiciales, diferenciándose de ellas por la normalidad del electroencefalograma (EEG).

Por otro lado, la coreoatetosis paroxística (CP) se describe como flujo no rítmico y movimientos de torsión de una o más extremidades.

Otros fenómenos motores son las mioquimias y el espasmo hemifacial. Las mioquimias se definen como contracciones vermiculares de los músculos, y con mayor frecuencia afectan a los músculos orbiculares de los párpados. En la EM, la mioquimia facial (MF) puede progresar a contracturas no sostenidas (espasmos hemifaciales [HEF]), contracturas sostenidas (contractura hemifacial parética) o parálisis facial de tipo motoneurona inferior. El patrón de afectación muscular en pacientes con HEF se puede diferenciar en HEF idiopático y HEF secundario. La mayoría de los pacientes con HEF idiopático tienen inicialmente

contracciones solo de los músculos perioculares, que luego se diseminan al orbicular de la boca y, finalmente, al músculo cutáneo del cuello. Por el contrario, los pacientes con HEF secundario tienen afectación simultánea de los músculos faciales superiores e inferiores, incluido el músculo cutáneo del cuello. Los hallazgos de la RM son coincidentes con lesiones ipsilaterales en el segmento posnuclear protuberancial del nervio facial.

Son interesantes los fenómenos de debilidad paroxística. Se ha informado debilidad paroxística (DP) con varios nombres, como síntomas motores paroxísticos, acinesia paroxística y pérdida de uso paroxística. La DP tiene muchos puntos de semejanza con otros síntomas paroxísticos en cuanto a duración, frecuencia, factores precipitantes y opciones de tratamiento. Los pacientes han descrito su debilidad como “pesadez”, “bloqueo de la rodilla”, “desprendimiento de la pierna”, “caídas inesperadas” y “objetos que se caen de las manos”, según las extremidades involucradas en el ataque. En ocasiones, estos episodios motores se asocian con síntomas concomitantes, como por ejemplo visión borrosa, mareos, parestesias, risa patológica e incontinencia urinaria.

Por otro lado, se pueden encontrar fenómenos sensitivos paroxísticos. Generalmente se caracterizan por disestesias, que mantienen las características de ser repetitivos, tener corta duración e inicio súbito. Los pacientes experimentan sensación de quemazón, pinchazos, anestesia, picazón y dolor. El prurito paroxístico puede afectar cualquier parte del cuerpo y llegar a ser tan grave como para causar lesiones por rascado.

Un síntoma frecuente en las lesiones medulares y que también ocurre en forma paroxística es el signo de Lhermitte, ya descrito anteriormente.

La ataxia y la disartria paroxística son síntomas bien establecidos en la EM. Estos síntomas raramente ocurren en forma aislada. La ataxia típicamente se describe en combinación con otros síntomas, como parestesias contralaterales, *flutter* ocular y disartria concomitante.

Otros síntomas derivados de lesiones a nivel del tronco encefálico son la diplopía intermitente o paroxística, las náuseas y los vómitos provocados por la mirada, el vértigo posicional central, los síntomas respiratorios como la hiperventilación paroxística y la respiración apneústica paroxística, así como hipo, con o sin vómitos.

Por último, se pueden mencionar otros síntomas paroxísticos como el dolor pélvico paroxístico, la neuralgia trigeminal (ya descrita) y, más raramente, manifestaciones de disregulación autonómica, como fibrilación auricular paroxística e hipotensión ortostática.

Puntos de aprendizaje de manifestaciones clínicas en fase establecida de la enfermedad

- La fatiga es el síntoma más comúnmente reportado durante el curso de la enfermedad, y afecta hasta al 90 % de los pacientes.

- Los trastornos sensitivos son fenómenos tempranos y ocurren en la mayoría de los pacientes con EM durante la evolución de la enfermedad.
- En el compromiso motor se observan signos de liberación piramidal como aumento del tono muscular, enlentecimiento de los procesos de contracción y relajación, hiperreflexia, signo de Babinski y clonus.
- La espasticidad es uno de los síntomas más incapacitantes y difíciles de tratar en pacientes con EM. Ocurre en aproximadamente un 60-84 % de los pacientes.
- Los trastornos oculomotores son frecuentes en la EM. Sobrevienen a alteraciones en vías localizadas, sobre todo a nivel de tronco y cerebelo.
- La afectación de la marcha se encuentra entre los trastornos más frecuentes. La dificultad para caminar guarda relación con diferentes factores como debilidad, espasticidad, inestabilidad debida a trastornos cerebelosos, déficit sensitivo con pérdida de sensibilidad profunda y fatiga.
- Un número significativo de pacientes con EM reporta síntomas urinarios al momento del diagnóstico, y del 75 % al 90 % de los pacientes presenta problemas urinarios en algún momento de la enfermedad.
- La urgencia o incontinencia fecal son cuadros poco frecuentes, pero son los que más angustian y alteran la calidad de vida del paciente.
- La disfunción sexual en pacientes con EM es tan frecuente como subreportada.
- El dolor es un síntoma relativamente frecuente en la EM, y puede presentarse como una leve molestia hasta un dolor insoportable.
- Alrededor de la mitad de los pacientes con EM presenta signos de deterioro cognitivo. Puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, e incluso preceder a la aparición de otros síntomas por más de un año.
- Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentemente subreportados y poco sospechados o identificados durante la evaluación de los pacientes con EM y, por lo tanto, subtratados.
- Se estima que hasta un 43 % de los pacientes con EM presentan dificultad en la función deglutoria.
- Los síntomas paroxísticos, de muy corta duración y altamente repetitivos, son bien reconocidos en la EM y, en conjunto, reciben el nombre de fenómenos paroxísticos. Estos pueden ocurrir muy tempranamente en la enfermedad e, incluso, preceder al primer brote clínico.

Banderas rojas, manifestaciones inusuales y poco características de EM

La presencia de ciertas características atípicas puede sugerir un diagnóstico alternativo específico o la necesidad de una evaluación más extensa. A continuación se presentan “banderas rojas” clínicas y paraclínicas importantes que sugieren la necesidad de considerar un diagnóstico diferente a EM.

Varios estudios sugieren que los diagnósticos alternativos más comunes en pacientes mal diagnosticados con EM son las enfermedades psiquiátricas, la migraña y otras afecciones que se manifiestan con dolor crónico. Muchos de estos pacientes cumplen criterios diagnósticos de fibromialgia. Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen frecuentemente lesiones hiperintensas en secuencias T2 en la RM, también inespecíficas. De forma conjunta, la coexistencia de síntomas y hallazgos imagenológicos inespecíficos son erróneamente malinterpretados como sugestivos de diagnóstico de EM. En pacientes con examen físico normal, síntomas indeterminados y hallazgos radiológicos inespecíficos, puede ser apropiado el monitoreo clínico continuo, inclusive cuando no se establezca un diagnóstico alternativo.

En la Tabla 4 se presenta un listado de algunas de las “banderas rojas” a tener en cuenta.

Tabla 4. Banderas rojas.

Bandera roja	Tipo	Grado de alarma	Diagnósticos alternativos posibles
Neuropatías craneales múltiples o polirradiculoneuropatía	Clínico	Mayor	Meningitis crónica incluyendo sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad de Lyme
Polineuropatía	Clínico	Mayor	Déficit de vitamina B12, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Lyme
Trombosis de senos venosos cerebrales	IRM	Mayor	Enfermedad de Behçet, vasculitis, síndrome antifosfolipídico
Enfermedad cardíaca	Clínico	Mayor	Infartos cerebrales múltiples, endocarditis
Infartos corticales	IRM	Mayor	Enfermedad embólica, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), vasculitis
Compromiso selectivo de polos temporales y región frontal inferior	Clínico	Mayor	CADASIL

Bandera roja	Tipo	Grado de alarma	Diagnósticos alternativos posibles
Realce parenquimatoso puntiforme	IRM	Intermedio	Sarcoidosis, vasculitis
Pérdida de la audición	Clínico	Intermedio	Síndrome de Susac
Realce en anillo completo	IRM	Intermedio	Absceso cerebral, glioblastoma, secundarismo
Ataxia progresiva aislada	Clínico	Intermedio	Atrofia multisistémica, ataxia espinocerebelosa hereditaria
Lesiones centrales del tronco del encéfalo	IRM	Intermedio	Mielinólisis central pontina, lesiones isquémicas, infartos
Falta de realce de las lesiones	IRM	Menor	Leucoencefalopatía multifocal progresiva, lesiones isquémicas
Inicio antes de los 20 años	Clínico	Menor	Encefalopatía mitocondrial, leucodistrofia
Inicio después de los 50 años	Clínico	Menor	Infartos cerebrales múltiples, angiopatía amiloidótica
Inicio abrupto	Clínico	Menor	Enfermedad cerebrovascular
Asimetría marcada de las lesiones de la sustancia blanca	IRM	Menor	Glioblastoma, linfoma, infarto cerebral

CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (en inglés); IRM: imágenes de resonancia magnética; PPT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Puntos de aprendizaje de Banderas rojas en el diagnóstico de EM

- La presencia de ciertas características atípicas puede sugerir un diagnóstico alternativo específico o la necesidad de una evaluación más extensa.
- Existen banderas rojas clínicas y paraclínicas con diferentes grados de alarma.

Fenotipos clínicos

En 1996, Lublin y colaboradores publicaron la primera clasificación de la enfermedad, elaborada por un amplio número de especialistas. En ese momento, se describían cuatro fenotipos clínicos:

EM con recaídas y remisiones (EMRR), en la cual los pacientes presentan recaídas de la enfermedad con diferentes alteraciones neurológicas, seguidas luego de un período de semanas a meses de recuperación clínica total o parcial.

EM secundaria progresiva (EMSP), se refiere a los pacientes que, luego de una fase de enfermedad remitente-recurrente, presentan un empeoramiento neurológico progresivo independiente de las recaídas.

EM primaria progresiva (EMPP), en los casos en los que los pacientes presentan síntomas y signos progresivos de la enfermedad desde el inicio.

EM progresiva con recaídas (EMPR), cuando, además de la progresión de la enfermedad, se agregan recaídas sobreimpuestas.

En el año 2014 se realizó una revisión de la clasificación, sustentada en el mayor conocimiento de los aspectos biológicos e imagenológicos de la EM. En esta nueva versión se dividen inicialmente los cuadros clínicos en aquellos que tienen solo brotes, por un lado, y en aquellos que tienen progresión de la enfermedad, independientemente de si, además, presenta brotes, por otro lado.

Las formas con solo brotes incluyen:

- Síndrome clínico o desmielinizante aislado: es la manifestación clínica inicial de la enfermedad desmielinizante del SNC. Estos pacientes con síntomas típicos de un brote de EM no cumplen criterios de EM por falta de comprobación de diseminación en tiempo o en espacio de la enfermedad, por clínica o imágenes.
- EMRR.

Las formas progresivas incluyen:

- EMSP.
- EMPP.

Además de esta división inicial, se destacó la importancia de detectar en los pacientes la presencia de actividad y de progresión de la enfermedad, aspectos que llevaran al empeoramiento del estado funcional del paciente y de la discapacidad. La actividad se define por la presencia de brotes o recaídas clínicas y por la aparición de nuevas imágenes, o por la presencia de realce con gadolinio o agrandamiento de lesiones previas. La importancia de la detección de la actividad de la enfermedad radica, además, en su relación con la falla terapéutica. Por otro lado, la progresión de la enfermedad se define como una disfunción o discapacidad neurológica objetivamente documentada, que aumenta en forma continua sin recuperación inequívoca. Se sugiere utilizar el término progresión confirmada cuando este déficit se corrobora en un intervalo de tiempo que, habitualmente, puede ser de 3, 6 o 12 meses.

En el año 2020, el mismo grupo de autores liderados por Lublin publicó una aclaración de los conceptos previos. En esta se especificó que el tiempo para evaluar actividad es de un año. La progresión de la discapacidad puede ser anual o, si se aclara, en otro marco temporal.

El síndrome radiológico aislado (SRI) quedó intencionalmente fuera de esta clasificación clínica por carecer de signos y síntomas propios de una enfermedad desmielinizante. Este se define como la presencia de imágenes compatibles con enfermedad desmielinizante en el SNC, en ausencia de manifestaciones clínicas.

Puntos de aprendizaje de Fenotipos clínicos de EM

- La clasificación vigente considera las formas con solamente brotes como síndrome clínico aislado y EMRR, mientras que las formas con progresión son la EMPP y la EMSP.
- Es importante detectar en el paciente actividad de la enfermedad, clínica o por imágenes, empeoramiento funcional o progresión de la discapacidad.

Referencias

Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19:860-71.

Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27-40.

Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis—A review of the literature. *J Clin Med.* 2020;9: 3100.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor [What is new in symptomatic MS treatment: Part 1 - Introduction and methodical approach, ataxia and tremor]. *Nervenarzt.* 2017 Dec;88(12):1421-27.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik [What is new in symptomatic MS treatment: Part 2 - Gait disorder and spasticity]. *Nervenarzt.* 2017 Dec;88(12):1428-34.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen [What is new in symptomatic MS treatment: Part 3 - Bladder dysfunction]. *Nervenarzt.* 2018 Feb;89(2):184-92.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen [New aspects of symptomatic MS treatment: Part 4 - Sexual dysfunction and eye movement disorders]. *Nervenarzt.* 2018 Feb;89(2):193-97.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue [New aspects of symptomatic MS treatment: Part 5 - Fatigue]. *Nervenarzt.* 2018 Apr;89(4):446-52.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation [New aspects of symptomatic MS treatment: Part 6 - Cognitive dysfunction and rehabilitation]. *Nervenarzt.* 2018 Apr;89(4):453-9.

Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):922-43.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):278-86.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907-11.

Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen P, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler.* 2015 Mar;21(3):305-17.

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157-74.

Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A clinical approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Aug;15(8):57.

Tuzun E, Akman-Demir G, Eraksoy M. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2001;7:402-4.

Veauthier C, Hasselmann H, Gold S, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis related fatigue. *EPMA J*. 2016 Nov;7(1):25.

CAPÍTULO 4

Estudios complementarios I: resonancia magnética y tomografía por coherencia óptica

Emiliano Ruiz Romagnoli

Médico neurólogo. Servicio de Neurología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

Departamento de Neuroimágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Marcelo Leonel Migliacci

Médico neurólogo. Clínica Pueyrredón, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Resonancia magnética en esclerosis múltiple

Retomemos el caso clínico del Capítulo 3 (Manifestaciones clínicas). La paciente presentó, cuatro años antes de la consulta, un episodio de disminución de la agudeza visual asociado con dolor ocular derecho, con resolución espontánea en poco más de un mes. En el examen físico se destaca la palidez de la papila en el fondo de ojo del lado derecho y un defecto pupilar aferente ipsilateral. El correlato radiológico de este evento clínico se observa en la Figura 1.

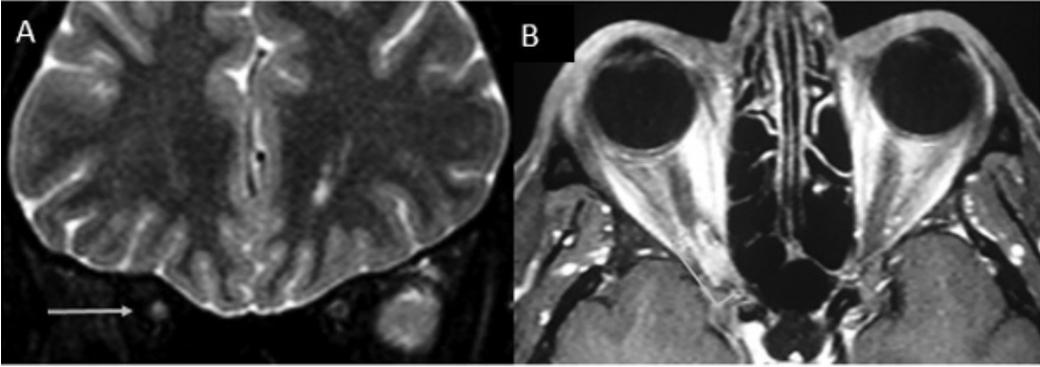


Figura 1. Ejemplo del compromiso del nervio óptico (NO). **A)** Secuencia T2 coronal con supresión grasa; se observa señal hiperintensa en la porción retrobulbar del NO derecho (tumefacción), asociado con realce poscontraste en la secuencia axial T1. **B)** El compromiso retrobulbar (segmento intraconal) menor de un tercio de la extensión del NO es típico de la neuritis óptica en la esclerosis múltiple.

Introducción

Los criterios de diagnóstico radiológico son altamente sensibles para predecir la conversión a esclerosis múltiple (EM) en pacientes con un síndrome clínicamente aislado, sugestivo de inflamación y desmielinización del sistema nervioso central (SNC) (neuritis óptica [NO], síndrome medular incompleto y síndromes de tronco), como es el caso de nuestra paciente. Se centran en la diseminación en tiempo y espacio de lesiones en el SNC consideradas “típicas”. Por lo tanto, la aplicación de estos criterios en un contexto clínico “atípico” podría incrementar las chances de realizar un diagnóstico erróneo.

Será útil entonces considerar las siguientes características radiológicas generales:

- La resonancia magnética (RM) debe ser realizada en equipos de al menos 1,5 Tesla.
- Las lesiones de EM presentan topografía característica y morfología definida.
- Las lesiones de EM pueden ocurrir en cualquier parte del SNC (es indispensable el examen de médula espinal ante la sospecha diagnóstica) y presentarse en distintos estadios evolutivos (agudas y crónicas).
- El realce posterior a la administración de gadolinio (GD+) y el patrón son de suma importancia en el diagnóstico diferencial.
- Las imágenes seriadas pueden ser de utilidad, ya que la EM se caracteriza por el aumento de tamaño o nuevas lesiones en el SNC.

Morfología (relación con el sistema venoso)

Una lesión “típica” de EM es aquella que se presenta como un área focal de señal hiperintensa en secuencias T2 (imágenes ponderadas en T2 o densidad protónica). La desmielinización ocurre en torno a venas de pequeño y mediano tamaño, lo cual contribuye en la morfología de la lesión (ovoidea, elipsoide, triangular o en forma de U). Habitualmente son de morfología ovoidea y pueden medir desde pocos milímetros hasta 1 o 2 cm de diámetro; por convención deben tener al menos 3 mm en su eje longitudinal. Tienden a afectar sitios específicos, como la sustancia blanca periventricular y yuxtacortical, el cuerpo calloso (unión calloso-septal), el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal (particularmente a nivel cervical y dorsal alto); además, es característica la afección de la sustancia gris superficial (corteza) y profunda (tálamos) (Figura 2).

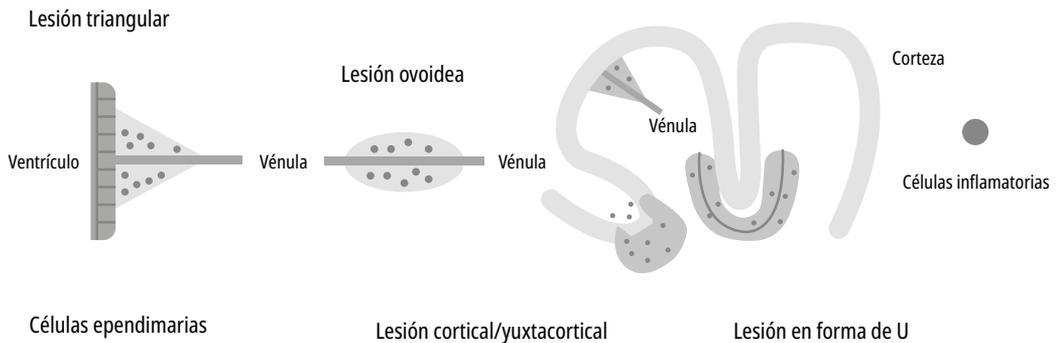


Figura 2. Punto de aprendizaje. Esquema de la localización y la morfología de las lesiones en relación con las vénulas. Comúnmente se las encuentra lindantes a los ventrículos (sistema venoso profundo, venas medulares y subependimarias), y pueden tener una morfología ovoidea o triangular. En la unión sustancia gris-sustancia blanca pueden observarse con morfología en U, triangular o en cuña (venas corticales). También pueden observarse en el nervio óptico (ramas de la vena central de la retina), en el tronco (venas profundas orientadas transversalmente) y en la médula espinal (venas espinales posteriores profundas).

Características anatomopatológicas.

Importancia para interpretar la RM

El rasgo patológico distintivo de la EM es la presencia de lesiones con distintos grados de desmielinización, inflamación, pérdida axonal y gliosis reactiva. Estos cambios reflejan señales características en la RM (Figura 3).

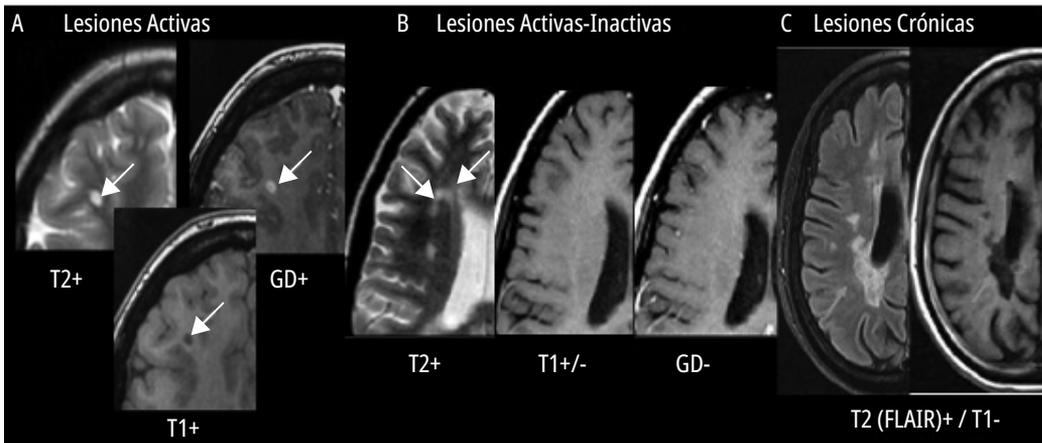


Figura 3. Punto de aprendizaje. **A) Lesiones activas:** presentan macrófagos/microglía cargados de lípidos y reacción astrocítica, acompañados de inflamación perivascular variable. La pérdida de mielina con relativa preservación axonal genera aumento de la señal en secuencias T2-FLAIR. La inflamación perivascular se demuestra por el realce en secuencias posgadolinio (GD+). Si el daño es más grave, puede existir pérdida axonal con la consecuente baja señal en secuencias T1 (T2+, T1+, Gd+). **B) Lesiones activas-inactivas:** aproximadamente el 80% de las lesiones de reciente formación presentan hipointensidad en T1, representado por edema con o sin degradación de la mielina o pérdida axonal. Acorde progresa la remielinización, las lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros) pueden hacerse isointensas en pocos meses (T2+, T1+/-, Gd-). **C) Lesiones crónicas (inactivas):** se localizan preferentemente alrededor de los ángulos ventriculares y presentan hipocelularidad, sin degradación activa de la mielina, con marcada gliosis y pérdida de la densidad axonal (hipointensidad en T1). Puede existir un grado variable de inflamación, particularmente a nivel perivascular, y remielinización incompleta (vainas de mielina más delgadas), lo que genera una señal anormal en las secuencias T2- FLAIR (T2+, T1-).

Topografía anatómica típica de lesiones de EM

Lesiones periventriculares

Lesión hiperintensa en T2 en la sustancia blanca periventricular, de aspecto redondeado/ovoideo, de diámetro mayor perpendicular al ventrículo, en contacto directo con este y sin sustancia blanca que las separe. Las lesiones localizadas en el cuerpo calloso se incluyen en esta definición. Como ya se expresó, se ubican en torno a una vena medular profunda (patrón perivascular). En el plano axial reciben el nombre de dedos de Dawson. Para su visualización es útil la secuencia FLAIR (Figura 4) ya que suprime el líquido cefalorraquídeo, mientras que en cortes sagitales puede observarse el compromiso de la unión calloso-septal.

Lesiones periventriculares

Lesión hiperintensa en T2 en la sustancia blanca periventricular, de aspecto redondeado/ovoideo, de diámetro mayor perpendicular al ventrículo, en contacto directo con este y sin sustancia blanca que las separe. Las lesiones localizadas en el cuerpo calloso se incluyen en esta definición. Como ya se expresó, se ubican en torno a una vena medular profunda (patrón perivascular). En el plano axial reciben el nombre de dedos de Dawson.

Para su visualización es útil la secuencia FLAIR (Figura 4) ya que suprime el líquido cefalorraquídeo, mientras que en cortes sagitales puede observarse el compromiso de la unión calloso-septal.

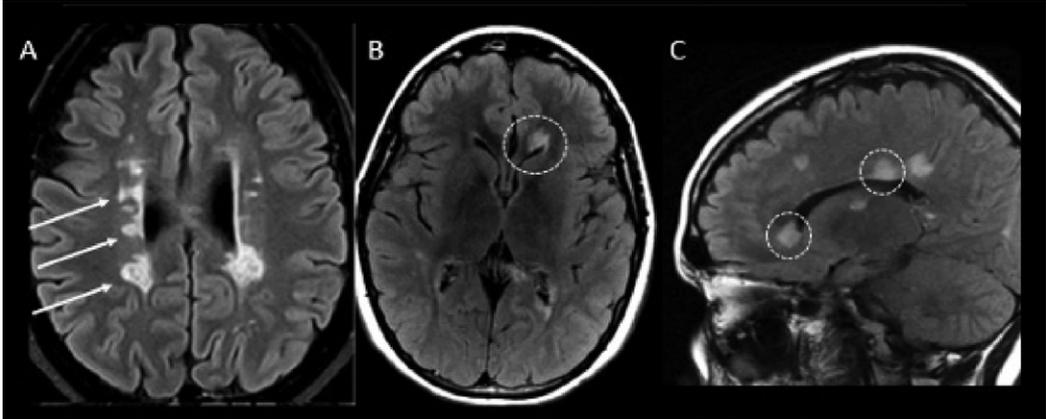


Figura 4. Punto de aprendizaje. A) Secuencia FLAIR (axial); las flechas amarillas denotan la presencia de lesiones periventriculares de morfología ovoidea, cuyo eje mayor es perpendicular al ventrículo (dedos de Dawson). B-C) Los círculos amarillos muestran lesiones en la unión calloso-septal; en el plano sagital se caracterizan por su topografía característica (piso del cuerpo calloso).

Lesiones infratentoriales

Lesión hiperintensa en T2 en el tronco, los pedúnculos cerebelosos o el cerebelo. Preferentemente se localiza en la protuberancia a nivel subpial (contiguo a las cisternas) o más centralmente en regiones donde la mielina es abundante, como el tracto trigeminal pontino o el fascículo longitudinal medial (próximo al piso del cuarto ventrículo) (Figura 5). Las sustancias blanca y gris de los hemisferios cerebelosos

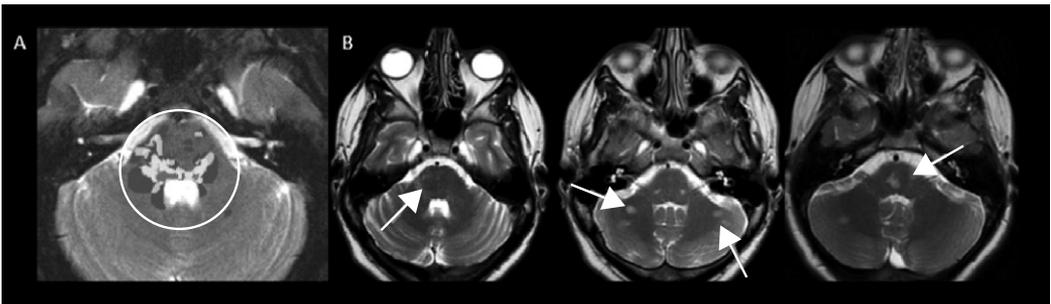


Figura 5. Punto de aprendizaje. A) Esquema de la localización más frecuente de lesiones desmielinizantes en la protuberancia (cortesía del Dr. Àlex Rovira). B) Flechas anaranjadas, de izquierda a derecha: lesión en el tracto pontino del V par izquierdo; lesiones de morfología ovoidea en la sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos; lesión subpial en la hemiprotuberancia izquierda.

pueden verse afectadas, mientras que los pedúnculos cerebelosos medios y superiores son los más frecuentemente afectados. Las secuencias FLAIR 3D, T2 o densidad protónica son útiles para identificar con mayor precisión estas lesiones.

Lesiones yuxtacorticales / corticales

Lesión hiperintensa en T2 en la sustancia blanca en contacto directo con la corteza, sin sustancia blanca que las separe. Típicamente compromete las fibras en U (Figura 6), las cuales, por lo general, están respetadas en otras patologías como la enfermedad cerebrovascular. Son un hallazgo bastante característico en las primeras etapas de la enfermedad y detectadas con secuencias FLAIR (3D).

En cuanto a las lesiones corticales, particularmente abundantes en las formas progresivas, se definen como una anomalía focal dentro de la corteza, y requieren de secuencias especiales para su correcta visualización como la recuperación de doble inversión (DIR, *double inversion recovery*), la recuperación de inversión sensible a la fase (PSIR, *phase-sensitive inversion recovery*) y la adquisición rápida por magnetización con ecogradiante (T1-MPRAGE). Por lo tanto, en la práctica clínica diaria, la definición “yuxtacortical” se usa para incluir los 3 tipos de lesiones corticales:

- *Lesiones leucocorticales (tipo 1)*: afecta la sustancia blanca y la sustancia gris, son las más fáciles de visualizar (Figura 6).
- *Lesiones intracorticales (tipo 2)*: pequeñas lesiones perivenulares intracorticales sin compromiso de la sustancia blanca.
- *Lesiones subpiales (tipo 3)*: más frecuentes, pero de difícil detección. Afectan la corteza desde la superficie subpial.

Además, pueden clasificarse según su morfología:

- Curvilíneas o con forma de gusano (siguen el contorno del surco)
- Ovais
- En cuña

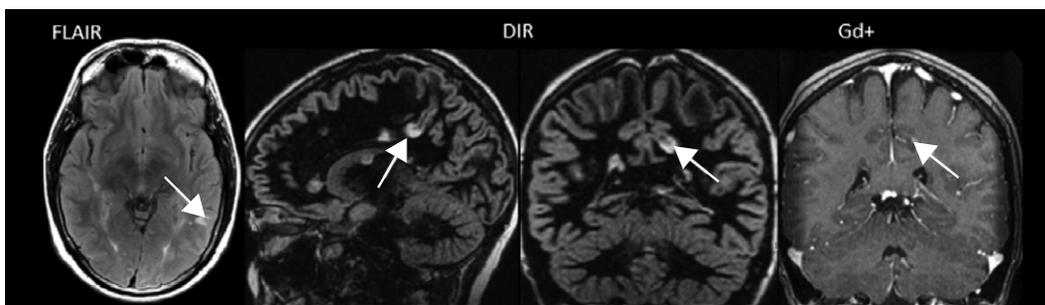


Figura 6. Punto de aprendizaje. Secuencia FLAIR (axial): la flecha anaranjada indica una lesión hiperintensa en U, abierta a la corteza (compromiso de fibras en U - lesión yuxtacortical). Secuencia de recuperación de doble inversión (sagital y coronal): las flechas anaranjadas denotan la presencia de lesión en U o en cuña, con compromiso de la sustancia blanca y la sustancia gris (lesión yuxtacortical). Esta misma lesión presenta refuerzo en anillo incompleto hacia la corteza cerebral en la secuencia T1 postgadolinio, característica de las lesiones desmielinizantes por EM.

Lesiones medulares

Lesiones hiperintensas en secuencias T2 a nivel cervical, torácico o lumbar (mayor predominio cervicotorácico). Deben ser visibles en al menos dos secuencias (T2 + STIR o densidad protónica), o en dos planos distintos (axial y sagital), de lo contrario podrían corresponder a artificios de la técnica. Habitualmente son múltiples y de pequeño diámetro cráneo-caudal, comprometen menos de 2 segmentos vertebrales y menos del 50 % del área medular transversal. En cortes axiales se ubican en la periferia, comprometiéndose frecuentemente la columna lateral o dorsal (Figura 7). Aunque es posible el compromiso de la sustancia blanca anterior y de la sustancia gris central, son localizaciones menos frecuentes.

Ante la sospecha de EM, la topografía medular es muy importante para establecer el diagnóstico, ya que en otras situaciones como el envejecimiento normal o en cuadros como la migraña, las enfermedades cerebrovasculares, o ambas, no es habitual observar lesiones en esta localización.

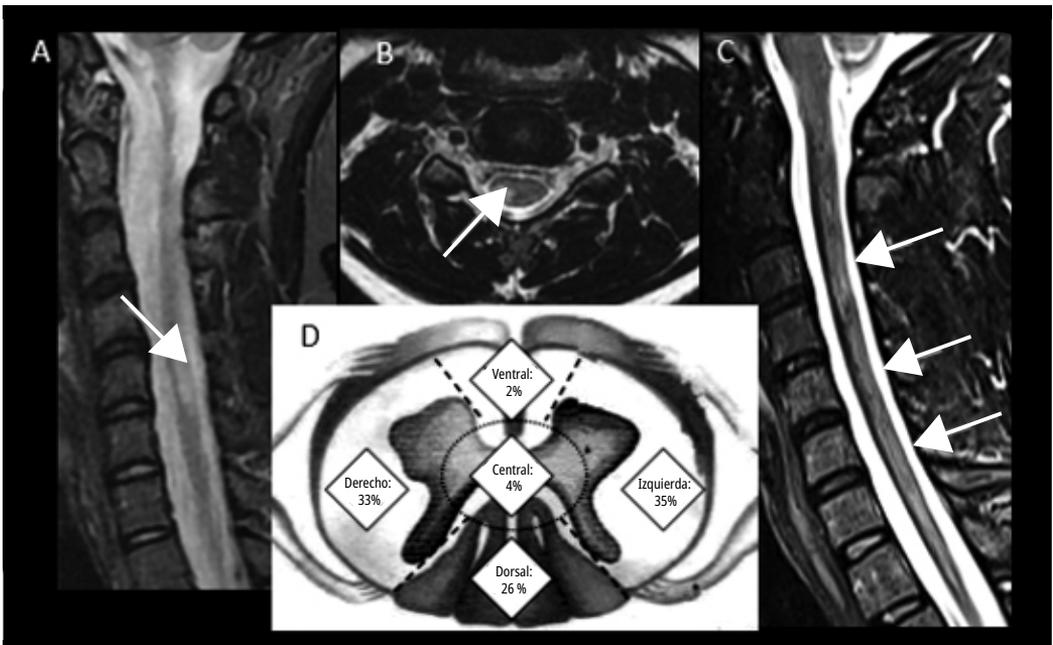


Figura 7. Punto de aprendizaje. Consideraciones radiológicas para sospechar lesiones causadas por esclerosis múltiple: **A)** T2 sagital: lesión focal (compromete menos de 3 segmentos vertebrales); forma de "cigarrillo" (en cortes sagitales). **B)** T2 axial: borde delimitado; en cuña (en cortes axiales). **C)** Formas progresivas, pueden presentar anomalía de la señal de forma difusa y longitudinalmente extensa (STIR). Las flechas anaranjadas demuestran una hiperintensidad difusa en el nivel cervical (EMSP). **D)** Esquema de frecuencia de localización de las lesiones en EM (cortesía del Dr. Àlex Rovira). EMSP: esclerosis múltiple secundaria progresiva.

Nervio óptico

La afección del nervio óptico es el síntoma de inicio en aproximadamente el 20-30 % de los pacientes y puede comprometerse en el 50 % durante la evolución de la enfermedad. Si bien no se considera dentro de los criterios diagnósticos actuales (McDonald, 2017) para demostrar diseminación en el espacio, la evaluación por RM es de suma utilidad para confirmar el patrón de compromiso del nervio óptico y excluir diagnósticos alternativos. El compromiso típico en la EM es unilateral, retrobulbar, e involucra menos de un tercio de la extensión del nervio óptico. Está representado radiológicamente por hiperintensidad en secuencias T2, asociado con tumefacción y refuerzo variable posterior a la administración de gadolinio (Figura 1).

Lesiones captantes de gadolinio. Patrón de realce

El refuerzo posterior a la administración de gadolinio es considerado el método estándar actual para evaluar lesiones activas, definidas como área hiperintensa de al menos 3 mm en secuencias T1 poscontraste. Las lesiones Gd⁺:

- Denotan permeabilidad de la barrera hematoencefálica (apertura de uniones estrechas intercelulares) en el contexto de inflamación perivascular (paso de contraste al intersticio).
- Son transitorias y pueden manifestarse durante 4 a 8 semanas (media <4 semanas). Lesiones Gd⁺ que persisten más de 3 meses, considerar diagnósticos alternativos.
- El refuerzo puede suprimirse por el uso de corticoides.

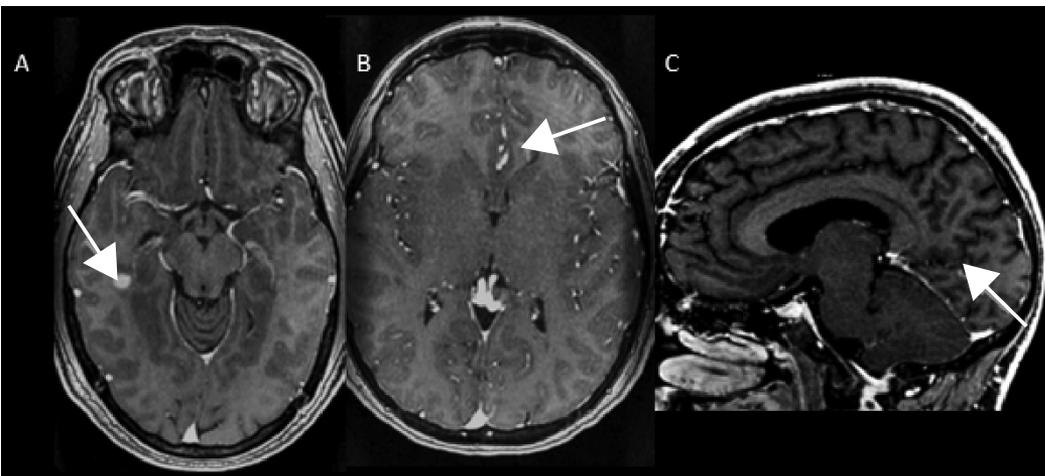


Figura 8. Punto de aprendizaje. A) Secuencia T1 poscontraste (axial); ejemplo de lesión ovoide con refuerzo nodular (patrón centrífugo), localizada en la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo. B-C) Lesiones con refuerzo en anillo abierto hacia el ventrículo (unión calloso-septal) y la corteza (patrón centrípeto), característica distintiva de lesiones desmielinizantes respecto de neoplasias y abscesos.

- Debido a que es un proceso dinámico, en las lesiones activas tempranas el contraste fluye desde la vena central hacia la periferia. Típicamente, en la práctica (imagen estática obtenida 5 minutos luego de la inyección de Gd) realzan de manera nodular completa (realce centrífugo; Figura 8A).
- Luego de días, la inflamación se expande en la periferia y el patrón de realce se modifica, reforzando desde el borde hacia el centro de la lesión (realce centrípeto; Figura 8B y C).
- Las lesiones lindantes al ventrículo o a la corteza refuerzan en anillo incompleto, característica distintiva respecto de neoplasias y abscesos.
- En formas con recaídas y remisiones (RR) y secundarias progresivas (SP), las lesiones Gd⁺ se correlacionan con la actividad clínica, mientras que esta relación es menor en formas primarias progresivas (PP).

Seguimiento y seguridad - Punto de aprendizaje

La RM (cerebral) es un método sensible para monitorear la actividad subclínica (nuevas/aumento de tamaño de lesiones en secuencias T2, o nuevas lesiones Gd⁺) de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Idealmente debe ser realizada en el mismo equipo para su adecuada comparación, y puede ser efectuada en las siguientes situaciones:

- Antes de comenzar o modificar un fármaco (para determinar carga lesional y actividad).
- Seis meses después de comenzar un tratamiento (reevaluación basal). Tener en cuenta que puede variar de acuerdo con el tiempo en que tarde el fármaco en generar protección.
- Anual los primeros 2 o 3 años para detectar actividad subclínica.
- Anual si los pacientes están bajo tratamiento con fingolimod, natalizumab o alemtuzumab (seguridad).
- Cada 3 o 6 meses de acuerdo con el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Los pacientes con formas progresivas (inactivas) pueden requerir menos monitoreo radiológico (en casos en los que no se considere terapia modificadora de la enfermedad).

La médula espinal, al ser una estructura delgada y móvil, puede ser susceptible de mayor cantidad de artificios (respiración, pulsatilidad cardiovascular o del líquido cefalorraquídeo), por lo que las indicaciones de su examinación se restringen a lo siguiente:

- Síndrome clínico aislado (con o sin clínica medular).
- Sospecha clínica de EM, sin hallazgos típicos en RM de cerebro (debido a que

lesiones asintomáticas en médula son relativamente comunes en la EM).

- Síndrome radiológico aislado.
- EM primaria progresiva.
- Monitoreo de la enfermedad (situaciones especiales): mielitis transversa recurrente o empeoramiento clínico con pocos cambios cerebrales.

Técnicas avanzadas. Áreas de investigación actual

Signo de la vena central

Diferentes estudios demuestran que la proporción de lesiones con estas características es superior en la EM en comparación con otras enfermedades (neuromielitis óptica [NMO], migraña, enfermedad cerebrovascular), y se ha propuesto como un marcador diagnóstico de la EM. Este signo se define como una línea o un punto hipointenso visible en secuencias potenciadas en susceptibilidad, como T2 ecogradiante (3D) fusionado con FLAIR o SWI convencional, debido a que compuestos como la desoxihemoglobina y el hierro distorsionan el campo paramagnético. Deben observarse en al menos dos planos y deben tener un recorrido entero o parcialmente central a la lesión. Se pueden observar en todos los estadios de la EM, son más prevalentes a nivel periventricular y en la sustancia blanca profunda, y su visualización es más difícil a nivel infratentorial y medular. Son visibles en resonadores de alto campo (3T / 7T), aunque algunos estudios demuestran su visualización en 1,5T (Figura 9).

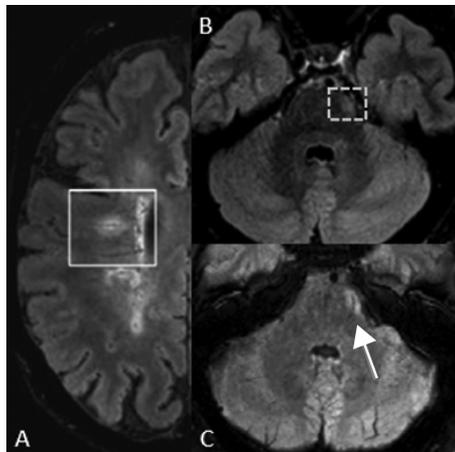


Figura 9. A) Secuencia FLAIR-T2*: lesión ovoidea en la sustancia blanca profunda, con una línea hipointensa en el centro de esta, sugestiva del signo de la vénula central en resonancia 3T (cortesía del Dr. Pascal Sati y col.; imagen obtenida y modificada del Documento de Consenso de Expertos de Norteamérica, doi:10.1038/nrneurol.2016.166). **B)** Secuencia FLAIR; el recuadro con línea cortada marca la presencia de una lesión protuberancial subpial, la cual presenta una línea hipointensa centralmente en la secuencia T2-FLAIR* (cortesía del Dr. Àlex Rovira). **C)** En 3T, marcadora de la vena central a la lesión (cortesía del Dr. Àlex Rovira).

Lesiones activas-inactivas o de lenta expansión (smoldering)

Estudios patológicos demuestran que, en la EM, el 57 % de las lesiones crónicas pueden ser activas o mixtas. Son más comunes en las formas progresivas, y se caracterizan por presentar macrófagos/microglía activa cargada de hierro y pocas células T en el borde de la lesión. Estos anillos de hierro presentes en las lesiones de expansión lenta se correlacionan con hipointensidad en secuencias SWI e hiperseñal en secuencias de fase. La detección de anillos paramagnéticos también pudo realizarse en RM de 3T. Es importante destacar que la fiabilidad no fue perfecta (coeficiente de variabilidad 0,78 = sustancial), por lo que se requieren mayores investigaciones en resonadores de uso clínico (Figura 10).

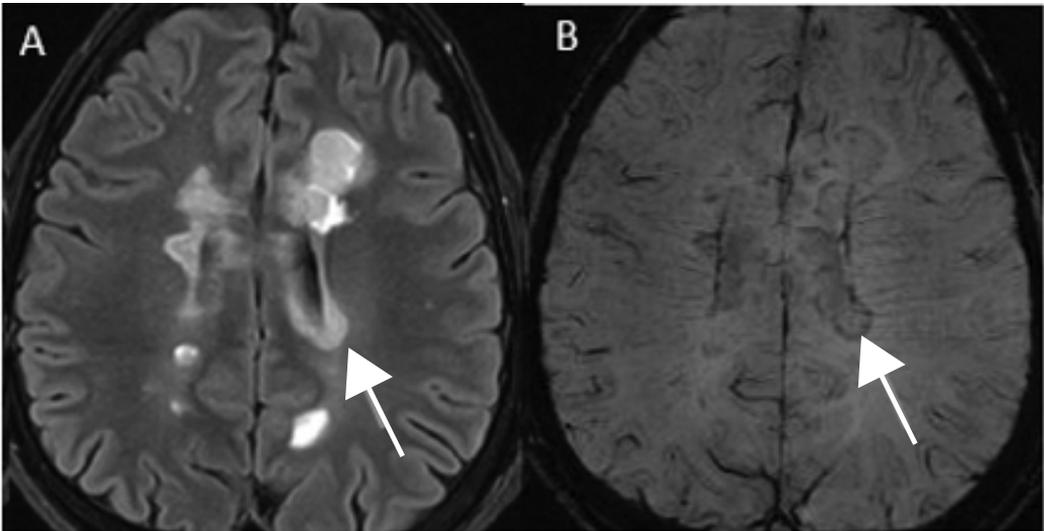


Figura 10. Ejemplos de lesiones desmielinizantes en un paciente con esclerosis múltiple en resonador 3T. **A)** Se observan lesiones desmielinizantes periventriculares. **B)** La secuencia SWI (flecha anaranjada) demuestra el anillo hipointenso (paramagnetismo por el hierro) en la periferia de la lesión. Este tipo de lesiones se han descrito como lesiones crónicas activas ya que pueden aumentar su tamaño en el tiempo (cortesía del Dr. Àlex Rovira).

Desmielinización subpial

Estas lesiones son las más frecuentes de las lesiones corticales en la EM, son altamente específicas y habitualmente se acompañan de inflamación meníngea. Sin embargo, son difícilmente detectables con las técnicas estándar en resonadores de uso clínico, por lo que se recomienda utilizar algunas secuencias específicas para su posible detección.

Inflamación meníngea

La inflamación leptomeníngea ha adquirido relevancia en los últimos años al describirse la presencia de folículos ectópicos subaracnoideos y su rol en la compartimentalización de la inflamación. La observación *in vivo* de estos folículos se relaciona con la presencia de lesiones subpiales e, inclusive, con atrofia cortical. Para visualizar estos folículos se deben utilizar secuencias T2-FLAIR poscontraste, ya que aumentan hasta 10 veces las chances de observarlos, en comparación con secuencias T1 poscontraste (Figura 11).

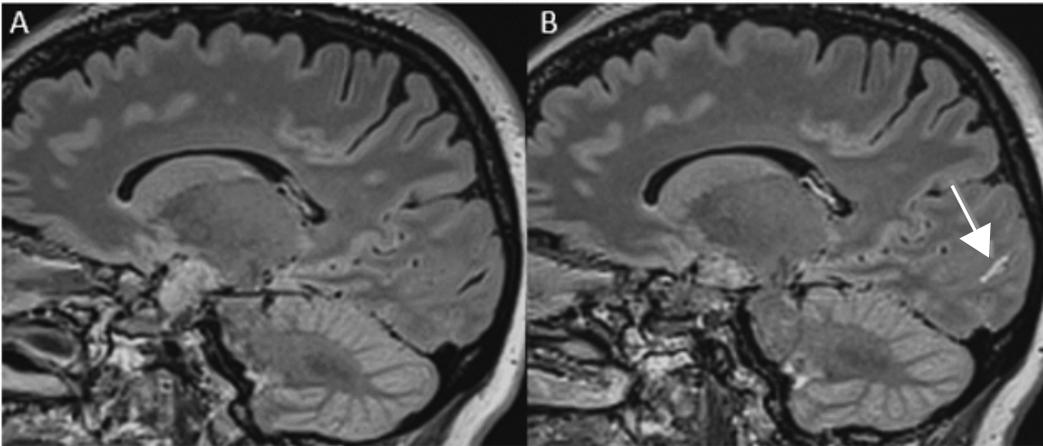


Figura 11.: **A)** FLAIR sagital. **B)** FLAIR posgadolinio; la flecha anaranjada marca un refuerzo focal a nivel occipital, sugestivo de un folículo ectópico leptomeníngeo (cortesía del Dr. Àlex Rovira).

Tomografía por coherencia óptica en la esclerosis múltiple

Introducción a los principios de la tomografía por coherencia óptica

La tomografía por coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes *in vivo* de tejidos biológicos accesibles ópticamente (retina). Esta técnica se basa en el principio óptico de la interferometría, la que, por medio de la combinación de ondas de luz provenientes de distintas superficies, generan una imagen de mayor resolución (interferencia de ondas). Dicho de otro modo, un generador de luz emite una onda de luz infrarroja de baja coherencia, dividiéndose en dos al pasar por el divisor de haces, uno con dirección al espejo de referencia y uno

con dirección a la retina. En este tejido, el haz recorre las diferentes capas y, en función de la capacidad de absorción o refringencia, cada una de estas emite una onda de luz de vuelta hacia el receptor. De acuerdo con la amplitud de la reflexión, se genera un *scan* longitudinal (*scan B*) (Figura 12). Finalmente, sobre la base de datos normalizados por edad y sexo que dispone el equipo, se pueden determinar los cambios en el espesor de las distintas capas de la retina.

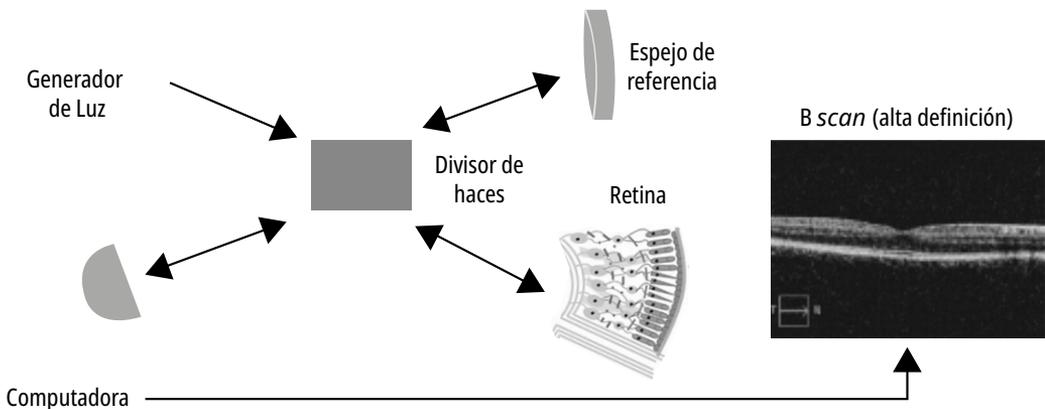


Figura 12. Principios físicos de la tomografía por coherencia óptica basados en la interferometría: los haces que inciden en la retina luego son procesados para obtener un *scan* longitudinal (*scan B*).

Interés en esclerosis múltiple

El sistema visual es el mejor comprendido y la parte más accesible del SNC humano. En cada ojo, 100 millones de fotorreceptores (conos) captan la luz, que luego es convertida por 12 tipos de células bipolares en señal eléctrica, a través los 1.158.000 axones del nervio óptico, cuya vía final común es la corteza visual occipital. Así, esta “ventana” de acceso al SNC permite comprender fenómenos en la EM utilizado principalmente como marcador de degeneración axonal.

La OCT permite evaluar las distintas capas de la retina *in vivo* (Figura 13), entre las cuales es de especial interés la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL, *retinal nerve fiber layer*) peripapilar, compuesta por fibras amielínicas de los axones de células ganglionares. La pérdida de los axones amielínicos, y la atrofia (adelgazamiento) secundaria de la RNFL, puede suceder por varios procesos (**punto de aprendizaje**):

- **Degeneración anterógrada** (degeneración walleriana): afinamiento de la RNFL.
- **Transección axonal y pérdida directa** (retrógrada): secundaria a NO.

- **Degeneración axonal transináptica** (vía cuerpo geniculado lateral): por lesiones en la vía visual posterior.

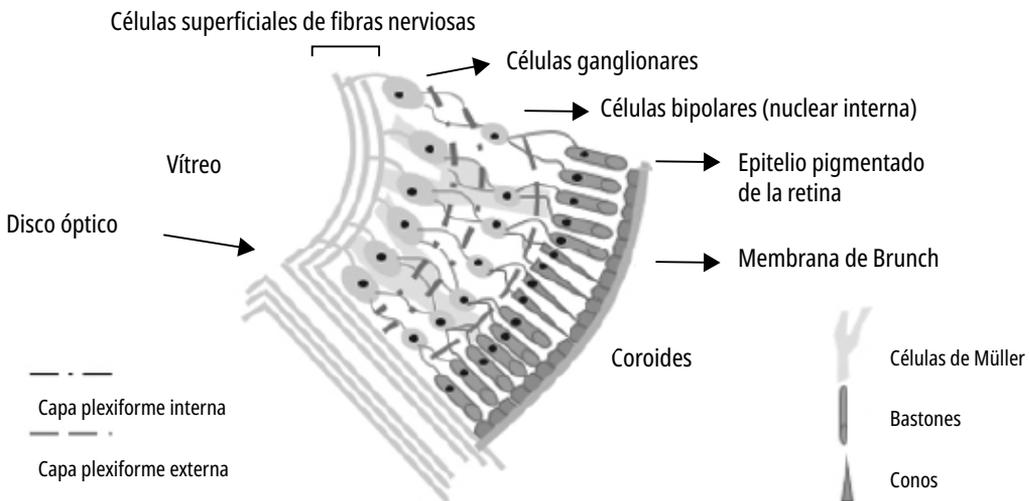


Figura 13. Esquema de las capas de la retina. Las capas de mayor interés en la esclerosis múltiple son: las capas superficiales de fibras nerviosas (fibras amielínicas de las células ganglionares [RNFL]), la capa de células ganglionares (GCL) y la capa nuclear interna.

Protocolo de evaluación de OCT

La OCT permite documentar los cambios de espesor de las capas de la retina. El hallazgo más frecuente de observar es la atrofia (afinamiento) de las capas retinianas internas (RNFL y capa de células ganglionares [GCL, *ganglion cell layer*]). Sin embargo, en la fase aguda el edema del disco óptico se caracteriza por engrosamiento peripapilar de la RNFL asociado con engrosamiento de la capa nuclear interna y, en ocasiones, edema macular microcítico. Estas últimas dos características son sugestivas de NMO según evidencia reciente, y debería inducirnos a evaluar anticuerpos aqp4.

Son dos los sitios anatómicos de relevancia para el estudio de la vía visual por OCT (**punto de aprendizaje**):

- **OCT volumen macular** (Figura 14): centrado en la mácula. Especial interés por medir el espesor de la GCL. Suele medirse junto con la capa plexiforme interna debido a la dificultad para su medición.
- **OCT del anillo peripapilar** (Figura 15): tiene por objeto medir la capa de fibras nerviosas del nervio óptico, conocida como RNFL.

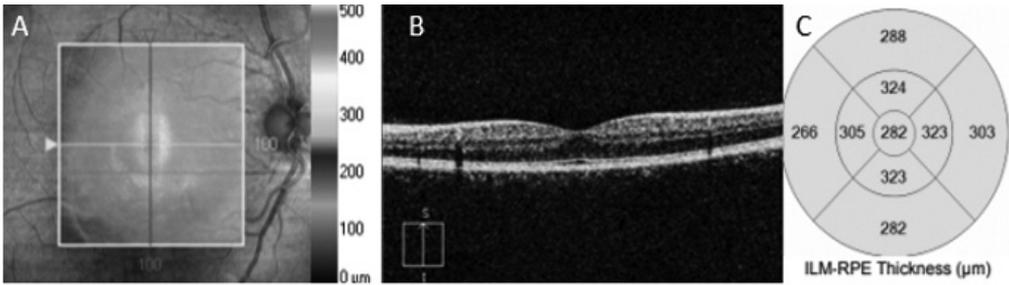


Figura 14. Exploración del volumen macular. **A)** El recuadro amarillo representa el escaneo de volumen completo. La intersección entre las líneas celeste y magenta indica el *scan*. **B)** A través de la foveola (alta definición). **C)** Valores cuantitativos, expresados en µm por cuadrantes y sectores.

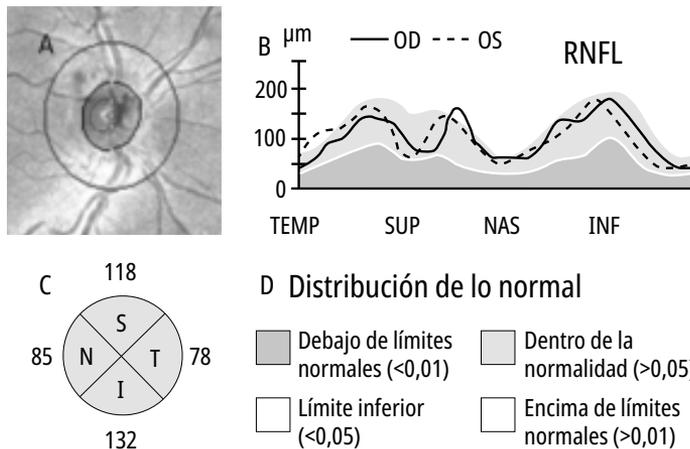


Figura 15. A) *Scan* del anillo peripapilar (círculos magenta). **B-C)** Valores cuantitativos expresados en µm por cuadrante y global. Las líneas negra continua y punteada indican el grosor de cada RNFL (OD - OS). **D)** Datos cuantitativos normalizados por edad y sexo, disponibles en el equipo. TEMP: temporal; SUP: superior; NAS: nasal; INF: inferior; OD: ojo derecho; OS: ojo izquierdo; RNFL: capa de fibras nerviosas retinianas.

OCT y EM

Hallazgos en neuritis óptica aguda (punto de aprendizaje)

La evidencia demuestra que el momento óptimo para detectar el adelgazamiento de la RNFL secundario a NO es entre los 3-6 meses, y es el sector temporal el más frecuentemente afectado. Los pacientes con marcada atrofia de la RNFL (se describió un umbral menor de 75 micras), probablemente tengan menor recuperación visual luego de 6 meses. Por ello, para establecer un pronóstico visual adecuado debería realizarse en este rango de tiempo.

Hallazgos en ojos asintomáticos de pacientes con EM

Se ha demostrado que el espesor de la RNFL peripapilar en pacientes con EM (sin haber presentado NO) es menor comparada con controles sanos, lo que indica que existe un daño axonal en la vía visual anterior de estos individuos, aun sin haber padecido NO.

Ambos hallazgos son de suma importancia para validar el método como técnica en el seguimiento evolutivo de la EM. El haber padecido NO no confiere mayor riesgo para un adelgazamiento progresivo de la RNFL, ya que, superada la fase aguda inflamatoria de la NO (luego de 6 meses), los cambios observados en esta capa son similares entre los ojos afectados y no afectados de NO. Dicho de otro modo, luego de la fase aguda, la atrofia (RNFL) se relaciona con la progresión de la enfermedad y no con el episodio inflamatorio inicial.

RNFL y su relación con parámetros clínico-radiológicos

- **Función visual:** Existe una correlación directa entre el espesor de la RNFL y los test de agudeza visual, medida por paneles convencionales (Snellen) y de bajo contraste (Sloan). Como ya se mencionó previamente, espesores por debajo de las 75 micras tienen peor recuperación en la función visual. En cuanto a los potenciales evocados visuales, la relación esperable sería respecto a la amplitud de estos, ya que refleja el número de axones indemnes del nervio óptico. Sin embargo, los resultados son poco consistentes y puede existir relación entre la OCT y la amplitud de los potenciales evocados visuales, la latencia o ambas.
- **Discapacidad:** existen datos contradictorios respecto de la relación entre atrofia de la RNFL y la progresión de la discapacidad (medida por la *Expanded Disability Status Scale* [EDSS]). Algunos estudios demostraron una relación directa entre progresión de la discapacidad y atrofia de la RNFL. El cuadrante temporal parece ser el más afectado, y pueden observarse desde estadios precoces de la enfermedad (síndrome clínico aislado), lo cual sugiere que el daño axonal existe desde etapas tempranas de la afección.
- **Fenotipos clínicos:** Se ha observado que la atrofia de la RNFL (aun en ausencia de NO) en pacientes con formas progresivas, principalmente en los fenotipos SP, es más marcada que en controles sanos, e incluso comparado con formas RR. Aunque algunos estudios no han logrado demostrar diferencias estadísticamente significativas, sugieren que el daño axonal en la retina ocurre como parte de la progresión de la EM, aun sin evidencia clínica de NO.
- **Riesgo de conversión a EM:** existen pocos datos en la bibliografía, sin embargo, los conocidos al momento no han demostrado que la OCT fuera capaz de predecir la conversión a EM.
- **Atrofia cerebral, medular y progresión de la EDSS:** un estudio transversal

reciente observó a 90 pacientes con EM sin NO previa, y evaluó la relación de la RNFL peripapilar, la GCL y la capa nuclear interna con la atrofia cerebral total, de sustancia gris, de sustancia blanca y de área espinal. Demostraron que los pacientes con enfermedad más prolongada presentaron menor espesor de la RNFL, menor volumen de la GCL y se asociaron con menor volumen cerebral (sustancia gris y blanca) y mayor puntaje en la EDSS. Además, los pacientes con menor espesor de la RNFL y menos volumen en la GCL presentaron mayor atrofia en el área espinal. Por último, en el análisis multivariado el grosor de la RNFL y el volumen de la GCL superaron a la RM para predecir discapacidad.

Diferencias con la NMO

La NO secundaria a NMO suele ser más grave y tener peor recuperación visual que la generada por la EM (**punto de aprendizaje**). Las principales diferencias por OCT son:

- **Luego de un episodio de NO, la atrofia de la RNFL y la GCL es mayor, comparado con la generada por la EM.** Sin embargo, los ojos no afectados de NO presentan mayor grosor de la RNFL que los ojos de pacientes con EM, y si bien no se conoce cómo se comporta evolutivamente, contribuye al diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.
- **Existe un compromiso difuso en todos los cuadrantes, con predominio del cuadrante nasal** (afección directa del complejo magnocelular, caracterizada por axones de gran tamaño).
- Se ha relacionado con una disminución del espesor de la capa nuclear interna por afección de las células de Müller (ricas en acuaporinas 4).
- Puede existir **edema macular microcítico** (ya mencionado), con mayor frecuencia que en la EM.

Puntos de aprendizaje

- La atrofia de la RNFL puede ser secundaria a 3 mecanismos:
 - **Degeneración anterógrada** (degeneración walleriana): afinamiento de la RNFL.
 - **Transección axonal y pérdida directa** (retrógrada) secundaria a NO.
 - **Degeneración axonal transináptica** (vía cuerpo geniculado lateral) por lesiones en la vía visual posterior.
- La OCT debe evaluar tanto el volumen macular como el anillo peripapilar.
- El sector temporal es el más frecuentemente afectado, con una atrofia máxima entre los 3-6 meses.

- Valores inferiores a 75 micras luego de los 6 meses se relacionan con menor recuperación visual.
- Luego de un episodio de NO, la atrofia de la RNFL y la GCL es mayor en pacientes con NMO, comparado con los que presentan EM.
- Existe un compromiso difuso en todos los cuadrantes, con predominio del cuadrante nasal (complejo magnocelular).
- La presencia de edema macular microcítico debe elevar la sospecha de NMO.

Referencias

Absinta M, Sati P, Reich DS. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(6):358-68.

Absinta M, Sati XP, Fechner XA, Schindler M, Naur G, Reich D. Identification of chronic active multiple sclerosis lesions on 3T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1233-8.

Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese I, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85:18-28.

Barkhof F, Jager HR, Thurnher MM, Rovira À (eds.). Multiple sclerosis and variants. In: *Clinical Neuroradiology - The ESNR Textbook*. Springer Nature Switzerland AG; 2019. Pp. 727-69.

Bouman PM, Steenwijk MD, Pouwels PJW, Schoonheim N, Barkhof F, Jonkman L, Jeurts J. Histopathology-validated recommendations for cortical lesion imaging in multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143:2988-97.

Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol*. 2017;133:25-42.

Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142:1858-75.

Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen J, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2012;11:349-60.

Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi J, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015;78(5):710-21.

Jindahraa P, Hedgesb TR, Mendoza-Santiestebanc CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:16-23.

Petzold A, Wattjes M, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser C, Fujihara K, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(8):447-58.

Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry T, Sormani M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471-82.

Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann C, et al., on behalf of the NAIMS Cooperative. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:714-22.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Cmi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.

Vidal-Jordana A, Pareto D, Cabello S, Alberich M, Rio J, Tintore M, et al. Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2225-32.

Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2012;54:556-63.

CAPÍTULO 5

Estudios complementarios II: biomarcadores y potenciales evocados visuales

Marcelo Leonel Migliacci

Médico neurólogo. Clínica Pueyrredón, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Emiliano Ruiz Romagnoli

Médico neurólogo. Servicio de Neurología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

Departamento de Neuroimágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Biomarcadores

Un biomarcador es toda sustancia utilizada para poner en evidencia un estado biológico. En la esclerosis múltiple (EM) pueden emplearse para realizar el diagnóstico, estimar el riesgo de transformación de un evento clínico aislado (CIS) en EM definitiva, medir la actividad y progresión de la enfermedad y evaluar la respuesta terapéutica.

Líquido cefalorraquídeo: análisis fisicoquímico

La etiopatogenia de la enfermedad radica en una inflamación inmunomediada del sistema nervioso central (SNC), que lleva a la desmielinización y al daño axonal. Esta inflamación se refleja en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que muestra clásicamente pleocitosis leve (<50 cél/μL, a predominio linfocitario), un ligero aumento de proteínas y un cociente de glucosa LCR/suero normal. El análisis de LCR permite, además, aumentar la especificidad en el diagnóstico y elaborar diagnósticos diferenciales. La posibilidad de error en el diagnóstico de EM se incrementa notoriamente con la ausencia de este análisis. Algunos trastornos psiquiátricos, la migraña y la fibromialgia son las patologías que con mayor frecuencia se diagnostican erróneamente como EM, por lo que el análisis del LCR es clave para excluirla. Un número >50 cél/μL ocurre solo en el 1-2 % de los pacientes con EM, por lo que, de obtenerse este resultado, debería considerarse un diagnóstico alternativo, particularmente el infeccioso.

La característica más importante de los cambios en el LCR es la producción intratecal de inmunoglobulinas (Ig) por parte de linfocitos B que sufrieron una expansión clonal. Entonces, cuando se compara el LCR con el suero, se observa un aumento, medido en forma cuantitativa, de Ig (por ej., índice IgG) o la detección, cualitativa, de bandas oligoclonales (BOC). El LCR es, principalmente, un ultrafiltrado plasmático, por lo que contiene proteínas transferidas pasivamente desde el plasma. Por lo tanto, el análisis de pares de muestras LCR/suero es imperativo para detectar la síntesis intratecal de las Ig.

Los parámetros generales del LCR en la EM se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple.

Parámetro de LCR	Hallazgo
Proteínas	• Normales o ligeramente elevadas
Cociente glucosa LCR/suero	• Normal
Recuento de leucocitos	• Ligera pleocitosis en el 50 % de los pacientes (<50 cél/μL en el 98 %)
Citología	• >linfocitos (90 %), algunos monocitos. • Raramente macrófagos, plasmocitos o granulocitos
Inmunoglobulinas cuantitativas	• IgG elevadas en un 60-70 %. IgA e IgM con menor frecuencia
Inmunoglobulinas cualitativas	• Bandas oligoclonales en 95 % de EM definitiva y 85 % en CIS

CIS: evento clínico aislado; **EM:** esclerosis múltiple; **Ig:** inmunoglobulina; **LCR:** líquido cefalorraquídeo.

Puntos de aprendizaje

- El LCR en la EM presenta una ligera pleocitosis (<50 cél/ μ L, > linfocitos), proteínas ligeramente elevadas y glucosa LCR/suero normal.
- El estudio de BOC y el índice de IgG en LCR es recomendable en todo paciente con sospecha de EM.

Fundamentación de los biomarcadores

Bandas oligoclonales

Las BOC en el LCR se originan de la producción de Ig derivada de los clones de linfocitos B restringidos al SNC. La presencia de BOC en el LCR se establece cuando hay 2 o más BOC.

Además de la EM, muchas enfermedades, sobre todo autoinmunes, causan inflamación en el LCR y síntesis intratecal de BOC (Tabla 2).

Tabla 2. Patologías asociadas con bandas oligoclonales.

Enfermedades autoinmunes	Enfermedades infecciosas	Tumorales
<ul style="list-style-type: none"> • lupus eritematoso sistémico • enfermedad de Behçet • neurosarcoidosis • Sjögren • síndrome de Morvan • encefalitis autoinmunes • síndrome de persona rígida (stiff-person) • vasculitis del SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • neurosífilis • neuroborreliosis • meningitis aséptica • VIH • encefalitis herpética • neurotuberculosis • síndrome anticardiolipina • mielopatía por HTLV • enfermedad priónica • esquistosomiasis • neurocisticercosis 	<ul style="list-style-type: none"> • cuadros paraneoplásicos (p. ej., anti-NMDA) • linfomas del SNC

HTLV: virus linfotrófico T humano; **NMDA:** N-metil-D-aspartato; **SNC:** sistema nervioso central; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

Metodológicamente se recomienda el isoelectroenfoque (IEF) seguido de inmunofijación o immunoblotting de Ig. Para determinar exclusivamente la síntesis intratecal de Ig es imprescindible analizar paralelamente muestras de LCR y suero.

Como resultado de esta detección paralela de BOC en LCR y suero, se determinan 6 patrones (Tabla 3).

Tabla 3. Patrones de bandas oligoclonales.

Patrones de bandas oligoclonales	
<i>Patrón 1:</i> (LCR- / Suero-)	<ul style="list-style-type: none"> No hay BOC en LCR ni en suero.
<i>Patrón 2:</i> (LCR+ / Suero-)	<ul style="list-style-type: none"> BOC en LCR pero no en suero, lo que indica: síntesis intratecal de Ig.
<i>Patrón 3:</i> (LCR++- / Suero+)	<ul style="list-style-type: none"> BOC en LCR en mayor número que las idénticas en suero, lo que indica: síntesis intratecal de Ig.
<i>Patrón 4:</i> (LCR+ / Suero+)	<ul style="list-style-type: none"> BOC idénticas en LCR y suero, lo que indica: reacción inmune sistémica.
<i>Patrón 5:</i> (LCR m / Suero m)	<ul style="list-style-type: none"> Bandas monoclonales (m) de IgG en LCR y suero, lo que indica: presencia de paraproteinemia sistémica (p. ej., gammapatías monoclonales).
<i>Patrón 6:</i> (LCR m / Suero-)	<ul style="list-style-type: none"> Una sola banda monoclonal de IgG en LCR, pero no en suero, lo que indica: síntesis intratecal monoclonal de Ig. Este patrón puede evolucionar luego a un patrón oligoclonal o representar una paraproteinemia intratecal.

BOC: bandas oligoclonales; **Ig:** inmunoglobulina; **LCR:** líquido cefalorraquídeo.

Los patrones 2 y 3 representan la síntesis intratecal de Ig, por lo que se consideran positivos. Los patrones 1, 4, 5 y 6 son negativos. Ante el hallazgo de una sola BOC limitada al LCR (patrón 6), el estudio se considera negativo. Una segunda punción lumbar, con un intervalo de al menos 6 meses, puede aumentar el rédito diagnóstico ante la presencia del patrón de una sola BOC en el LCR.

La especificidad antigénica de las BOC en el LCR no ha sido aún completamente aclarada. Se han identificado varias IgG de las BOC, como anticuerpos antimielina, anti-

cuerpos anticitoquinas, anticuerpos contra antígenos microbianos, anticuerpos contra virus de Epstein-Barr, entre otros. La producción intratecal de anticuerpos contra virus neurotróficos, como sarampión, rubéola y varicela zoster, es conocida como la reacción MRZ en la EM. Esta reacción consiste en la medición de las IgG contra estos virus en LCR/suero. Es menos sensible, pero más específica, que la detección de BOC en la EM. El uso de la reacción MRZ en la EM sería útil en el estudio de pacientes atípicos con sospecha de EM, especialmente si son BOC negativos.

Índice IgG

Normalmente, las IgG no son producidas intratecalmente en cantidades significativas y la mayoría de las detectadas en el LCR derivan de una producción periférica que ha cruzado la barrera hematoencefálica (BHE), por lo tanto, la IgG en el LCR no es sinónimo de inflamación del SNC. Sin embargo, en condiciones de inflamación del SNC, como ocurre en la EM, las IgG son producidas en forma oligoclonal por un pequeño número de clones de linfocitos B. El índice IgG es un análisis cuantitativo de la relación entre las IgG y la albúmina, en LCR y suero:

$$\text{Índice IgG} = \frac{\text{IgG LCR} / \text{IgG suero}}{\text{Albúmina LCR} / \text{Albúmina suero}}$$

La albúmina es una proteína producida en el hígado. Es más pequeña que las IgG y, por lo tanto, cruza la BHE más fácilmente. Entonces, su incorporación al índice permite valorar el estado funcional de la BHE. El índice de IgG es una medida más económica y rápida que las BOC, aunque tiene menor sensibilidad (véase más adelante). Los cuadros inflamatorios elevan el índice, considerándose en la EM, en general, un valor de corte >0,7 como positivo.

Puntos de aprendizaje

- BOC: el método para su detección debería ser el IEF, seguido de inmunofijación o *immunoblotting*.
- BOC: los patrones 2 y 3 representan la síntesis intratecal de Ig, por lo que se consideran positivos.
- Índice IgG en un análisis cuantitativo, más económico y rápido, pero menos sensible que las BOC.

Otros biomarcadores

Los siguientes biomarcadores muestran un interesante potencial de uso a futuro en la práctica clínica. Actualmente, solo se utilizan en centros especializados o en estudios de investigación.

Cadenas livianas libres

Las Ig están compuestas por dos cadenas livianas más dos cadenas pesadas. Las cadenas livianas, que a su vez se dividen en kappa o lambda, son producidas normalmente en exceso frente a las cadenas pesadas y son secretadas como cadenas livianas libres (FLC [*free light chains*]). En condiciones normales, se detectan en bajas concentraciones en suero, orina, LCR y fluido sinovial. En condiciones patológicas, caracterizadas por la producción aumentada y persistente de Ig, hay un aumento paralelo de las FLC.

La producción intratecal de IgG oligoclonales incrementa también las FLC, como se ha observado en EM y CIS, comparadas con otras enfermedades neurológicas no inflamatorias. El aumento de las FLC kappa (kFLC) en el LCR en la EM es mayor que el de las FLC, por lo que el uso de kFLC en el LCR tendría mejor utilidad clínica.

Las kFLC son igualmente sensibles y específicas para detectar la expansión clonal que las BOC. La producción de kFLC está aumentada en presencia de BOC en el LCR, mayormente ante los patrones 2 y 3 de las BOC (lo que indica síntesis intratecal). En un estudio, las kFLC se han encontrado en el 50 % de los LCR de 33 pacientes con BOC negativas.

La ventaja principal de las determinaciones de FLC son su simplicidad metodológica y objetividad en la medición instrumental, lo que elimina el efecto dependiente del operador de la lectura visual de las BOC. Los métodos más comunes para la determinación son la turbidimetría o el análisis nefelométrico.

Neurofilamentos de cadena liviana

Los neurofilamentos representan uno de los componentes principales del citoesqueleto neuronal y juegan un papel clave en el crecimiento axonal, la estabilidad y el transporte intracelular. Se expresan exclusivamente en las neuronas, y son altamente específicos para daño y muerte neuronal. Aumentan sus niveles como resultado del daño axonal en enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, vasculares y traumáticas. Varios estudios han demostrado que las concentraciones de neurofilamentos de cadena liviana (NfL) en suero y en LCR son altamente correlacionables, por lo que los NfL en suero (sNfL) serían excelentes biomarcadores séricos de daño neuroaxonal, es decir, para el monitoreo de enfermedades neurológicas agudas y crónicas, y para la evaluación de la eficacia o la toxicidad del tratamiento, independientemente de la patología en estudio.

Investigaciones recientes muestran que los niveles de sNfL en la EM:

- Pueden ser medidos de manera confiable (especialmente con *single-molecule array*).
- En controles normales, se asocian con el envejecimiento, pero no con el sexo.
- Están asociados con carga lesional en la resonancia magnética (RM) (aumentan sus niveles en la inflamación focal activa, medida en lesiones captantes de contraste o agrandamiento en T2, y correlacionan con la carga lesional, medida en el número de lesiones en T2).
- Aumentan luego de las recaídas clínicas.
- Disminuyen luego de iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad (TME).
- Niveles más altos se asociarían con mayor discapacidad, peor pronóstico y mayor atrofia del SNC (cerebro y médula).
- Se sugiere que niveles mayores de sNfL podrían indicar la necesidad de escalar tratamientos para mejorar la respuesta y prevenir la acumulación de discapacidad.
- Podría utilizarse como monitoreo de la actividad de la EM y su progresión.

Quitinasa 3-like 1

La quitinasa 3-like 1 (*chitinase 3-like 1* [CHI3L1]) deriva de los astrocitos. Su mecanismo de acción permanece aún poco aclarado, pero sería un factor remodelador tisular. En la EM se ha estudiado su utilidad en el pasaje de CIS a EM y en la progresión de EM primaria progresiva (véase más adelante).

Puntos de aprendizaje

- Las kFLC son igualmente sensibles y específicas para detectar la expansión clonal que las BOC.
- Las sNfL serían excelentes biomarcadores séricos de daño neuroaxonal.

Usos de los biomarcadores

Diagnóstico

BOC

Las BOC tienen alta sensibilidad (94 %) y baja especificidad en la EM (61 %), lo que resultó en un alto valor predictivo negativo (90 %), pero bajo valor predictivo positivo.

Incluso en el CIS, para evaluar el pasaje a EM, el valor predictivo negativo es del 88 %. Por lo tanto, la ausencia de BOC en el LCR debería considerarse una bandera roja que alerte sobre la posibilidad de un diagnóstico diferencial.

La revisión de 2017 de los criterios de McDonald para el diagnóstico de EM permitió que el hallazgo de BOC en el LCR cumpla con el criterio de Diseminación en Tiempo (DIT) necesario para el diagnóstico de EM, en un primer episodio desmielinizante y con una única RM de cerebro. Se especifica que las BOC deberían determinarse en ausencia de hallazgos atípicos en el LCR (por ej., muy alto número de leucocitos o de proteínas) y que la certeza de las BOC depende de la metodología usada.

El uso de las BOC como criterio de DIT en pacientes con síndromes desmielinizantes atípicos para EM puede llevar al diagnóstico incorrecto de EM. Para evitar el error diagnóstico, sería de buena práctica el empleo de las BOC para DIT solo en pacientes similares a la población en la que se validaron estos datos, es decir, pacientes jóvenes (<50 años), que se presentan con neuritis óptica (NO), síntomas de tronco o medulares típicos de EM.

En lo que respecta a EM primaria progresiva (EMPP), las BOC constituyen uno de los tres criterios diagnósticos que pueden estar agregados a la progresión de los síntomas por el período de 1 año. Si bien es posible hacer el diagnóstico de EMPP en ausencia de BOC, esta alternativa resulta poco confiable. Aun en aquellos con BOC+, un trastorno paraneoplásico o inflamatorio debería ser descartado.

Índice IgG

El índice IgG tiene una sensibilidad diagnóstica entre 50-70 % y una especificidad cercana al 70 %. La probabilidad de tener BOC+ en un paciente con índice de IgG elevado es de aproximadamente un 80 %. Esto le otorga un alto valor predictivo positivo para la presencia de BOC (y cumplir con el criterio de DIT). Un índice IgG normal no permite asegurar la ausencia de BOC (bajo valor predictivo negativo).

kFLC

En cuanto a la precisión diagnóstica de las kFLC para EM, la sensibilidad es del 95 % en la EM y del 82 % en el CIS. La especificidad es del 95 % para la EM y del 98 % para el CIS. Las kFLC pueden verse, incluso, en ausencia de BOC. Por todo esto, hay autores que proponen a la determinación de las kFLC como sustituto para las BOC en los criterios de McDonald.

Puntos de aprendizaje

- Las BOC cumplen el criterio de DIT.
- Las BOC tienen alta sensibilidad (94 %) y baja especificidad en la EM (61 %), lo

que resulta en un alto valor predictivo negativo (90 %), pero bajo valor predictivo positivo.

- Las BOC son criterio diagnóstico para EMPP, pero sigue siendo posible diagnosticar EMPP en ausencia de BOC.
- El índice IgG tiene una sensibilidad diagnóstica del 60-70 %, un alto valor predictivo positivo para la presencia de BOC y un bajo valor predictivo negativo.
- Las kFLC podrían utilizarse como herramienta diagnóstica en el CIS y en la EM.

Riesgo de transformación de CIS en EM definitiva

BOC

Las BOC tienen la mayor sensibilidad para la conversión de CIS en EM (92,1 %) y el valor predictivo negativo más alto (81,3 %). Son un factor de riesgo independiente para una segunda recaída, o sea, para la conversión de CIS a EM definitiva, independientemente de la RM.

Índice IgG

El riesgo de conversión en EM es del 92 % en el CIS con BOC+ y del 88 % en el CIS con índice IgG >0,7.

kFLC

En casos de CIS, las kFLC son positivas en el 61,5 % de los pacientes que se mantienen como CIS (CIS-CIS) al cabo de 2 años de seguimiento, y en el 86,8 % de aquellos que evolucionan de CIS a EM (CIS-EM). Por lo tanto, las kFLC en el LCR tendrían un valor pronóstico en el CIS para conversión en EM, más allá de las BOC.

NfL

Los niveles de NfL en el LCR tienen un escaso valor pronóstico en la conversión de CIS en EM.

CHI3L1

La CHI3L1 se identificó como uno de los mejores predictores de conversión de CIS en EM.

Puntos de aprendizaje

- Las BOC son un factor de riesgo independiente para la conversión de CIS a EM definitiva, con la mayor sensibilidad (92 %) y el valor predictivo negativo más alto (81 %).
- El índice IgG y las kFLC tienen un valor pronóstico en el CIS para conversión en EM similar a las BOC, aunque ligeramente menos sensible.
- Los NfL en el LCR tienen un escaso valor pronóstico en la conversión de CIS en EM.
- La CHI3L1 se identificó como uno de los mejores predictores de conversión de CIS en EM.

Pronóstico

BOC

La ausencia de BOC predice un curso relativamente benigno, menor discapacidad y menor grado de atrofia cerebral general y regional. La proporción de pacientes con EM definitiva con BOC negativas alcanza hasta el 10 %.

Se ha sugerido que **la presencia de BOC en el CIS predice conversión más rápida en EM y progresión más rápida de la discapacidad** en estos pacientes.

kFLC

Se describe una correlación entre niveles elevados de kFLC en el LCR con el mal pronóstico de discapacidad en la EM.

NfL

Los sNfL podrían usarse para medir la extensión del daño cerebral en un paciente individual, ya que son una medida cuantitativa, e independiente de la RM, de la velocidad de pérdida neuronal del SNC, en la EM y en otras enfermedades neurológicas. En grandes cohortes de pacientes se ha demostrado que los niveles de sNfL reflejan el efecto de la edad, las recaídas recientes y la discapacidad actual, medida por la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Los NfL en el LCR se asocian con el grado de discapacidad, la actividad de la enfermedad y con el tiempo desde la última recaída.

Además, ponen en evidencia la presencia de actividad inflamatoria local, medida por el número de lesiones captantes de contraste en la RM y por el aumento del número de

lesiones en T2 o su agrandamiento. Los sNfL son un indicador preciso del daño neuronal en curso y son mejores predictores de atrofia cerebral a 2 y 5 años que los parámetros agudos y crónicos de actividad lesional en la RM.

Se ha confirmado la asociación de los sNfL con la atrofia medular. Esto es clínicamente muy relevante ya que la atrofia medular es señalada como un fuerte predictor de la acumulación de discapacidad a largo plazo.

Una implicancia práctica para su determinación podría consistir en que niveles más altos de sNfL sugerirían que el paciente debería ser candidato para escalar su tratamiento para prevenir la acumulación de mayor daño neuronal. Los sNfL estarían relacionados con el daño inflamatorio agudo y crónico, es decir, con la progresión de la discapacidad. Al ser indicadores del daño neuronal reciente, podrían usarse para detectar casos de enfermedad clínicamente silente o cuando los cambios clínicos son difíciles de interpretar.

CHI3L1

Altos niveles de CHI3L1 se asocian con progresión más temprana a puntaje en la EDSS de 3 y 6, medida a 5 años, lo que confirma el rol de la CHI3L1 en el LCR como predictor de discapacidad.

La CHI3L1 tiene un rol como predictor de la evolución de la EMPP. Niveles aumentados de CHI3L1 se correlacionan con mayor puntaje de la EDSS, tanto al inicio como al mes 12. Se asociaron también con mayor riesgo de progresión de discapacidad medida por la EDSS.

Puntos de aprendizaje

- La ausencia de BOC predice un curso relativamente benigno, menor discapacidad y menor grado de atrofia cerebral general y regional.
- La BOC en el CIS predice conversión más rápida en EM y progresión más rápida de la discapacidad.
- kFLC elevados en el LCR predicen peor pronóstico de discapacidad en la EM.
- Los sNfL podrían usarse para medir la extensión del daño cerebral en un paciente individual.
- Los sNfL reflejan el efecto de la edad, las recaídas recientes y la discapacidad actual.
- Los sNfL son un indicador preciso del daño neuronal en curso y son mejores predictores de atrofia cerebral a 2 y 5 años.

- Los sNfL se asocian con la atrofia medular (predicador de la acumulación de discapacidad a largo plazo).
- Los sNfL podrían detectar actividad en la EM clínicamente silente o en situaciones difíciles de interpretar.
- La CHI3L1 en el LCR es predicador de discapacidad, incluso de EMPP.

Respuesta terapéutica

BOC

Los plasmocitos, que producen en forma persistente las BOC en la EM, son altamente resistentes a la inmunosupresión. Sin embargo, el natalizumab hace desaparecer las BOC del LCR, y estas lo hacen, completa o parcialmente, en el 82 % de los pacientes con EM luego de 2 años de tratamiento.

En el análisis de LCR postratamiento, las BOC no se modificaron con alemtuzumab, rituximab y fingolimod.

NfL

Los niveles de NfL en el LCR se mantienen estables en pacientes que permanecen sin tratamiento o en aquellos que fueron cambiados a TME con similar eficacia. Los NfL disminuyen luego de iniciar un TME o de escalarlo desde uno de primera línea a uno de segunda línea. Esta respuesta fue validada también para los sNfL. Por lo tanto, la eficacia de los TME se refleja en las concentraciones de NfL en LCR y en suero.

Los niveles de NfL en LCR se reducen significativamente con algunos TME, como con mitoxantrona, rituximab, natalizumab y fingolimod. Los pacientes tratados con fingolimod durante un año que reducen los niveles de NfL en LCR se asocian con mejoría en los parámetros de recaídas y en la RM. Aquellos que no consiguen reducirlos, tienen mayor deterioro clínico y en imágenes. Los pacientes que son escalados desde terapias inyectables a fingolimod presentan un descenso significativo de los niveles de sNfL comparados con el período en que reciben inyectables. Esto sugiere que algunos tratamientos están asociados con la reducción progresiva de los NfL en LCR y que los niveles persistentemente elevados de estos NfL podría indicar una respuesta terapéutica deficiente, pero para comprobar esto se requiere mayor evidencia. Se presentan, entonces, como potenciales marcadores para la toma de decisiones en el tratamiento individual.

Debido a su alta especificidad, la concentración normal de sNfL podría usarse como factor de vigilancia de la actividad subclínica en la EM, ya que valores normales de sNfL argumentan fuertemente en contra de la actividad actual de la enfermedad.

CHI3L1

Natalizumab, mitoxantrona y fingolimod reducen los niveles de CHI3L1 en LCR, por lo que la CHI3L1 podría usarse para monitorizar la eficacia de algunos tratamientos.

Puntos de aprendizaje

- Las BOC descienden con natalizumab, pero no con rituximab, alentuzumab o fingolimod.
- Los sNfL se reducen significativamente con algunos TME, como con mitoxantrona, rituximab, natalizumab y fingolimod, por lo que se proponen como potenciales marcadores para la toma de decisiones en el tratamiento individual.
- Los sNfL persistentemente elevados podrían indicar una escasa respuesta terapéutica.
- La CHI3L1 en LCR se reduce con natalizumab, mitoxantrona y fingolimod.

Potenciales evocados visuales en la EM

Los potenciales evocados visuales (PEV) proveen información sobre la integridad de la vía visual. Los PEV realizados mediante estimulador pattern son más sensibles para documentar NO que la RM, pero no son sensibles en el diagnóstico de EM definitiva. En una NO, el parámetro característico de desmielinización es la prolongación de la latencia de la onda P100 $>2,5-3$ desviaciones estándar (DS) de la media (102 media, ± 7 DS) o la diferencia de latencia interocular es $>6-7$ ms.

Los PEV pueden ser de campo completo (PEVcc) o multifocales (PEVmf). Los PEVcc se basan particularmente en la contribución de las fibras centrales, con una respuesta sesgada hacia la región macular. Las respuestas de zonas normales y anormales en el campo visual se mezclan, por lo que los PEVcc pueden generar falsos negativos en lesiones de poca extensión longitudinal, en la afección de pocas fibras o en lesiones retroquiasmáticas parciales. Los PEVmf, por otro lado, representan respuestas separadas de diferentes regiones, por lo que permiten identificar lesiones más pequeñas y periféricas. Los PEVmf tienen mayor sensibilidad que los PEVcc en NO sintomáticas y asintomáticas, en la EM o en el CIS.

Los PEV en la EM tienen, en general, una sensibilidad del 50-60 %, una especificidad del 95 %, un valor predictivo positivo del 85 % y un valor predictivo negativo del 80 %.

La prolongación de la latencia en el PEV tiene utilidad en la identificación de NO clínicamente silente en sospecha de EM. La sensibilidad del PEV en estos pacientes es

del 25-85 % y la especificidad del 65-90 %, con mucha variabilidad debido a la falta de estandarización de los procedimientos.

La sensibilidad del PEV depende del momento en que se realiza, con reportes de PEV anormales del 90 % de los casos dentro de los 6 meses de inicio de la NO, pero del 70 % cuando han transcurrido 1-2 años.

En cuanto a diagnósticos diferenciales, la latencia de la P100 está más prolongada en la EM que en patologías del espectro de la neuromielitis óptica, con mayor proporción de ausencia de respuesta o menor frecuencia de alteraciones subclínicas en este último grupo.

El valor pronóstico de los PEV puede establecerse de 3 maneras:

- Prediciendo el grado de daño del nervio óptico y, así, la evolución visual a largo plazo: luego de una NO, el resultado visual final no es predecible con precisión por PEVcc en fase aguda. La presencia de una respuesta cortical preservada, a pesar de la latencia incrementada, es un indicador de desmielinización parcial sugestivo de buena recuperación visual. Sin embargo, la ausencia de respuesta cortical no implica necesariamente un resultado visual deficiente, ya que podría indicar un bloqueo transitorio en la conducción.
- Prediciendo el riesgo de transformación de CIS en EM: la relación entre PEVcc y el riesgo de desarrollar EM es mala, con un valor predictivo positivo del 25 % y negativo del 65 %, en un seguimiento a 3 años.
- Prediciendo la discapacidad futura en pacientes ya diagnosticados de EM: a pesar de su limitada capacidad para el pronóstico en fase aguda, estudios de PEV a lo largo del tiempo pueden documentar una recuperación en la conducción del nervio óptico.

Existe buena correlación entre los PEV y la tomografía de coherencia óptica. Además, ambos tipos de PEV correlacionan robustamente con la RM en T2-STIR del nervio óptico.

Puntos de aprendizaje

- Los PEV *pattern* son más sensibles que la RM para documentar una NO.
- PEV anormal: latencia de la onda P100 $>2,5-3$ DS de la media o diferencia de latencia interocular $>6-7$ ms.
- Los PEVmf tienen mayor sensibilidad que los PEVcc en NO sintomáticas y asintomáticas, en EM o en CIS.

- Los PEV en la EM tienen, en general, una sensibilidad del 50-60 %, una especificidad del 95 %, un valor predictivo positivo del 85 % y uno negativo del 80 %.
- Tienen utilidad en la identificación de NO clínicamente silente en pacientes con sospecha de EM.
- Escaso valor pronóstico.

Referencias

Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141:1075-84.

Chirapapaisan N, Laotaweerungsawat S, Chuenkongkaew W, Samsen P, Ruangvaravate N, Thuangtong A, Chanvarapha N. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol*. 2015;130:25-30.

Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Precision medicine in multiple sclerosis: biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:254-62.

Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl U. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:726.

Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14.

Domingues R, Fernandes G, Leite F, de Moura Leite F, Tilbery C, Thomaz R, et al. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: far beyond the bands. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Jan-Mar;15(1):100-4.

Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005 Jun; 62(6):865-70.

Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kapoos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124:2162-8.

Gastaldi M, Zardini E, Franciotta D. An update on the use of cerebrospinal fluid analysis as a diagnostic tool in multiple sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(1):31-46.

Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult Scler*. 2015;21:1013-24.

Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2018;38:350-7.

Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis diagnosis: an update. *Medicina*. 2019 Jun;55(6):245.

Raphael I, Webb J, Stuve O, Haskins W, Forsthuber T. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Jan;11(1):69-91.

Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler.* 2001;7:359-63.

Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-1874.

CAPÍTULO 6

Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

Fátima Pagani Cassarà

Médica de planta, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Austral. Departamento de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro. Secretaria del grupo de trabajo de enfermedades desmielinizantes, Sociedad Neurológica Argentina.

Introducción

El diagnóstico de esclerosis múltiple (EM) es un diagnóstico clínico. En la actualidad, no se cuenta con una característica clínica patognomónica ni con un biomarcador que tenga una especificidad suficiente para realizar un diagnóstico de certeza. Por tal motivo, el proceso diagnóstico debe fundamentarse en la combinación de datos clínicos y de exámenes complementarios que conforman los criterios diagnósticos de EM.

Estos criterios se basan en la confirmación de diseminación en tiempo (DIT) y en espacio (DIS), y en la exclusión de diagnósticos diferenciales. Estos requisitos implican que un paciente debe experimentar, al menos, dos episodios de disfunción neurológica separados en el tiempo, y estos deben comprometer diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC) para poder realizar el diagnóstico de EM. Sin embargo, debido a que se sabe que el tratamiento precoz tiene un impacto significativo en el pronóstico a largo plazo, surgió la necesidad de realizar un diagnóstico de EM temprano, es decir, luego del primer evento clínico. Por lo tanto, se puede determinar DIS o DIT en un paciente que haya tenido dos eventos clínicos separados en el tiempo, o puede hacerse luego del primer evento clínico combinando datos de resonancia magnética (RM) y de otros exámenes complementarios.

Evolución de los criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de EM han ido evolucionando a la largo de los años en respuesta a una necesidad, cada vez mayor, de realizar un diagnóstico certero y precoz.

El primer intento por definir los criterios diagnósticos para la EM fue realizado por Charcot en 1868, quien describió “La sclerose en plaques disseminees” como una tríada de nistagmo, temblor de intención y palabra escandida. Varios años después, en 1954, Allison y Millar decidieron clasificar sus casos de “esclerosis diseminada” en “temprana”, “probable” o “posible”, basándose en la presencia de signos al examen neurológico que pudieran corresponder a múltiples lesiones. Estos criterios, si bien constituyeron los primeros criterios clínicos para el diagnóstico de EM, requerían contar con mucha experiencia y eran poco específicos.

En 1965 surgen los criterios de Schumacher. La importancia de estos criterios reside en que, si bien consideraron solo aspectos clínicos, introdujeron los conceptos de DIS y de DIT que se utilizan actualmente. Para cumplir estos criterios se requería evidencia objetiva de compromiso de dos o más áreas de sustancia blanca del SNC, que ocurrieran en dos o más episodios, que debían durar más de 24 h y que debían estar separados entre sí por al menos 30 días o tener un curso progresivo durante 6 meses. Finalmente, en 1983, Poser y colegas destacaron la importancia de incluir datos paraclínicos, como el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), en los criterios diagnósticos.

Con el surgimiento de las técnicas de RM, los criterios diagnósticos de EM debieron ser actualizados. Surgen de esta manera los criterios diagnósticos de McDonald, que se basan en tres premisas fundamentales: la existencia de un primer evento clínico compatible con enfermedad desmielinizante (síndrome desmielinizante aislado [SDA]), la presencia de DIS y DIT, y la ausencia de una explicación mejor para las manifestaciones clínicas y radiológicas que presentan los pacientes. La primera versión de estos criterios fue publicada en el año 2001, y en los años 2005, 2010 y 2017 se realizaron modificaciones con el objetivo de facilitar el proceso diagnóstico. En la Tabla 1 se resumen los requisitos para cumplir los criterios diagnósticos de McDonald 2001, 2005 y 2010.

Esta evolución de los criterios diagnósticos permitió no solo simplificar su aplicación, sino también realizar un diagnóstico mucho más temprano, permitiendo de esta manera iniciar un tratamiento precoz y modificar el pronóstico de los pacientes. El tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta que se realiza el diagnóstico de EM pasó de 2 años, utilizando los criterios de Poser, a 6 meses utilizando los criterios de McDonald 2010.

Criterios de McDonald 2017

Los criterios que se encuentran vigentes actualmente son los de McDonald 2017, propuestos por el Panel Internacional para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (*Interna-*

Tabla 1. Criterios de McDonald.

Criterios	Diseminación en espacio (DIS)	Diseminación en tiempo (DIT)
McDonald 2001	a) ≥ 3 de las siguientes: 9 lesiones en T2 o una lesión que realza con gadolinio; ≥ 3 lesiones periventriculares; ≥ 1 lesión yuxtacortical; ≥ 1 lesión infratentorial (una lesión medular puede reemplazar una lesión medular); o b) presencia ≥ 2 lesiones en T2 + bandas oligoclonales en LCR o índice de IgG elevado.	a) Presencia de lesiones que realzan con gadolinio ≥ 3 meses luego del inicio del primer evento clínico (en una región diferente a la que originó este evento); o b) aparición de una nueva lesión en T2 en una RM obtenida luego de al menos 3 meses del primer evento.
McDonald 2005	a) ≥ 3 de las siguientes: 9 lesiones en T2 o una lesión que realza con gadolinio; ≥ 3 lesiones periventriculares; ≥ 1 lesión yuxtacortical; ≥ 1 lesión infratentorial o medular (cualquier número de lesiones medulares puede ser incluido en el recuento de lesiones inicial); o b) presencia ≥ 2 lesiones en T2 + bandas oligoclonales en LCR o índice de IgG elevado.	a) Presencia de lesiones que realzan con gadolinio ≥ 3 meses luego del inicio del primer evento clínico (en una región diferente a la que originó este evento); o b) aparición de una nueva lesión en T2 en una RM obtenida luego de al menos 1 mes del primer evento.
McDonald 2010	≥ 1 lesión en T2 en ≥ 2 de las siguientes regiones del SNC: periventricular, yuxtacortical, infratentorial y médula espinal (si el paciente presenta síndrome de tronco o síndrome medular, la lesión sintomática no debe ser contabilizada).	a) Aparición de una nueva lesión en T2 o que realce con gadolinio en una nueva RM, independientemente del tiempo transcurrido entre esta y la RM basal realizada luego del primer evento clínico. b) Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realcen con gadolinio y lesiones que no realcen en cualquier momento de la enfermedad.

Ig: inmunoglobulina; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **RM:** resonancia magnética; **SNC:** sistema nervioso central. Adaptado de Trojano M. Nat Rev Neurol. 2011.

tional Panel on Multiple Sclerosis Diagnosis). El objetivo de esta revisión fue simplificar algunos componentes de los criterios de McDonald 2010 para agilizar el diagnóstico de EM, sin comprometer significativamente su especificidad. Las modificaciones propuestas por los criterios de McDonald 2017 son las siguientes:

- 1) En un paciente con SDA típico, que cumpla con criterios clínicos o radiológicos de DIS, la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR permite el diagnóstico de EM. En este caso, las BOC no representan DIT, pero permiten sustituirla para arribar al diagnóstico.
- 2) Tanto las lesiones asintomáticas como también las sintomáticas pueden ser consideradas en la determinación de DIT y DIS (en los criterios de McDonald 2010 la lesión sintomática en un paciente con síndrome de tronco, cerebelo o médula espinal no podían ser incluidas como evidencia radiológica de DIS o DIT).
- 3) Además de las lesiones yuxtacorticales, las lesiones corticales también pueden ser utilizadas como criterio de DIS en la RM.

Por lo tanto, según los criterios de McDonald 2017, en un paciente con un primer evento desmielinizante, se determina DIS cuando el paciente tenga al menos una lesión en dos o más áreas típicas de EM (periventricular, yuxtacortical/cortical, infratentorial o me-

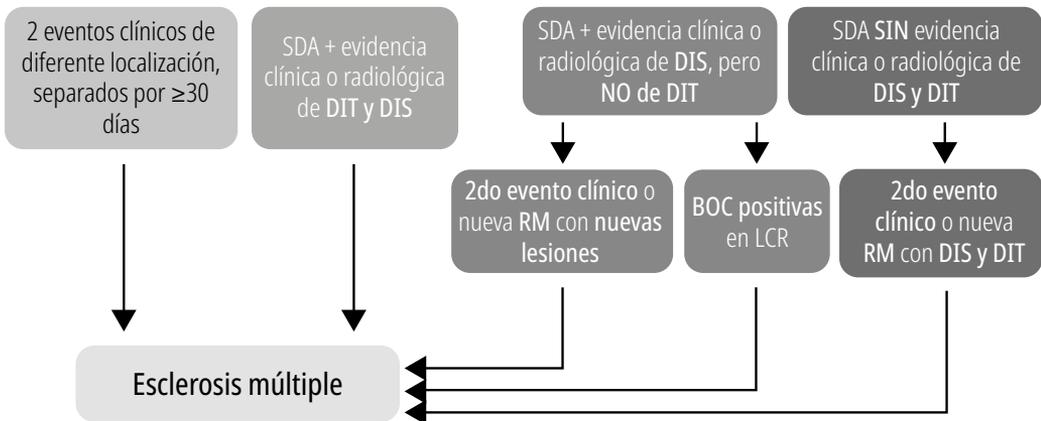


Figura 1. Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple en un paciente con un primer evento clínico.

BOC: bandas oligoclonales; **DIS:** diseminación en espacio; **DIT:** diseminación en tiempo; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **RM:** resonancia magnética; **SDA:** síndrome desmielinizante aislado.

Adaptado de Thompson AJ, et al. Lancet Neurol. 2018.

dular), y DIT cuando el paciente tenga lesiones en diferentes tiempos evolutivos (lesiones que realcen con contraste y que no realcen en el mismo estudio), ante la aparición de nuevas lesiones en un nuevo estudio de RM realizado en cualquier momento, o ante

la presencia de BOC en el LCR. En la Figura 1 se resumen los criterios diagnósticos de McDonald 2017 para los fenotipos con recaídas.

Para los fenotipos progresivos desde el inicio, los criterios de McDonald proponen diferentes recomendaciones. En estos casos es fundamental que exista progresión de la enfermedad durante al menos 12 meses, asociada con >2 de los siguientes criterios:

- ≥ 1 lesión en T2 en ≥ 1 de las siguientes regiones del SNC: periventricular, yuxtacortical/cortical o infratentorial.
- ≥ 2 lesiones en T2 en la médula espinal.
- BOC en el LCR.

Con estas modificaciones, los criterios de McDonald 2017 revitalizan el rol de las BOC en el diagnóstico de EM, reconsideran el valor de hallazgos imagenológicos no considerados previamente –como las lesiones sintomáticas y corticales–, y permiten arribar a un diagnóstico más precozmente que con los criterios previos (véase Casos clínicos).

Es importante aclarar que los criterios de McDonald fueron diseñados para diagnosticar EM en pacientes en quienes se sospecha el diagnóstico. Su aplicación no es útil para realizar un diagnóstico diferencial, ya que otras enfermedades pueden cumplir los criterios radiológicos de DIT o DIS sin ser EM. Por lo tanto, la correcta interpretación de los datos de la historia clínica, del examen físico y de los exámenes complementarios son las bases para arribar a un diagnóstico correcto.

Criterios diagnósticos de McDonald en Latinoamérica

A pesar de que los criterios diagnósticos de McDonald 2017 se utilizan en todo el mundo, se debe tener en cuenta que fueron desarrollados utilizando datos de poblaciones caucásicas adultas de Norteamérica y Europa, donde la incidencia de EM es alta. Por lo tanto, se desconoce su validez y aplicabilidad en poblaciones con diferentes características. Las poblaciones latinoamericanas se caracterizan por una alta heterogeneidad desde el punto de vista étnico, y por presentar menor prevalencia de EM y mayor prevalencia de otras enfermedades, como neuromielitis óptica, enfermedades infecciosas o déficits nutricionales, que son considerados diagnósticos diferenciales. Por lo tanto, resulta indispensable que estos criterios sean validados para su utilización en pacientes con estas características.

Recientemente se ha publicado la validación de los criterios de McDonald 2017 en la Argentina. En este artículo, elaborado por Pagani Cassará et al., aplicaron estos criterios en 108 pacientes con un primer evento desmielinizante, evaluados en dos centros de referencia de Buenos Aires, con el objetivo de evaluar su sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2. Se observó una

Tabla 2. Criterios de McDonald.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
2017	67,5 %	53,5 %	80,5 %	36,5 %
2010	31,2 %	78,5 %	80,6 %	43,5 %

VPP: valor predictivo positivo; **VPN:** valor predictivo negativo

La especificidad de los criterios diagnósticos de McDonald 2017 aumentó (87,5 %) al excluir a los pacientes que recibieron tratamiento antes del segundo evento.

Adaptado de Pagani Cassará F, *et al.* Mult Scler Relat Disord. 2020.

aceptable sensibilidad (67,5 %) y especificidad (53,5 %) de estos criterios para predecir la conversión a EM en esta cohorte de pacientes. La especificidad aumentó aún más (87,5 %) al excluir los pacientes que recibieron tratamiento modificador de la enfermedad antes de presentar un segundo evento clínico. Comparados con los criterios de McDonald 2010, los criterios de McDonald 2017 fueron más sensibles, pero menos específicos, y permitieron acelerar 10 meses el diagnóstico de EM con respecto a los criterios previos.

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, de 32 años, sin antecedentes médicos ni familiares de relevancia. Consulta por disminución de la agudeza visual monocular derecha, que se instaló a lo largo de 2 días, asociada con dolor a la movilización ocular y alteración de la visión de los colores. Al examen neurológico se evidencian hallazgos compatibles con neuritis óptica, sin otras alteraciones. Con diagnóstico inicial de neuritis óptica típica, se le solicitó una RM de cerebro y columna cervical con contraste, con evidencia de lesiones de sustancia blanca a nivel periventricular, subcortical e infratentorial (Figura 2), con lo que se cumplen los criterios de DIS. Sin embargo, ninguna de estas lesiones realizaba con gadolinio, por lo que no cumplía criterios de DIT. Se realizó, además, una punción lumbar con BOC positivas.

Comentario

Según los criterios de McDonald 2010, el diagnóstico de esta paciente es SDA, con alto riesgo de conversión a EM por la alta carga lesional y la presencia de BOC en el LCR. Pero si se aplican los criterios de McDonald 2017, en una paciente con síndrome desmielinizante típico, que cumple con criterios de DIS, la presencia de BOC en el LCR permite el diagnóstico de EM, sin ser necesario que presente DIT. Por lo tanto, se puede apreciar cómo los nuevos criterios permiten arribar al diagnóstico de EM más precozmente.

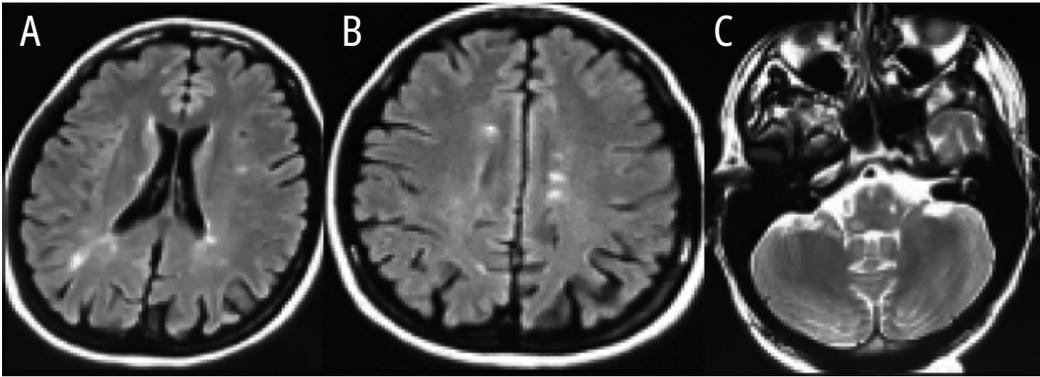


Figura 2. A-B) Secuencia FLAIR, cortes axiales. Múltiples lesiones de sustancia blanca a nivel periventricular y subcortical bilateral. **C)** Secuencia T2, cortes axiales. Lesión infratentorial derecha.

Caso clínico 2

Paciente de 28 años, sin antecedentes médicos de importancia. Refiere tener una hermana con enfermedad celíaca. Consulta a la guardia por presentar parestesias en los cuatro miembros y urgencia miccional de 48 h de evolución. Al examen neurológico presenta alteración de la sensibilidad superficial y profunda en los cuatro miembros, sin compromiso motor, y presenta una sensación de descarga eléctrica al solicitarle que flexione el cuello. Con sospecha de síndrome medular, se le solicitó una RM de columna cervicodorsal con contraste, que evidenció una imagen hiperintensa en T2, de localización posterior, a nivel C2-C3, que realizaba con contraste en T1. La RM de cerebro evidenció lesiones hiperintensas en T2 periventriculares y de tronco encefálico que no realizaban con contraste; los anticuerpos anti-NMO fueron negativos, y no se realizó punción lumbar por negativa de la paciente (Figura 3).

Comentario

La paciente presenta lesiones periventriculares, infratentoriales y medulares, por lo que cumple con los criterios de DIS. Sin embargo, no presenta realce con gadolinio en T1 en las lesiones cerebrales y solo realza la lesión medular, que es la lesión sintomática. Por lo tanto, si se aplican los criterios de McDonald 2010, esta paciente cumple criterios de DIS, pero no de DIT, ya que la lesión asintomática en síndromes de tronco, cerebelo o médula no puede ser contabilizada para DIS y DIT. Según los criterios de McDonald 2010, el diagnóstico de esta paciente es SDA. Por el contrario, dado que en los criterios de McDonald 2017 tanto las lesiones sintomáticas como las asintomáticas pueden ser consideradas en la determinación de DIS y DIT, la paciente cumple con ambos requisitos y su diagnóstico es EM.

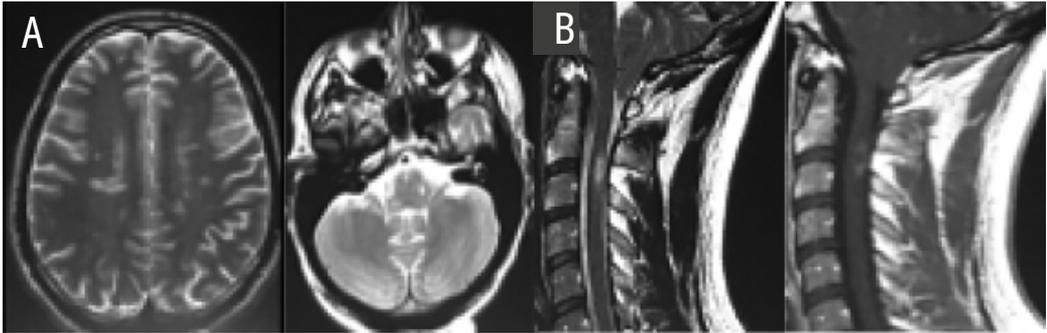


Figura 3. A) Resonancia magnética de cerebro. Secuencia T2, cortes axiales. Múltiples lesiones de sustancia blanca a nivel periventricular, subcortical e infratentorial. **B)** Resonancia magnética de columna cervical. Cortes sagitales. Imagen hiperintensa C2-C3 que compromete cordones posteriores y que realiza tras la administración de gadolinio.

Puntos de aprendizaje

- El diagnóstico de EM requiere la confirmación de DIT y DIS, y en la exclusión de diagnósticos diferenciales.
- Los criterios diagnósticos de EM han ido evolucionando a la largo de los años en respuesta a una necesidad, cada vez mayor, de realizar un diagnóstico certero y precoz.
- Los criterios diagnóstico vigentes actualmente son los criterios de McDonald 2017. Según estos criterios, en un paciente con un primer evento desmielinizante, se determinará DIS cuando el paciente tenga, al menos, una lesión en dos o más áreas típicas de EM (periventricular, yuxtacortical/cortical, infratentorial o medular), y DIT cuando el paciente tenga lesiones en diferentes tiempos evolutivos (lesiones que realcen con contraste y que no realcen en el mismo estudio), ante la aparición de nuevas lesiones en un nuevo estudio de RM realizado en cualquier momento, o ante la presencia de BOC en el LCR.
- Los criterios diagnósticos de McDonald 2017 han sido validados en Argentina.

Referencias

Brownlee W, Swanton J, Altmann D, Ciccarelli O, Miller D. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using McDonald criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):584-5.

Pagani Cassará F, Curbelo M, Vazquez G, Sedeño L, Steinberg J, Carrá A, Sinay V. Application of the 2017 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis after a first demyelinating event in patients from Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102043.

Patrucco L. Application of the McDonald criteria in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(3):2055217317721943.

Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnostic of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.

CAPÍTULO 7

Evaluación neurológica y neuropsicológica

Berenice Silva

Médica neuróloga, doctora en farmacia y bioquímica, máster en neuroinmunología. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

María Bárbara Eizaguirre

Doctora en neuropsicología. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Una correcta evaluación del paciente con esclerosis múltiple (EM), que refleje con la mayor exactitud su estado neurológico y neuropsicológico, requiere el uso combinado de una variedad de escalas que, en conjunto, permiten cuantificar el impacto de la enfermedad, documentar la evolución clínica y comparar la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos.

Hoy en día, en el consultorio, se puede realizar una evaluación neurológica y neuropsicológica completa, que contemple la mayor parte de los aspectos del paciente relacionados con la EM. Para ello, no existe una única forma de evaluar que refleje todos los aspectos del paciente y la enfermedad, sino que existen diversas escalas que pueden utilizarse. Algunas de ellas están validadas en todo el mundo y se utilizan ampliamente. Las escalas son necesarias para cuantificar el impacto de la enfermedad, documentar la evolución clínica y comparar la eficacia de los tratamientos en los ensayos clínicos.

En este capítulo se describirán los instrumentos de evaluación que han sido validados, han mostrado mayor sensibilidad y, en la actualidad, son los más utilizados.

Evaluación neurológica

Escala de Discapacidad Neurológica Ampliada de Kurtzke

En 1983 se definió la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Es una escala de 20 grados, desde 0 (examen neurológico normal) hasta 10 (muerte por EM), que va aumentando en intervalos de 0.5 puntos a partir de 1 (Anexo 1). Los pacientes se evalúan en función de la exploración neurológica y la historia clínica para cada sistema funcional (SF): función piramidal, cerebelosa, de tronco cerebral, sensitiva, visual, esfinteriana y cerebral. A continuación, se obtiene una puntuación global teniendo en cuenta, además, la capacidad de caminar.

Del puntaje EDSS 0 al 3.5 se definen los distintos grados en función de la combinación de puntuaciones de los SF. Un puntaje EDSS 0 implica una exploración neurológica normal, sin considerar los síntomas, en la que todos los SF son 0, excepto el SF cerebral que puede ser de grado 1, ya que para el cálculo del puntaje EDSS se considera 0. A partir del puntaje EDSS 4.0 los grados se definen en función de la afectación de la marcha. Por lo tanto, si existe alteración en la capacidad de caminar, el paciente debe obtener un puntaje EDSS mayor o igual a 4. Un puntaje EDSS 6 significa que el paciente requiere asistencia unilateral para caminar 100 metros, mientras que 6.5 significa que requiere apoyo bilateral para caminar 20 metros. El puntaje EDSS 7.0 define que el paciente está restringido a una silla de ruedas y no puede caminar más de 5 metros, incluso con ayuda.

La EDSS es actualmente la escala más conocida y utilizada para la evaluación del compromiso neurológico producido por la EM. Su gran difusión ha permitido la realización de estudios descriptivos, ensayos clínicos y de historia natural en diversas regiones geográficas, con un método de medida común. Esto garantiza la comparabilidad de los resultados obtenidos, a pesar de haberse realizado en distintos países o períodos.

En contrapartida, la escala EDSS tiene algunas desventajas:

- a) Está influenciada fundamentalmente por la capacidad para caminar, con poca o nula evaluación de la funcionalidad de los miembros superiores. Esto ocurre principalmente en las puntuaciones más altas de la escala, a partir del puntaje EDSS 4.
- b) La función cognitiva se encuentra poco contemplada.
- c) Diversos estudios han evaluado la sensibilidad al cambio de la EDSS, y observaron que tanto la puntuación global como la de la mayoría de los SF eran poco sensibles.

- d) Según la afectación de los diferentes SF, algunos brotes importantes pueden no afectar a la puntuación final de la EDSS. Por ejemplo, un brote que empeore la puntuación de un SF no relacionado con la capacidad de caminar, como la neuritis óptica, no modificará el grado de un paciente que puntúe 6.0 en la EDSS. Por lo tanto, la escala es muy sensible a los cambios en la capacidad de caminar, pero poco sensible a la afectación de las extremidades superiores y cognitiva.
- e) El tiempo de permanencia en cada nivel de la escala es diferente, y es más largo en los extremos inferior y superior que en los puntajes EDSS 4.0-5.5. La progresión del puntaje EDSS no es lineal, dado que entre 1 y 5 es más rápida que entre 5 y 7.
- f) Algunas puntuaciones, como por ejemplo el SF esfinteriano, se fundamentan en síntomas que describe el paciente, por lo que son solo subjetivas.

En definitiva, la utilización de la EDSS junto con otras escalas complementarias permite obtener una visión más global de la afectación producida por la enfermedad.

Prueba de los 9 agujeros

La prueba de los 9 agujeros u hoyos, conocida como *9-Hole Peg Test* (9HPT), es un instrumento cuantitativo que sirve para medir la función de los miembros superiores.

Los pacientes deben colocar 9 clavijas en un bloque que contenga 9 orificios vacíos y, luego, deben quitarlos. La mano dominante y la mano no dominante se evalúan dos veces (dos intentos consecutivos con la mano dominante son seguidos inmediatamente por dos intentos consecutivos con la mano no dominante). Para el obtener el puntaje se cronometra la ejecución de ambos ensayos con la mano dominante, así como ambos ensayos con la mano no dominante, y se obtiene el promedio del tiempo necesario para introducir y retirar las 9 clavijas en los orificios, en segundos.

Test de los 25 pies

El test de los 25 pies (*Timed-25-Foot Walk* [T25W]) es un instrumento cuantitativo utilizado para estudiar la función de los miembros inferiores y la marcha. Se solicita al paciente que camine 7,5 metros (equivalente a 25 pies), que deben estar claramente señalizados, y se le indica que lo haga lo más rápido posible, pero con paso firme. Los pacientes pueden recibir ayuda durante la caminata (con bastón o andador). La tarea debe realizarse dos veces. La puntuación se obtiene del promedio de ambas caminatas en segundos, que se cuantifican con un cronómetro.

EDSS PLUS

En los últimos años, algunos autores han propuesto la aplicación de la denominada “EDSS plus”, para perfeccionar la medición de la progresión de la discapacidad. Consta de la rea-

lización conjunta de la escala EDSS, la prueba de los 9 agujeros y el test de los 25 pies, de forma rutinaria, en todas las consultas neurológicas.

Escala de discapacidad neurológica MSFC

La *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) es un instrumento de evaluación cuantitativa, estandarizada y de tres componentes, que fue creado particularmente para su uso en estudios clínicos en pacientes con EM. Fue desarrollado por un grupo de trabajo de la Sociedad Norteamericana de EM para revisar las escalas de discapacidad y otras medidas utilizadas en los ensayos clínicos. Este instrumento se desarrolló considerando la necesidad de obtener una nueva medida de discapacidad que tomara en cuenta la multidimensionalidad clínica de la enfermedad, y que incorpore, dentro de sus dimensiones, a la función cognitiva que no había sido adecuadamente considerada en otras medidas de discapacidad clásicas como la EDSS.

La MSFC está compuesta por tres pruebas: dos de estas ya fueron descritas en párrafos anteriores, el T25W y el 9-HPT, y para agregar el componente cognitivo se sumó el test PASAT, en su versión de tres segundos, que evalúa velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo. En esta tarea, se le presenta al paciente un audio que contiene números de un solo dígito que aparecen cada tres segundos, y el individuo debe sumarle cada nuevo dígito que escucha al que escuchó inmediatamente antes. Se cuantifica el número total de respuestas correctas sobre un total de sesenta.

El tiempo de administración aproximado es de 15 minutos, aunque varía dependiendo de la capacidad del paciente. Las pruebas deben ser administradas por un examinador capacitado, no necesariamente médico, y se pueden obtener puntuaciones para cada una de las tres medidas individuales, así como una puntuación compuesta mediante la obtención de un índice.

La MSFC tiene la ventaja de incluir las tres principales dimensiones de la EM; es una escala objetiva, ya que controla las posibles interpretaciones subjetivas, minimizando la variabilidad intra e interobservador. Otra ventaja es que cualquier personal de salud entrenado puede administrarla.

Evaluación cognitiva en pacientes con EM

La evaluación objetiva de los síntomas cognitivos a partir de la utilización de herramientas específicamente diseñadas es sumamente relevante para evitar los errores diagnósticos. Existen múltiples herramientas disponibles y validadas para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con EM, que comprenden tanto cuestionarios de auto-reporte como instrumentos de *screening*, así como baterías completas de evaluación neuropsicológica.

A partir del consenso de expertos, se han publicado recomendaciones y guías internacionales acerca de cómo debe ser la evaluación cognitiva en pacientes con EM y con qué frecuencia debe realizarse. Las recomendaciones internacionales sugieren, como mínimo, una evaluación basal con una prueba validada, cuando el paciente está clínicamente estable, y una reevaluación anual con el mismo instrumento, o con mayor frecuencia según sea necesario. Además, se recomienda una evaluación más completa para cualquier persona que presente alteraciones en la evaluación cognitiva de *screening* o que demuestre clínicamente un deterioro cognitivo significativo.

Autorreporte de las alteraciones cognitivas

Los instrumentos de autorreporte suelen resultar útiles para los neurólogos, ya que posibilitan un primer acercamiento a la problemática de los pacientes de una forma sencilla. Uno de los instrumentos más utilizados, y que posee una traducción y validación argentina, es el *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* (MSNQ), que indaga la sintomatología cognitiva a partir de preguntas realizadas al paciente o a un informante (Anexo 2).

Baterías neuropsicológicas

En lo que respecta a las pruebas de evaluación neuropsicológica, una de las primeras desarrolladas para el estudio de la cognición en la EM fue la *Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Tests* (BRB-N). Esta toma entre 25 y 30 minutos en ser administrada, e incluye pruebas de memoria verbal y visuoespacial, atención, velocidad de procesamiento y fluencia verbal, sensibles para la detección de deterioro cognitivo en pacientes con esta patología, y que fueron seleccionadas a partir de un estudio exhaustivo en el cual se incluyó una batería neuropsicológica más extensa. En el año 2011, se desarrolló la validación en Argentina de la BRB-N, a través del estudio multicéntrico “Relevamiento Cognitivo Nacional en EM” (RECONEM) (Anexo 3).

Otra batería especializada de pruebas neuropsicológicas es la *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis* (MACFIMS), desarrollada por consenso de expertos, y que realiza una evaluación comprehensiva de los síntomas cognitivos asociados con la EM. En Argentina no se cuenta aún con la adaptación de dicha batería. Para su administración se requiere de 90 minutos aproximadamente, e incluye pruebas que valoran capacidad visuoespacial, memoria verbal, memoria visual, fluencia verbal, atención y velocidad de procesamiento, y funciones ejecutivas (Anexo 4).

Batería BICAMS

Con el objetivo de proporcionar a los profesionales una evaluación rápida y válida del deterioro cognitivo en la EM, se desarrolló la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS). La BICAMS es una batería fácil de administrar, que dura aproximadamente 15 minutos, y puede ser administrada por un profesional de la salud capacitado, sin entrenamiento específico en neuropsicología. Está formada por 3 tests: el *California Verbal Learning Test II*, el *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* y el

Symbol Digit Modalities Test (SDMT). La BICAMS fue validada en Argentina (Anexo 5).

Se destaca la utilidad del SDMT que, en los últimos años, ha sido la prueba neuropsicológica más recomendada por su sensibilidad, confiabilidad y validez predictiva en pacientes con EM. Existen diferentes versiones de dicha prueba, lo que permite utilizarla con frecuencia para detectar recaídas cognitivas, para realizar seguimiento de la progresión o evaluar los efectos de los tratamientos. Asimismo, el SDMT se aplica cada vez más en ensayos clínicos de fase III, e incluso investigadores destacados en el área lo sugieren como un biomarcador de actividad de la enfermedad.

El deterioro cognitivo temprano en pacientes con EM puede generar discapacidad neurológica futura y alteraciones en la calidad de vida, por lo que ignorar los cambios cognitivos podría empeorar el estado general de los enfermos. Es por esto que se recomienda la evaluación rutinaria de la función cognitiva en pacientes con EM, tanto en la clínica diaria como en los estudios de investigación farmacológica. Esta evaluación amplía la comprensión de una sintomatología notablemente relevante y contribuye a identificar a los pacientes que necesitan intervención temprana, así como adecuar los tratamientos a las dificultades específicas de cada uno de ellos.

Otras escalas de evaluación

Fatiga

Es necesario evaluar adecuadamente la fatiga en los pacientes con EM debido a que es uno de los síntomas más frecuentes, reportada en el 51-90 % de los individuos, y a su importante impacto en las actividades físicas, en los aspectos psicológicos y en la posibilidad de llevar a cabo actividades cotidianas. La fatiga puede definirse como una sensación de agotamiento, falta de energía y cansancio, distinto de la tristeza o la debilidad. Generalmente se operacionaliza como fatiga percibida, es decir, como las “sensaciones subjetivas” de fatiga autoinformadas por una persona, y se mide mediante escalas y cuestionarios. Según un metaanálisis publicado recientemente, uno de los instrumentos más utilizados para la medición de la fatiga en pacientes con EM es la *Fatigue Severity Scale*, que tiene propiedades psicométricas robustas y cuenta con su versión argentina (Anexo 6).

Depresión

La disfunción psiquiátrica más frecuente en la EM es la depresión. En estos pacientes, la prevalencia de sintomatología depresiva es de entre un 25 % y 54 % (dos a cinco veces mayor que en la población general). Estos síntomas se asocian con mala adherencia a los tratamientos, así como mayor número de ingresos hospitalarios y de recaídas, por lo que su correcta evaluación y tratamiento es sumamente relevante. Uno de los instrumentos

más utilizados para evaluar sintomatología depresiva y que cuenta con una validación argentina, es el Inventario de Depresión de Beck (BDI, *Beck Depression Inventory*), una medida de *screening* para la depresión clínica. (Anexo 7). Muchas de las publicaciones acerca de síntomas depresivos en la EM utilizan este inventario, sin embargo, existe cierta dificultad asociada con la superposición de los síntomas característicos de la depresión con los síntomas de la enfermedad, tales como fatiga, alteraciones en el sueño y la concentración, entre otros. Es por eso que algunos autores recomiendan la utilización del BDI versión rápida (BDI-FS [*Beck Depression Inventory Fast Screen*]) para ser administrado en pacientes con EM. El BDI-FS incluye siete ítems que, al ser indicativos de depresión, no presenten solapamiento con la sintomatología atribuible a otras alteraciones médicas, y ha sido validado en la población de pacientes con EM.

Calidad de vida relacionada con la salud

En los últimos años ha crecido el interés en el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con EM, no únicamente desde el área clínica, sino también en los estudios farmacológicos. Existen diversas medidas de la CVRS que han sido utilizadas en pacientes con EM; una de ellas es el *Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire* (MusiQoL), que ha sido validado como una herramienta específica de la enfermedad, simple para su administración y realización. El MusiQoL es un instrumento multidimensional, de autorreporte, que indaga acerca de diferentes áreas relacionadas con la CVRS de los pacientes (Anexo 8).

Puntos de aprendizaje

- La evaluación clínica neurológica debe realizarse cada 3-6 meses. La escala más utilizada para efectuar esta evaluación es la EDSS ampliada, si bien tiene limitaciones para evaluar la cognición, la función de los miembros inferiores y la marcha.
- La EDSS puede ser complementada con la prueba de los 9 agujeros –que evalúa la funcionalidad de los miembros superiores–, el test de la marcha de los 25 pies y la evaluación cognitiva.
- Se sugiere una evaluación cognitiva basal con una prueba validada, cuando el paciente está clínicamente estable, y una reevaluación anual con el mismo instrumento, o con mayor frecuencia según sea necesario.
- Es sumamente relevante para el seguimiento clínico de los pacientes contar con datos de autorreporte sobre los aspectos funcionales y emocionales, como también acerca del impacto de la enfermedad en la calidad de vida.

Referencias

Benedict R, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 2012;12:55.

Benedict R, Fishman I, McClellan M, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck depression inventory-fast screen in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9(4):393-6.

Benedict R, Amato M, DeLuca J, Geurts J. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):860-71.

Brenlla ME, Rodriguez CM. Adaptación argentina del Inventario de Depresión de Beck. In: Beck AT, Steer RA, Brown GK (ed.). BDI-II. Inventario de Depresión de Beck. 2nd ed. Buenos Aires: Paidós; 2006.

Cadavid D, Cohen J, Freedman M, Goldman M, Hartung HP, Havrdova E, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(1):94-105.

Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2012;11:467-76.

DeLuca J, Chiaravalloti N, Sandroff B. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):319-32.

Gromisch E, Zemon V, Holtzer R, Chiaravalloti N, DeLuca J, Beier M, et al. Assessing the criterion validity of four highly abbreviated measures from the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). *Clin Neuropsychol.* 2016;30:1032-49.

Hobart J, Freeman J, Thompson A. Kurtzke scales revisited: the application of the psychometric methods to clinical intuition. *Brain.* 2000;123:1027-40.

Izquierdo G, Ruiz-Peña JL. Clinical evaluation of multiple sclerosis: quantification by use of scales. *Rev Neurol.* 2003;36:145-5.

Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665-80.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-3.

Kurtzke JF. Natural history and clinical outcome measures for multiple sclerosis studies. Why at the present time does the EDSS scale remain a preferred outcome measure to evaluate disease evolution? *Neurol Sci.* 2000;21:339-41.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatiga y Esclerosis Múltiple (Boletín Pautas de Manejo Clínico)*. Trad. V. Aznar, F. Cáceres y L. Gold. Buenos Aires: MSC- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines; 2001.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685-91.

Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Mult Scler*. 2008;14(2):219-30.

Anexo 1

Escala EDSS expandida de Kurtzke

Sistemas Funcionales:

Piramidal

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Incapacidad mínima.
- 4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. Cuadriplejía.

Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Solamente signos.
- 3. Nistagmo moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmo intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 o 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del

- tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino: Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
 - 1. Función normal.
 - 2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
 - 3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
 - 4. Incontinencia < semanal.
 - 5. Incontinencia > semanal.
 - 6. Incontinencia diaria.
 - 7. Catéter vesical.
- Intestino
 - 1. Función normal.
 - 2. Estreñimiento < diario, sin incontinencia.
 - 3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
 - 4. Incontinencia < semanal.
 - 5. Incontinencia > semanal, pero no a diario.
 - 6. Ningún control intestinal.
 - 7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. Normal.
- 2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. El ojo que está peor con un escotoma, tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. Normal.
- 2. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. Ligera alteración cognitiva.
- 4. Moderada alteración cognitiva.
- 5. Marcada alteración cognitiva.
- 6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0 = examen neurológico normal (todos los ítems de SF son de cero).
- 1.0 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de SF.
- 1.5 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de SF.
- 2.0 = incapacidad mínima en un apartado de SF (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5 = incapacidad mínima (dos apartados de SF con puntaje 2).
- 3.0 = incapacidad moderada en un SF (un SF puntúa 3, pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5 = deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en un SF (uno tiene un grado 3) o bien tiene uno o dos SF que puntúan un grado 2 o bien dos SF puntúan un grado 3 o bien 5 SF tienen un grado 2, aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0 = deambula sin limitaciones, es autosuficiente y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día, pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en un SF (los restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5 = deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de SF de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0 = camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, o trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes SF habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5 = camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente SF habitual es de uno solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0 = requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes SF representan combinaciones con más de dos SF de grado 3.
- 6.5 = ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El SF habitual equivale a combinaciones con más de dos SF de grado 3+.
- 7.0 = incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de esta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente SF habitual son combinaciones de dos o más de un SF de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5 = incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal y

puede requerir un vehículo motorizado. El equivalente SF habitual son combinaciones con más de un SF de grado 4+.

- 8.0 = básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente SF habitual es una combinación de varios sistemas de grado 4.
- 8.5 = básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El SF habitual equivale a combinaciones diversas, generalmente de una grado 4+.
- 9.0 = paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente SF habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5 = totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente SF habitual son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10 = muerte por esclerosis múltiple.

Anexo 2

Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ)

El cuestionario MSNQ consta de quince preguntas acerca de posibles síntomas de la esfera cognitiva que deben ser calificados por el paciente con EM o un informante, en una escala que va desde nunca/no sucede hasta muy frecuente/muy molesto. Los puntajes altos en este cuestionario representan problemas cognitivos o neuropsiquiátricos graves y frecuentes, mientras que los puntajes bajos representan problemas leves y poco frecuentes. El MSNQ es confiable, tiene una validez de regular a buena, y ha sido validado en Argentina a través del proyecto multicéntrico denominado “Validación Neuropsicológica en Pacientes con EM” (VANEM).

Referencias

Benedict RH, Cox D, Thompson LL, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;10(6):675-8.

Vanotti S, Benedict R, Acion L, Caceres F, VANEM Workgroup. Validation of the multiple sclerosis neuropsychological screening questionnaire in Argentina. *Mult Scler.* 2009;15(2):244-50.

Anexo 3

Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Tests (BRB-N)

Prueba neuropsicológica	Evalúa
Selective Reminding Test	<ul style="list-style-type: none"> Aprendizaje y memoria verbal a partir de la codificación y el recuerdo de una lista de doce palabras
7/24 Spatial Recall Test	<ul style="list-style-type: none"> Aprendizaje y memoria episódica visual a partir de la codificación y el recuerdo de una configuración visuoespacial con fichas en un tablero.
Paced Auditory Serial Addition test (PASAT)	<ul style="list-style-type: none"> Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo a partir de la realización de sumas escuchando un audio.
Word List Generation	<ul style="list-style-type: none"> Fluidez verbal mediante la producción de palabras.
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	<ul style="list-style-type: none"> Atención y velocidad de procesamiento en una tarea que implica convertir símbolos en números a partir de una clave establecida.

Referencias

Cáceres F, Vanotti S, Rao S, RECONEM Workgroup. Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(10):1094-8.

Rao SM, Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin; 1990.

Anexo 4

Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)

Prueba neuropsicológica	Evalúa
Judgement of Line Orientation Test (JLO)	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad visuoespacial. Mide la capacidad de una persona para igualar el ángulo y la orientación de las líneas en el espacio.
California Verbal Learning Test, segunda edición (CVLT-II)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje y memoria verbal a partir del aprendizaje de una lista de dieciséis palabras.
Paced Auditory Serial Addition test (PASAT)	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de procesamiento de la información y memoria de trabajo a partir de la realización de sumas escuchando un audio.
Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R)	<ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje y memoria visuoespacial. El sujeto debe observar una matriz de seis diseños abstractos simples durante 10 segundos y luego reproducirla de memoria.
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	<ul style="list-style-type: none"> • Atención y velocidad de procesamiento en una tarea que implica convertir símbolos en números a partir de una clave establecida.
Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	<ul style="list-style-type: none"> • Fluencia verbal fonológica a través de la producción de palabras que comienzan con tres letras diferentes.
Sorting Test from the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)	<ul style="list-style-type: none"> • Razonamiento conceptual, formación de conceptos y flexibilidad conceptual a partir de la clasificación de tarjetas según su forma, diseño, color o asociación semántica.

Referencias

Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol.* 2002;16(3):381-97.

Anexo 5

Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)

La BICAMS incluye la adaptación de *Rao del Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) y las instancias de aprendizaje de las pruebas *California Verbal Learning Test II* (CVLT II) y *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVMT-R).

Existen datos normativos de la BICAMS para una gran variedad de países, lo que posibilita y enriquece la realización de estudios de investigación. En Argentina la batería fue validada en 2016.

Prueba neuropsicológica	Evalúa
SDMT	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de procesamiento de la información.
CVLT II*	<ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje verbal.
BVMT-R	<ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje visuoespacial.

*En la validación argentina, para el aprendizaje verbal se utilizó el CVLT I que contaba con traducción al español.

Referencias

Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 2012;12(1):1-7.

Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18(6):891-8.

Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RH, Caceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: Validation of the brief international cognitive assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol.* 2016;30:1023-31.

Anexo 6

Fatigue Severity Scale (FSS)

La FSS es una escala de auto-completado, diseñada por Krupp y colaboradores, que consta de nueve afirmaciones, con siete posibilidades de respuesta que van desde 1 (“totalmente en desacuerdo”) hasta 7 (“totalmente de acuerdo”). La puntuación final que se obtiene representa un promedio de los nueve ítems. Un mayor puntaje en la escala indica peor fatiga.

Referencias

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. *Fatiga y Esclerosis Múltiple (Boletín Pautas de Manejo Clínico)*. Trad. V. Aznar, F. Cáceres y L. Gold. Buenos Aires: MSC- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines; 2001.

Anexo 7

Inventario de Depresión de Beck (BDI) e Inventario de Depresión de Beck versión rápida (BDI-FS).

El BDI es un cuestionario autoadministrado, que consiste en 21 ítems de cuatro afirmaciones cada uno, en los cuales se le pide al examinado que elija aquella que mejor describa cómo se ha sentido durante las últimas dos semanas. Cada ítem puede obtener puntuaciones de entre 0 y 3, donde los mayores puntajes indican grados de depresión más altos. Asimismo, existen puntuaciones de corte que permiten clasificar a los evaluados en cuatro grupos: ausencia de depresión, depresión leve, depresión moderada y depresión grave. Argentina cuenta con una versión validada del BDI, denominado BDI segunda versión.

El BDI-FS incluye siete ítems que, al ser indicativos de depresión, no presenten solapamiento con sintomatología atribuible a otras alteraciones médicas, y ha sido validado en la población de pacientes con EM.

Referencias

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.

Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the beck depression inventory-fast screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(4):393-6.

Brenlla ME, Rodríguez CM. Adaptación argentina del Inventario de Depresión de Beck. En Beck AT, Steer RA & Brown GK (Eds.). BDI-II. Inventario de depresión de Beck (2ª ed.). Buenos Aires: Paidós; 2006.

Izquierdo Elizo A. Validación de la versión española del BDI-FS: un instrumento para la detección de la depresión en atención primaria. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid; 2012.

Anexo 8

Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire (MusiQoL)

El MusiQoL es un instrumento multidimensional, de autorreporte, que posee 31 ítems que indagan sobre la calidad de vida relacionada con la salud en las últimas cuatro semanas. El cuestionario se agrupa en nueve dimensiones y un índice que otorga una puntuación global del MusiQoL (Figura 1). Cada ítem tiene una construcción de escala tipo Likert, que va desde 1 (nunca/nada) hasta 5 (siempre/mucho). Una mayor puntuación en el MusiQoL implica mejor calidad de vida.

Argentina cuenta con datos normativos de dicho cuestionario mediante un estudio multicéntrico internacional, en el cual participaron centros referentes en EM.



Figura 1. Dimensiones del MusiQoL.

Referencias

Simeoni MC, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu CS, et al. Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Mult Scler.* 2008;14(2):219-30.

CAPÍTULO 8

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Lorena Mariela Cabrera

Médica neuróloga. Jefa del Servicio de Neurología, Departamento de Neurociencias, Hospital Militar Campo de Mayo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Aspectos generales

En la esclerosis múltiple (EM) existe una gran variabilidad interindividual, por lo que muchas veces se hace difícil la elección del fármaco apropiado. En los últimos años se establecieron algunos conceptos que tienden a la terapia individualizada, con aspectos propios de la patología y factores asociados con las comorbilidades del paciente, así como situaciones particulares, como el deseo de embarazo, entre otras.

Si se entiende a la etiopatogenia de la EM como de origen autoinmune, con aspectos inflamatorios y neurodegenerativos, los fármacos actuales intervienen en diferentes blancos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad. Aspectos como formas de administración, planificación familiar, agresividad de la forma de presentación y tiempo de inicio de la enfermedad son cruciales para la efectividad demostrada.

En este capítulo, de los fármacos aprobados en la actualidad, se resumirán sus características principales, farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Una forma de clasificarlos es en tratamientos continuos y reconstitución inmune.

Tratamientos continuos

Son aquellos que deben sostenerse en el tiempo, contemplando las vidas medias y las curvas de efectividad con las cuales fueron aprobados. En este sentido, se cuenta con fármacos de administración por vías subcutánea, intramuscular, intravenosa y oral (Tablas 1 y 2).

Interferones

Los interferones son proteínas señalizadoras, de la familia de las citoquinas, y se dividen en 3 tipos: I (alfa y beta), II (gamma) y III (delta). El interferón- β (IFN- β) es producido por linfocitos, fibroblastos, macrófagos y células endoteliales. Mediante su acción sobre células presentadoras de antígenos, tanto en la periferia como en el sistema nervioso central (SNC) (microglía y monocitos), junto con la acción con linfocitos T colaboradores (Th [*T helpers*]), generan un ambiente antiinflamatorio. Aumentan los niveles de interleuquina (IL)-10 e IL-4, y reducen los niveles de IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- β), promoviendo que la diferenciación de las células T CD4+ vire de un perfil Th1 a un perfil Th2. El número de Tn17 decrece, disminuyendo así la secreción de IL-17, con lo que se induce la apoptosis de células T autorreactivas.

La forma de administración es subcutánea o intramuscular y de frecuencia variable, dependiendo del tipo de IFN (Tabla 1). Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyen síntomas pseudogripales, cefalea, trastornos tiroideos, depresión, reacciones alérgicas, elevación de enzimas hepáticas –con posibilidad de generar hepatitis grave (Tabla 1)– y trastornos hematológicos, como leucopenia y linfopenia. Sin embargo, la mayoría de ellos son infrecuentes, pero deben tenerse en consideración para los monitoreos habituales. Para contrarrestar síntomas asociados con la aplicación, se sugiere un antiinflamatorio no esteroide (AINE) de manera concomitante. La forma de presentación habitual incluye un autoinyector que requiere un mínimo entrenamiento previo, y se establecen estrategias para asegurar la adherencia al fármaco, principal motivo de fracaso de la terapia.

El monitoreo requiere hemograma, hepatograma y *screening* tiroideo, en intervalos regulares cada 3 o 6 meses.

El uso de interferones se recomienda en pacientes con baja carga lesional y en el que los factores pronósticos se inclinen por un curso benigno. Su uso también se considera en pacientes con inmunodeficiencias o enfermedades infecciosas latentes, como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y tuberculosis (TBC), así como en el embarazo. Los eventos relacionados con la aplicación deben ser advertidos y controlados para mejorar la adherencia.

Tabla 1. Datos sobre eficacia, dosis, vía de administración y eventos adversos de los inyectables aprobados.

TME	Interferón β -1b	Interferón β -1a	Interferón β -1a	Peginterferón β -1a	Acetato de glatiramer
Proceso de producción	<i>E. coli</i>	Ovario de hámster chino	Ovario de hámster chino	Ovario de hámster chino. Pegilación	Polímero sintético
Estructura molecular	165 AA Proteína recombinante no glicosilada; falta de aminoácidos en la posición 1; sustitución de serina por cisteína en la posición 17	166 AA Glicoproteína recombinante idéntica a IFN- β humano	166 AA Glicoproteína recombinante idéntica a IFN- β humano	166 AA Glicoproteína recombinante idéntica a IFN- β humano Polietilenglicol	Copolímero aleatorio de glutamato, lisina, alanina, tirosina
Administración	SC	IM	SC	SC	SC
Dosis	250 μ g	30 μ g	22/44 μ g	125 μ g	20/40 mg
Frecuencia	Días alternos	Semanalmente	Tres veces por semana	Cada dos semanas	Diariamente/ tres veces por semana*
Estudio de eficacia	IFN- β MS Study Group 1993	MSCSG 1996	PRISMS 1998	ADVANCE 2014	Cop1 MSSG 1995/GALA 2013
Recaídas					
Tasa anualizada	0,84	0,61 (ITT-0,67)	0,91/0,86	0,3	0,59/0,33
RR relativo	34 %	32 % (ITT-18 %)	27/33 %	36 %	29/34,4 %
RR absoluto	0,43	0,29 (ITT-0,15)	0,37/0,42	0,14	0,25/0,17
NNT	2,3	3,5 (ITT-6,7)	2,7/2,4	7	9
Reducción de la enfermedad	29 %	37 %	30 %	38 %	12 %
Progresión					

TME	Interferón β -1b	Interferón β -1a	Interferón β -1a	Peginterferón β -1a	Acetato de glatiramer
NNT	9	8	8	37	33
Reducción en nueva T2	83 %	52 %	78 %	67 %	35/35 %
Actividad Gd+ actividad RM	75 %	50 %	84 %	86 %	39/45 %
EA principal	RSI, síntomas similares a los de la gripe, aumento de la espasticidad y fatiga, depresión, migraña, menstruación con irregularidades, leucopenia, alteración función hepática, microangiopatía trombótica (manifestada principalmente como PTT o SUH)				RSI, urticaria lipoatrofia, linfadenopatía

Adaptada de Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. (2019) Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1-24.

AA: aminoácidos; EA: eventos adversos; Gd: gadolinio; IFN: interferón; IM: intramuscular; ITT: intención de tratar; NNT: número necesario a tratar; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; RM: resonancia magnética; RR: risk ratio; RSI: reacciones en el sitio de la inyección; SC: subcutáneo; SUH: síndrome urémico hemolítico; TME: terapias modificadoras de la enfermedad. *No significativo. Los valores en negrita indican los parámetros de resultado y los EA más importantes.

Acetato de glatiramer

El acetato de glatiramer (AG) es un copolímero sintético, compuesto por una mezcla de polipéptidos compuestos por 4 aminoácidos (glutamato, lisina, alanina y tirosina). Molécula inicialmente desarrollada como un análogo químico de la proteína básica de mielina (PBM) para inducir un modelo experimental de encefalitis alérgica, pero, sorprendentemente, no solo no la inducía, sino que la prevenía.

Si bien su modo de acción no está completamente entendido, interviene en una variedad de vías inmunológicas y no inmunológicas. El AG reacciona con la PBM a nivel humoral y celular, y probablemente funciona como un péptido ligando alterado que promueve la regulación de células T en lugar de estimular las células T supresoras de antígenos auto-reactivas. Los efectos inmunomoduladores radican en una fuerte unión a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II sobre las células presentadoras de antígenos (CPA), mientras compiten con la PBM y con otros antígenos de mielina para esos sitios de unión, lo que da como resultado una respuesta T alterada y la generación de células Th2 reguladoras que reconocen el AG y la PBM, las cuales pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y secretar citoquinas antiinflamatorias y ejercer supresión de las células T autoagresivas en el SNC. El AG también modula los macrófagos, microglía y las células dendríticas, hacia un ambiente antiinflamatorio. Sobre las células B, reduce el número de plasmoblastos y células B de memoria, y promueve un perfil an-

tiinflamatorio. Promueve mecanismos de reparación, remielinización y neurogénesis en los modelos de encefalomielitis alérgica experimental (EAE), aumentando la proliferación, migración y diferenciación oligodendroglial y de células progenitoras neuronales.

La forma de administración es subcutánea, con aplicaciones diarias de 20 mg y aplicaciones de 40 mg 3 veces por semana (Tabla 1).

Los principales eventos adversos incluyen reacciones locales en el sitio de inyección (sensibilidad, prurito, eritema, induración), linfadenopatía regional, lipoatrofia local –que puede ser permanente–, reacciones alérgicas y, raramente, necrosis en el sitio de inyección (Tabla 1).

El 16 % de los pacientes presentan un estado sistémico compuesto por rubefacción, disnea, palpitaciones, diaforesis y ansiedad inmediatamente después de la inyección, el cual se resuelve de manera espontánea unos minutos después sin dejar secuelas; en estos casos también se recomienda tratamiento sintomático con un AINE adecuado para el paciente, y el entrenamiento para su autoinyección en forma ambulatoria (Tabla 1).

El uso del AG se recomienda en pacientes con baja carga lesional y en quienes los factores pronósticos se inclinan por un curso benigno. Su empleo también se considera en pacientes con inmunodeficiencias o enfermedades infecciosas latentes, como VIH, VHB y TBC, y en el embarazo.

Teriflunomida

Es el metabolito activo de la teflunomida, que fue utilizada para la artritis reumatoide desde 1988. Interfiere en la síntesis de *de novo* de las pirimidinas y en la replicación del ADN en las células T y B que están proliferando activamente, inhibiendo en forma reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa. Como el resto de las células T usan nucleótidos provenientes de la degradación del ADN y del ARN y no necesitan esta enzima, la respuesta inmune protectora permanece, pero la activación de células T y B se encuentra reducida. La teriflunomida atraviesa la BHE, reduce la proliferación de la microglía e induce la producción de IL-10 por la microglía *in vitro*. Inhibe la producción de IL-17, TNF- α y tirosinas quinasas, la vía del factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y la secreción de inmunoglobulinas (Ig) por las células B activadas, e interfiere en la vía de la kineurina. Induce la apoptosis de las células B transformadas por el virus de Epstein-Barr (VEB). *In vitro*, promueve la diferenciación de oligodendrocitos, aminorando la axonopatía provocada por citotoxicidad de las células T CD8 y promoviendo la proliferación de las células reguladoras T CD8+ en el SNC de ratón. A pesar de esta inmunomodulación y de los efectos citostáticos, más del 90% de los pacientes tienen respuesta inmune protectora, suficiente respuesta a antígenos y serología protectora cuando se observan los niveles posvacunales contra la Influenza estacional.

La forma de administración es vía oral, mediante comprimidos de 14 mg cada 24 h. Los eventos adversos más frecuentes son afinamiento del cabello, aumento de transaminasas, náuseas, diarrea, parestesias, dolor en miembros, artralgia, nasofaringitis, polineuropatía.

tía y menorragia. El afinamiento del cabello ocurre en el 10-14 % de los pacientes, y la teriflunomida debió discontinuarse por esta causa en el 1,4-2 % de los pacientes en los estudios fundamentales (*pivotal*) (Tabla 2). En los estudios de la vida real, la causa más frecuente de discontinuación son los síntomas gastrointestinales. Se encuentra contraindicada su continuación en el embarazo y, en caso de su planificación, debe realizarse lavado con colestiramina o carbón activado; la concentración de teriflunomida en sangre debe ser $<0,02 \mu\text{g/mL}$ en 2 muestras obtenidas con 14 días de diferencia para considerar segura la gestación. Es importante tener en cuenta este potencial riesgo, por lo cual la información al respecto –tanto en mujeres como en varones– debe reiterarse en las sucesivas visitas.

Al indicar teriflunomida en mujeres en edad fértil debe hacerse especial énfasis en los métodos de anticoncepción y, eventualmente, en la posibilidad de lavado del fármaco. Aspectos como el afinamiento del cabello deben ser advertidos y explicar su curso temporal. El evento adverso más frecuente es la aparición de síntomas gastrointestinales.

Fingolimod

El fingolimod tiene como blanco fundamental de su mecanismo de acción prevenir el ingreso de linfocitos autorreactivos al SNC, reteniéndolos en órganos linfáticos secundarios. La interacción entre esfingosina 1-fosfato (S1P), una señal para esfingolípidos, y sus receptores S1PR1-5, es esencial para que los linfocitos puedan egresar de órganos linfoides secundarios a la circulación sistémica. La búsqueda de moléculas blanco en esfingosina fosfato identificó un metabolito fúngico –la miriocina–, que llevó al desarrollo del FTY720 (fingolimod). El fingolimod es un antagonista funcional de S1P/S1PR 3, 4, 5 (el S1PR1 es el predominante en los linfocitos); al unirse a este, genera una internalización del S1P/S1PR, con lo que previene el egreso de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Este efecto se observa primariamente en la retención de linfocitos T *naïve* CD4- y CD8-, y células T de memoria (CD45RA-); el mismo efecto se registró más tarde en CD4+ y CD25+, lo que podría tener implicancias en la reducción proinflamatoria de linfocitos reactivos. Los linfocitos B también son secuestrados en el bazo, pero no es la única vía que se requiere para el egreso.

El fármaco se administra como comprimido por vía oral, en dosis de 0,5 mg/día. El principal evento adverso es la bradicardia y, menos frecuentemente, el bloqueo auriculoventricular, probablemente debido a los efectos sobre S1PR1 en los miocitos auriculares. La bradicardia con frecuencia es asintomática y se observa en las primeras horas de administración de la primera dosis, y puede registrarse nuevamente si el fármaco fue suspendido por más de 14 días. El edema macular ocurre en el 1 % de los pacientes en los primeros 3 meses, y se resuelve al suspender. Entre los efectos adversos se reportan: elevación de enzimas hepáticas; incremento de infecciones del tracto respiratorio; varicela zoster diseminada; carcinomas cutáneos de células basales y escamosas y linfoproliferativos; infecciones oportunistas, como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), herpes simplex asociado con encefalitis e infecciones criptocócicas (Tabla 2). En el monitoreo, se considera la administración supervisada de la primera dosis, con electrocardiogramas de control durante las primeras 6 horas posteriores a la toma, en ambiente hospitalario. Se debe pesquisar previamente serologías para VHB, VHC, VIH, varicela zoster (de no poseer anticuerpos, se debe realizar una rápida vacunación y retrasar el inicio 6 semanas).

Tabla 2. Datos sobre eficacia, dosis y eventos adversos de los agentes de tratamiento continuo orales e intravenosos.

	Fingolimod	Teriflunomida	Dimetilfumarato	Natalizumab	Siponimod	Ocrelizumab
Año de aprobación	2010	2012	2013	2004, 2006	2019	2017
Blanco terapéutico	Receptores S1P	DHODH	Nrf2	VLA -4	Receptores S1P1,5	CD20
Dosis	0,5 mg VO	14 mg VO	240 mg VO	300 mg IV	2 mg	600 mg IV
Frecuencia	Diariamente	Diariamente	Dos veces al día	Cada cuatro semanas	Diariamente	Cada 6 meses
Estudio	FREEDOMS 2010	TEMPO 2011	DEFINE 2012	AFFIRM 2006	EXPAND 2018	OPERA/ ORATORIO
Recaídas						
Tasa anualizada	0,18	0,37	0,17	0,23		0,155
RR relativo	54 %	31 %	53 %	68 %	55,5 %	46 %
RR absoluto	0,22	0,17	0,19	0,5		0,135
NNT-2y	4,5	5,8	5	2		7,4
Progresión de la discapacidad						EMRR/EMPP
RR relativo	32 %	30 %	38 %	0,23	21 %	40/24 %
RR absoluto	0,064	0,071	0,11	0,12	0,055	0,054/0,115
NNT-2y	15	14	9	8	18	18,5/7
Reducción de lesiones en T	74 %	67 %	85 %	83 %	79 %	80/92 %
Reducción de lesiones GD+	82 %	80 %	90 %	92 %		94/95 %
Reducción de pérdida de volumen cerebral	36 %	25 %* (BPF) 37 % (SIENA)	NA	NA	23,4 %	19/17,5 %
NEDA-3 vs. comparador	33/13 %	23/14 %	23/11 %	37/7 %		48/27 %

	Fingolimod	Teriflunomida	Dimetilfumarato	Natalizumab	Siponimod	Ocrelizumab
EA principal y EA de interés	Bradycardia, BAV, PFH ↑, TA ↑, linfopenia, edema macular, infecciones oportunistas (LMP, criptococo), malignidades de la piel	Diarrea, TA ↑, PFH ↑ alopecia, NP, linfopenia	Rubor, síntomas del tracto gastrointestinal, PFH ↑, ITU, linfopenia, LMP	Infecciones (LMP, herpes), reacciones a la infusión, hepatotoxicidad	Bradycardia, edema macular, infecciones por herpes zoster, nevo melanocítico	RAIS/ neoplasias asociadas

Adaptada de Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. (2019) Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1-24.

BAV: bloqueo auriculoventricular; BPF: fracción parenquimatosa cerebral; DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa; GD: gadolinio; IFN: interferón; IM: intramuscular; ITU: infección del tracto urinario; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; NEDA: sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA-3); NNT: número necesario a tratar; Nrf2: factor nuclear (derivado de eritroide 2); PFH: pruebas de función hepática; PN: polineuropatía; S1P: esfingosina 1-fosfato; SIENA: evaluación de la imagen estructural, mediante normalización de la atrofia; TA: tensión arterial; *No significativo.

Se deberá solicitar evaluación oftalmológica con examen de fondo de ojo, campimetría con protocolo de mácula o, de ser posible, tomografía de coherencia óptica (OCT), electrocardiograma previo en busca de alteraciones preexistentes en el ritmo u otras alteraciones, hemograma y hepatograma. Si bien se han reportado infecciones por virus John Cunningham (VJC), dada su bajísima incidencia no se pesquisa este virus. De ocurrir un grado de linfopenia grave, debe suspenderse el fármaco por al menos 2 semanas, y reevaluar la posibilidad de continuar con mayor frecuencia de monitoreo de hemograma o rotar por otro fármaco, de ser necesario. Se encuentra contraindicado en el embarazo y la lactancia, por lo que es muy importante la planificación familiar en mujeres bajo esta terapia.

La principal fortaleza del fingolimod es la dosis única por vía oral en las formas activas de la enfermedad. Es considerado de alta eficacia, mejorando la adherencia y la calidad de vida de los pacientes. Es imperativo el monitoreo cardiológico de la primera dosis, así como el monitoreo de laboratorio y oftalmológico, al menos trimestralmente durante el primer año.

Dimetilfumarato

El dimetilfumarato (DMF), y su metabolito activo, el monometilfumarato (MMF), generan una respuesta antioxidante mediante la activación de la vía de Nrf-2, lo que

puede resultar en propiedades neuroprotectoras bajo la influencia del NF- κ B en la respuesta celular. La activación lleva a la expansión de FOXP3+ regulatorio de células T y DC 56 *natural killer*, y reduciendo los niveles de células T y células B. En pacientes tratados con DMF se reducen las subpoblaciones T y B, con lo que cambia la funcionalidad de las células presentadoras de antígenos. El MMF atraviesa la BHE e, *in vitro*, demuestra cambios en la microglía activada y en los astrocitos; además, incrementa el número de precursores de oligodendrocitos.

El fármaco se administra por vía oral en comprimidos de 240 mg 2 veces al día. Como eventos adversos frecuentes se observó rubor facial (38 %), diarrea (13-15 %), náuseas (11-13 %), dolor abdominal (10 %) vómitos (10 %) e incremento de las enzimas hepáticas (36 %) (Tabla 2). Las discontinuaciones se vieron frecuentemente en relación con el rubor facial y con los eventos gastrointestinales. Se registró linfopenia en el 28 % de los pacientes, de grado 2 y grado 3 en un 4-10 % de ellos, comparado con placebo (1 %). Con respecto a las infecciones comunes, no hubo diferencias significativas entre placebo y AG; sin embargo, se reportaron casos de infecciones oportunistas por el VJC, con la generación subsecuente de LMP, tanto en pacientes con EM como en estudios para psoriasis, así como en casos de linfopenia grado 3. Esta linfopenia puede sostenerse por largo tiempo, motivo por el cual es importante tenerlo en cuenta a la hora de deber realizar un cambio de tratamiento, considerando entre las estrategias fármacos como el fingolimod, que secuestran los linfocitos circulantes, y el alemtuzumab, que genera una depleción masiva. Los eventos adversos pueden tratarse sintomáticamente con aspirina, en el caso del rubor facial, o con procinéticos en los eventos gastrointestinales, con el fin de mejorar la adherencia al fármaco. Además, se debe implementar una titulación creciente, comenzando con 240 mg/día por 15 días para acondicionar la tolerancia, y luego utilizar dosis de 240 mg cada 12 h.

Considerar la administración de DMF asociado con fármacos que ayuden a disminuir los síntomas gastrointestinales frecuentes. Se debe realizar la titulación progresiva para la adaptación del paciente a estos.

Natalizumab

El ingreso de linfocitos autorreactivos a través de la BHE representa parte de la patogénesis de la EM. Este paso requiere la transmigración a través del endotelio inflamado. El natalizumab es el primer anticuerpo humanizado recombinante IgG4 que inhibe la migración linfocitaria al SNC y en el tracto gastrointestinal. Al bloquear la alfa 4 integrina, que se encuentra sobre los linfocitos, evita la interacción con la molécula de adhesión VCAM-1 expresada en el endotelio y, por consiguiente, reduce la inflamación en el SNC. Este mecanismo ocurre tanto en linfocitos T como en linfocitos B, lo que provoca una reducción de los efectos de la inmunidad adaptativa en el SNC.

El uso de natalizumab se ha asociado con el incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el VJC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido a esto, se debe monitorizar regularmente durante todo el tratamiento y tanto los pacientes como sus cuidadores deben recibir instrucciones sobre los sig-

nos y síntomas tempranos de la LMP (p. ej., síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). El VJC causa también neuronopatía de células granulares (NCG) del cerebelo, provocando síndrome cerebeloso.

Los factores que se asocian con aumento del riesgo de LMP incluyen:

- Presencia de anticuerpos anti-VJC.
- Nivel de respuesta de los anticuerpos INDEX, o índice, en pacientes que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.
- Duración del tratamiento, especialmente a partir de 2 años (después de 2 años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados de nuevo sobre el riesgo de LMP).
- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con natalizumab.

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren mayor riesgo de desarrollar LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos.

Los pacientes que presentan los tres últimos factores de riesgo mencionados de LMP tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir la enfermedad.

En los pacientes tratados con natalizumab, con anticuerpos anti-VJC positivos y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de dichos anticuerpos (índice) se asocia con el nivel de riesgo de LMP (es decir, el riesgo es mayor en los pacientes que presentan un índice alto de anticuerpos respecto de los que tienen un índice bajo).

Los datos disponibles en la actualidad sugieren que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9, y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento durante más de 2 años.

Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden estar todavía en riesgo de presentar LMP por motivos tales como una nueva infección por VJC, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo en las pruebas.

Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En aquellos con índice bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.

En forma complementaria se debe disponer de una resonancia magnética (RM) reciente (menos de 3 meses) como referencia y repetirla al menos una vez al año. En los pacientes que presentan mayor riesgo de LMP se debe considerar la realización de RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado. Si se sospecha la existencia de LMP o de NCG por VJC, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado la LMP.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben natalizumab, después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI se debe a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Este fenómeno lleva a la aparición de nuevas lesiones en T2 y al agrandamiento de otras.

El natalizumab se administra en forma intravenosa mediante una infusión, cada 4 semanas, de 300 mg. En el contexto de las infusiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad, lo que obliga a un protocolo que incluye una premedicación con antihistamínicos y esteroides. Existe evidencia de que el fármaco podría utilizarse con la misma dosis, extendiendo el período por 2 semanas más, con la misma eficacia (Tabla 2).

El natalizumab es considerado para las formas activas y agresivas, obteniéndose resultados efectivos y rápidos. Requiere estricto monitoreo del VJC para mitigar ese posible riesgo.

Ocrelizumab

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, que tiene como blanco principal las células B maduras e inmaduras, con menos impacto sobre los plasmocitos y las células hematopoyéticas. Su acción farmacológica se logra por un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, a diferencia de su antecesor el rituximab, que es un anticuerpo quimérico que actúa por un mecanismo de citotoxicidad dependiente del complemento.

Los estudios que confirmaron la eficacia y seguridad del ocrelizumab son el OPERA y el ORATORIO, ambos comparados con IFN- β 1a, en los que demostró reducir en forma significativa la tasa anualizada de recaída, así como la progresión de discapacidad confirmada a los 12 y 24 meses, motivo por el cual este fármaco fue aprobado tanto para la EM con recaídas y remisiones (EMRR), como para la EM primaria progresiva (EMPP) (Tabla 2).

Como eventos adversos se reportaron reacciones adversas a la infusión, especialmente en la primera administración, y aumento de informes de carcinoma de mama (2,3 %). Se administra en forma intravenosa cada 24 semanas, con una dosis de mantenimiento de 600 mg. En este período, los pacientes se mantienen con bajo recuento de las células B mencionadas. Entre los eventos adversos puede observarse aumento de las infecciones latentes, incluido herpes zoster. Se requiere de 6 a 12 meses de suspensión en las pacientes que deseen embarazo.

El ocrelizumab constituye el primer fármaco aprobado para la EMPP que, por su perfil, permite inducir un ambiente inmunológico efectivo contra la enfermedad por al menos 6 meses, considerado también para los pacientes con alta actividad con EMRR. El monitoreo para mitigación de riesgos consiste en análisis de laboratorio trimestrales, control de infecciones y estricto control ginecológico para la prevención del carcinoma de mama.

Ofatumumab

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el receptor de membrana CD20 de los linfocitos B y que, luego de su unión, induce la lisis de estas células. Como consecuencia de la depleción de células B resultante del mecanismo de acción del ofatumumab, se obtiene una disminución de la actividad inflamatoria en el SNC, presente en los pacientes con EM y, por lo tanto, un mejor control de la enfermedad.

El ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR y se presenta como opción terapéutica para esta población de pacientes debido a que ha demostrado alta eficacia en relación a las recaídas y la progresión de la discapacidad, acompañado de un perfil de seguridad muy favorable y flexibilidad en su administración. Los estudios preclínicos muestran que, en comparación con la administración intravenosa, la administración subcutánea del ofatumumab permite una distribución más específica de la droga hacia los ganglios linfáticos, órganos que tienen un rol central en la patogénesis de la EM.

Para evaluar la eficacia y seguridad del ofatumumab en pacientes con EM, se diseñaron dos estudios clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego, de doble simulación, controlados con comparador activo (teriflunomida), de grupos paralelos, multicéntricos y de duración flexible (ASCLEPIOS I y II). Ambos estudios demostraron que la administración subcutánea y mensual del ofatumumab en dosis de 20 mg reduce ampliamente la actividad de la enfermedad y el empeoramiento de la discapacidad en la mayoría de los pacientes, y se logra así que el 88 % de los pacientes esté libre de evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA-3) en el segundo año de tratamiento. Esto equivale a que 9 de cada 10 pacientes incluidos en el seguimiento de estos estudios durante 2 años no presenten signos de actividad de la enfermedad según la evaluación de los componentes de la RM, la presencia de recaídas o la progresión de la discapacidad.

Respecto a la seguridad, recientemente se publicaron los resultados a 3,5 años provenientes del estudio ALITHIOS (estudio de extensión), que incluyó a pacientes expuestos al ofatumumab de los estudios pivotaes ASCLEPIOS I y II, del estudio de fase II APLIOS y del estudio APOLITOS. Estos datos de seguridad acumulados sugieren que el tratamiento prolongado con ofatumumab es bien tolerado en pacientes con EMR y, junto con su eficacia ya establecida, apoyan un perfil de riesgo-beneficio favorable.

El ofatumumab es un tratamiento de alta eficacia, con un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. Al administrarse por vía subcutánea con un autoinyector una vez al mes, es una opción flexible para los pacientes con EMR.

Siponimod

El siponimod es un modulador del receptor de la S1P. Se fija selectivamente en 2 de los 5 receptores de la S1P acoplados a proteína G (GPCR), S1P1 y S1P5. Al actuar como antagonista funcional en los receptores S1P1 de los linfocitos, previene la salida de estos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de los linfocitos T en el SNC y

limita la inflamación. No actúa en los linfocitos T efectores de memoria de los tejidos periféricos, ni altera la activación de los linfocitos. Atraviesa la BHE fácilmente. Sufre un amplio metabolismo, principalmente a través de la enzima natural citocromo P450 2C9 (CYP2C9) (79,3 %) y, en menor grado, mediante la CYP3A4 (18,5 %). El genotipo de CYP2C9 afecta significativamente el metabolismo del siponimod, por lo que este debe determinarse mediante análisis de laboratorio antes del inicio del tratamiento. Los pacientes con genotipo CYP2C9*3*3, que afecta a menos del 0,4-0,5 % de la población no pueden recibir el fármaco. Exige un protocolo previo para mitigar el riesgo de cuadros cardiológicos, hepáticos e infecciosos al igual que con el fingolimod. El siponimod se administra por vía oral en comprimidos diarios, por la mañana, con o sin alimentos, con una titulación específica de inicio: días 1 y 2, 0,25 mg; día 3, 0,5 mg; día 4, 0,75 mg; día 5, 1,25 mg y día 6, dosis diaria habitual de 2 mg. Para los pacientes con genotipo CYP2C9*2*3 o CYP2C9*1*3, la dosis diaria habitual será de 1 mg una vez al día.

Está indicado para la EMRR, incluido el síndrome clínico aislado (SCA) y la EM secundaria progresiva (EMSP) activa en adultos. Está contraindicado en el embarazo y pueden recibirlo pacientes de más de 65 años.

Las reacciones adversas frecuentes son: herpes zoster, linfopenia, crisis comiciales, edema macular, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, cefalea, hipertensión, elevación de enzimas hepáticas, nevos melanocíticos, diarrea, náuseas, mareos, temblor, edema periférico (manos, pies, tobillos), astenia y prueba funcional pulmonar disminuida (Tabla 2).

Por la mayor frecuencia de edema macular, con o sin síntomas visuales, con siponimod (1,8 %) que con placebo (0,2 %), se aconseja exploración oftalmológica 3 o 4 meses después de iniciado el tratamiento. Los pacientes con antecedente de diabetes mellitus, uveítis y retinopatías subyacentes o coexistentes tienen más riesgo de desarrollar edema macular.

Los pacientes con bradicardia sinusal, frecuencia cardíaca (FC) <55 latidos por minuto (lpm), con bloqueo auriculoventricular de primer y segundo grado (de tipo Mobitz I) o con antecedente de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca deben permanecer en observación por un período de 6 horas, después de recibir la primera dosis, con un electrocardiograma (ECG) antes de la toma y luego del período de observación. Si aparecen síntomas o en el ECG se observa un bloqueo auriculoventricular nuevo de segundo grado o superior, o un QTc >500 ms, debe continuar en observación hasta que desaparezcan los síntomas y se normalice el ECG. No debe indicarse en pacientes con bloqueos de segundo grado, hipertensión arterial no controlada, apnea del sueño grave no tratada o enfermedad cerebrovascular.

El siponimod constituye el primer fármaco aprobado para la EMSP en Argentina, también indicado para el SCA y la EMRR. Requiere un estudio previo del genotipo de las enzimas del metabolismo hepático CYP2C9, paso limitante para la seguridad en su administración, con una titulación de inicio específica en la que las comorbilidades de los pacientes deben ser consideradas con especial atención para evitar riesgos.

Tratamientos de reconstitución inmune

La inducción implica reconstitución inmune pulsada, en forma permanente o transitoria, que permite potencialmente la remisión de la enfermedad libre del fármaco por largo tiempo. Esta puede ir seguida de ningún otro fármaco, de repetir el mismo fármaco o de necesitar otro fármaco de mantenimiento, el cual podría ser de menor o mayor eficacia potencial (Tabla 3).

Cladribina

La cladribina es una prodroga que requiere fosforilación intracelular para ser un análogo nucleósido activo que interfiere con la síntesis y reparación del ADN, lo que lleva a la muerte celular. La alta concentración de las enzimas que activan (desoxicitidinquinasa) o desactivan (adenosina monofosfato quinasa y nucleósido difosfato quinasa) la prodroga en los linfocitos B y T periféricos, explica porque estas células son selectivamente blanco de la molécula.

El fármaco se administra por vía oral en comprimidos, con un cálculo de dosis de 3,5 mg/kg en 2 ciclos cortos por año por 2 años. Esto genera un efecto de inducción selectiva y con un tiempo demostrado de eficacia de más de 4 años en los pacientes que han respondido a la terapia. Se propone como criterio de elección en pacientes con enfermedad de alta actividad, favoreciendo la adherencia al tratamiento, diferencia principal con los tratamientos de uso continuo, y recomendable para pacientes con deseo de quedar embarazada, pues luego del segundo año de tratamiento, aproximadamente 6 meses después, puede comenzar el proceso de gestación sin suponer riesgo para el feto ni para la madre.

Entre los eventos adversos a tener en cuenta con este fármaco se ha observado linfopenia, con nadir a los 3 meses postratamiento, y linfopenia grado 3 en un 25 % y grado 4 en el 1 % de los pacientes. La tasa de infecciones comunes, comparada con la rama placebo, fue similar (Tabla 3). La infección por herpes zoster fue la más significativa, con una incidencia de 0,86 en el grupo de cladribina vs. 0,2 en el grupo placebo, asociada con linfopenia grado 3 o 4. Se identificaron infecciones por TBC y VHB, algunas fatales. Treinta y tres pacientes tratados con cladribina presentaron tumores sólidos vs cuatro de una cohorte que recibió placebo. Esto generó una evaluación de los datos, con lo que este fármaco fue aprobado en 2017 por la Unión Europea y en 2019 por la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA).

La cladribina demostró eficacia en las formas activas de la enfermedad, por lo que constituye una alternativa con bajo requerimiento de monitoreo que permite el control de la enfermedad durante al menos 4 años.

Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo humanizado contra CD52, una molécula de superficie expresada predominantemente en los linfocitos B y T. Genera una rápida deple-

Tabla 3. Datos sobre eficacia, dosis, vía de administración y eventos adversos de los tratamientos de reconstitución inmune aprobados.

	Cladribina	Alemtuzumab
Año de aprobación	2017	2013
Blanco terapéutico	Purinas	CD52
Dosis	3,5 mg/kg	12 mg
Administración	VO	IV
Frecuencia	Curso anual x 2	Curso anual
Estudio	CLARITY 2010	CARE-MS II 2012 (vs. SC IFN-B 1a)
Tasa anualizada	0,14	0,26
RR relativo	57,6 %	50 %
RR absoluto	0,19	0,26
NNT-2y	5	4
Progresión de la discapacidad		
RR relativo	33 %	40 %
RR absoluto	0,063	0,084
NNT-2y	16	12
Reducción de lesiones en T2	73 %	32 % menos pt
Reducción de lesiones GD+	86 %	61 % menos pt
Reducción de pérdida de volumen cerebral	---	23 %
NEDA-3 vs. comparador	47/17 %	32/14 %
EA principal y EA de interés	Infecciones (herpes), linfopenia, dolor de cabeza, neoplasias? Síntomas de TGI	RAIS, citopenia, autoinmunidad, infecciones, infecciones oportunistas

Adaptada de Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. (2019) Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1-24.

EA: eventos adversos; GD: gadolinio; IFN: interferón; IM: intramuscular; IV: intravenoso; NEDA: sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA-3); NK: natural killer; NNT: número necesario a tratar; RAIS: reacciones asociadas con la infusión; SC: subcutáneo; TGI: tracto gastrointestinal. Los valores en **negrita** indican los parámetros de resultado y los EA más importantes.

ción por un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo, y citólisis dependiente del complemento. Este proceso es seguido por una lenta repoblación celular a partir de células hematopoyéticas no afectadas, modificando el repertorio inmune celular. Los monocitos vuelven a su cantidad basal después de 3 meses, las células B retornan a su valor basal en el mismo tiempo, y a los 12 meses se observa un incremento excesivo del 124-165 % sobre el nivel basal. Los linfocitos T CD8 se restablecen a los 31 meses, mientras que los linfocitos T CD4+ necesitan 60 meses aproximadamente para la repoblación completa. La rápida repoblación de los linfocitos B CD19+ en ausencia de linfocitos T reguladores podrían explicar algunos eventos adversos, como autoinmunidades secundarias.

Los eventos adversos reportados fueron, en su mayoría, reacciones adversas a la infusión (RAI), motivo por el cual exige un protocolo de premedicación que incluye la administración de corticosteroides y antihistamínicos; las más frecuentes son cefalea, erupción, pirexia, prurito y fatiga. En el largo plazo, lo cual se explica por el fenómeno de repoblación, puede producirse la aparición de enfermedades autoinmunes como tiroiditis (39 %), púrpura (<1 %) y enfermedad de la membrana basal renal (0,3 %). En relación con las infecciones, se puso de manifiesto una leve a moderada predisposición a herpes oral, herpes zoster, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio alto, sinusitis, influenza, bronquitis e infecciones micóticas superficiales. Con respecto al herpes zoster, requiere un antiviral profiláctico por un mes al menos luego del tratamiento. Asimismo, se deben descartar previamente las formas latentes de TBC y hepatitis B. Se recomiendan prueba cutánea de tuberculina (PPD) y serología, respectivamente. Se han reportado casos de listeria; para su prevención se aconseja implementar medidas higiénico-dietarias (consumo de productos pasteurizados, verduras y carnes cocidas estrictamente, un mes antes del tratamiento y después de este). Por los reportes de eventos vasculares cerebrales relacionados con la infusión, las últimas recomendaciones tienden a contemplar los antecedentes vasculares de los pacientes y se sugiere la infusión en centros entrenados en el uso de alemtuzumab.

El fármaco se indica en dosis de 12 mg/día por 5 días el primer año, y 12 mg/día por 3 días el segundo año. Se debe seguir un protocolo estricto de infusión respetando las premedicaciones y las horas de estabilidad de la molécula, y estar bajo control por personal especializado, preferentemente en hospitales de día entrenados para tal fin. El plan de mitigación de riesgo incluye un análisis de laboratorio mensual, con rutina básica, orina completa y hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 3 meses, por 48 meses luego de la última infusión (Tabla 3).

El alemtuzumab constituyó un cambio de paradigma en las estrategias de tratamiento, y actualmente es una de las terapias de mayor efectividad y la que requiere un monitoreo más extenso e intensivo como plan de mitigación de riesgo. Exige un entrenamiento para su infusión. Se elige para pacientes con formas activas y agresivas, con factores de mal pronóstico.

A modo de resumen, en la Tabla 4 se describen los principales mecanismos de acción de todos los fármacos descritos en este capítulo.

Tabla 4. Descripción general de los modos de acción de las terapias aprobadas en la EM y sus efectos propuestos sobre el sistema inmunitario.

Fármaco	Administración	Modo de acción	Efectos en el sistema inmunitario
IFN- \downarrow	SC, IM	Activación vías JACK/STAT	Activación proinflamatoria de linfocitos \downarrow ; activación de linfocitos antiinflamatorios; cambio Th1 \rightarrow Th2; migración de linfocitos al SNC \downarrow ; activación de monocitos \downarrow
AG	SC	Competencia con antígenos de mielina para el sitio de unión de CMH con CPA	Autorreactividad de células T a antígenos de mielina \downarrow ; generación de células Th2 reactivas a AG; cambio TH1 \rightarrow TH2; Treg; número de células B, plasmoblastos y células de memoria B \downarrow ; cambia de fenotipos proinflamatorios a antiinflamatorios de células B
S1P	VO	Antagonista funcional de S1PR \downarrow salida de linfocitos de ganglios linfáticos; efectos sobre las células neuronales y gliales en el SNC	Egreso de linfocitos \downarrow ; citotoxicidad \downarrow ; células T reguladoras \uparrow
TERI	VO	Inhibición de DHODH \rightarrow reducción en la síntesis de novo de pirimidina; la replicación del ADN de células T y células B altamente proliferantes \downarrow	Proliferación de células T y B activadas \downarrow ; Treg \uparrow ; citoquinas proinflamatorias \downarrow
DMF	VO	Activación de la inhibición de la vía Nrf-2 de la activación de la vía NF- \downarrow B de HCAR2	Nrf2; Treg y CD56 células NK; proteínas antioxidantes; \downarrow de migración de BHE; Th1/Th17 \rightarrow cambio Th2; citoquinas proinflamatorias \downarrow ; apoptosis de células T y B; pasar de la microglía proinflamatoria a la antiinflamatoria

Fármaco	Administración	Modo de acción	Efectos en el sistema inmunitario
CLAD	VO	Análogo nucleósido de purina que interfiere con la síntesis y reparación del ADN, preferentemente en linfocitos activados	Linfocitos ↓, incremento relativo de las células T
ALT	IV	mAb (IgG1) dirigido a CD52 predominantemente en células T y células B, lo que conduce a la lisis de las células a través de los CDC y ADCC	Células T y B ↓; CD56b NK y Treg↑; restitución de linfocitos
OCR	IV	mAb (IgG1) dirigido a CD20 en células B inmaduras y maduras que conducen a la lisis de las células a través de ADCC > CDC	Depleción células B
NTZ	IV	mAb (IgG4) focalizada en inhibir la subunidad alfa 4 de moléculas de integrina en leucocitos	Migración de linfocitos al SNC↓
OFA	SC	mAb (IgG1) dirigido a dos regiones CD20 extracelulares en células B que conduce a la lisis celular a través de ADCC, CDC y citotoxicidad directa.	Depleción de células B

Adaptada de Rommer PS, Milo R, Han MH, et al. (2019) Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol.* 2019;10:1-24.

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; AG: acetato de glatiramer; ALT: alemtuzumab; BHE: barrera hematoencefálica; CDC: citólisis dependiente de complemento; CLAD: cladribina; CPA: células presentadoras de antígeno; DHODH: dihidroorotato deshidrogenasa; DMF: dimetil fumarato; HCAR2: receptor hidroxicarboxílico ácido 2; IFN: interferón; IgG1: inmunoglobulina G1; IM: intramuscular; IV: intravenoso; mAb: anticuerpo monoclonal; NK: natural killer; NTZ: natalizumab; OFA: ofatumumab; OCR: ocrelizumab; SC: subcutáneo; SNC: sistema nervioso central; S1PR: receptor de esfingosina 1-fosfato modulador (fingolimod, siponimod); TERI: teriflunomida; VO: vía oral.

Caso clínico

Paciente femenina de 21 años, sin antecedentes patológicos, que consulta por episodio de disminución de la agudeza visual del ojo derecho, con dolor a la movilización. Al examen neurológico: agudeza visual ojo derecho (OD) 20/100 (patrón anormal), ojo izquierdo (OI) 20/20 (patrón normal). Síndrome de Babinsky izquierdo.

Las RM de encéfalo y columna cervicodorsal demuestran las lesiones que se observan en la Figura 1. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se observan bandas oligoclonales tipo 2.

Comentario: El cuadro de la paciente corresponde a un SCA con ataque desmielinizante, y múltiples lesiones características en la RM que cumplen con el criterio de diseminación en espacio, y con bandas oligoclonales típicas, cumpliéndose también el criterio de diseminación en tiempo por la presencia de un cuadro clínico diferente a las lesiones demostradas en esta RM. Se está en condiciones de diagnosticar EMRR, y teniendo en cuenta que al momento de la evaluación la paciente cuenta ya con importante carga lesional, a pesar de tener otros factores de buen pronóstico (edad, sexo y no ser tabaquista), se propone la necesidad de comenzar con un fármaco de alta efectividad. La paciente refiere tener fobia a las agujas, y expresa su preocupación por sentirse bien, pues acaba de iniciar su carrera universitaria. Se le comentan cuestiones a tener en cuenta ante la eventual planificación familiar con los diferentes fármacos, y refiere no tenerlo en mente en lo inmediato; sin embargo, es una posibilidad a futuro.

Se explica en esa oportunidad sobre las diferentes formas de administración, los eventos adversos y los monitoreos de los fármacos y de la enfermedad. Dentro de las opciones de tratamiento, y tomando en consideración la eficacia demostrada en pacientes con EM activa, se le ofrece tratamiento por vía oral, con un comprimido diario de fingolimod, lo cual la paciente acepta.

Luego de 2 años con estabilidad de la enfermedad, la paciente refiere estar cansada de la toma diaria del fármaco, en ocasiones olvida tomarlo y la sobrecarga mucho la entrega mensual de la medicación por su obra social.

Comenta que comenzó a pensar en la posibilidad de planificar para los próximos años tener hijos. En dicha ocasión, se le plantea la posibilidad de realizar tratamiento con cladribina, junto con otras alternativas indicadas para las formas activas, con otro mecanismo de acción y con ciclos interanuales, lo cual que le permitirá, luego de 6 meses del último ciclo de tratamiento, buscar el embarazo, siempre que muestre estabilidad de su enfermedad por al menos 1 año. Esto demuestra que deben considerarse las situaciones particulares junto con el paciente, incluso sus preferencias, siempre que no supere el riesgo de agregar mayor discapacidad.

Referencias

Aharoni R, Arnon R, Eilam R. Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Soc Neurosci*. 2005;25:8217-28.

ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2020/Dispo_6182-20.pdf

Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):961-9.

Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:552-8.

Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan K, Reder A, et al. Articles safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545-56.

Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol*. 2018;265:1199-209.

Chun J, Brinkmann V. A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*. 2011;12:213-28.

Clausen BH, Lundberg L, Yli-Karjanmaa M, Martin N, Svensson M, Alfsen M, et al. Fumarate decreases edema volume and improves functional outcome after experimental stroke. *Exp Neurol*. 2017;295:144-54.

Clerico M, Artusi C, Di Liberto A, Rolla S, Bardina V, Barbero P, et al. Long-term safety evaluation of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(8):963-72.

Cohen J, Coles A, Arnold D, Confavreux C, Fox E, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.

Cyster JG, Schwab SR. Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:69-94.

Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):80-9.

Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:416-26.

Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24:1594-604.

Göttle P, Manousi A, Kremer D, Reiche L, Hartung HP, Küry P. Teriflunomide promotes oligodendroglial differentiation and myelination. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1):76.

Haji Abdolvahab M, Mofrad MRK, Schellekens H. Interferon beta: from molecular level to therapeutic effects. In: *International Review of Cell and Molecular Biology*. Elsevier Inc.; 2016. Pp. 343-372.

Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, Bayas A, Lee DH, Duscha A, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:668-76.

Hauser, S. (2020). Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 546-557.

Hauser, S. (2022). Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Multiple Sclerosis Journal*. 1–15.

Juanatey A, Blanco-García L, Téllez N. Ocrelizumab: Its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2018;66(12):423-33.

Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9805):1779-87.

Markowitz CE. Interferon-beta: Mechanism of action and dosing issues. *Neurology*. 2007;68(24 Suppl. 4):S8-11.

Mehling M, Brinkmann V, Antel J, Bar-Or A, Goebels N, Vedrine C, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1261-7.

Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman M, Olsson T, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:977-86.

Miller TR, Mohan S, Choudhri AF, Gandhi D, Jindal G. Advances in multiple sclerosis and its variants. Conventional and newer imaging techniques. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:321-36.

Paraiso HC, Kuo PC, Curfman ET, Moon H, Sweazey R, Yen JH, et al. Dimethyl fumarate attenuates reactive microglia and long-term memory deficits following systemic immune challenge. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):100.

Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366:339-47.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, Boutin P, Severy P, Weeden T, et al. Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity. *PLoS One*. 2012;7(6):e39416.

Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:483-98.

Samjoo (2021). Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. Research article. *J. Comp. Eff. Res.* 10(6), 495-507

Sheremata WA, Minagar A, Alexander JS, Vollmer T. The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis: Current knowledge and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 2005;19:909-22-

Stüve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri®) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev.* 2007;13:79-95.

Teitelbaum D, Milo R, Arnon R, Sela M. Synthetic copolymer 1 inhibits human T-cell lines specific for myelin basic protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1992;89:137-41.

Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl U. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:217-33.

Zhang J, Hutton G, Zang Y. A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2002;24(12):1998-2021.

CAPÍTULO 9

Factores pronósticos en esclerosis múltiple

Cecilia Pita

Médica neuróloga. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Gisela Zanga

Médica neuróloga. Unidad de Neuroinmunología, Instituto Médico ENERI y Hospital César Milstein, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que es conocida por presentar un amplio espectro de síntomas, así como una variable heterogeneidad con respecto a su gravedad y respuesta a las diferentes terapias.

Establecer el pronóstico de un paciente con EM es la base de la individualización del tratamiento, y son aquellos con factores de mal pronóstico los candidatos a un abordaje más intensivo desde el inicio. Sin embargo, el pronóstico es un concepto dinámico a lo largo de la evolución de la enfermedad que nos permitirá identificar a los pacientes bajo tratamiento con respuesta subóptima a este y, por lo tanto, que serán candidatos a un cambio de terapia (Figura 1).

Factores pronósticos en EM

Factores demográficos

- **Edad:** numerosos estudios han demostrado que, a mayor edad, mayor riesgo de una rápida progresión de la discapacidad, aun si se excluyen a los pacientes con forma primaria progresiva. En los enfermos con síndrome clínico aislado (CIS, *clinically isolated syndrome*), la mayor edad de inicio se ha asociado con mayor riesgo de conversión a EM.
- **Sexo:** el sexo masculino se ha asociado con mayor discapacidad y progresión de la discapacidad más temprana.
- **Etnia:** afroamericanos, hispanoamericanos y norafricanos.

Factores ambientales y comorbilidades

- **Vitamina D:** niveles bajos se han vinculado con mayor riesgo de aparición de EM en individuos susceptibles y con mayor tasa de recaídas, mayor frecuencia de nuevas lesiones en T2 y lesiones que realzan con gadolinio; sin embargo, no se han establecido los niveles de dosis ideales para la suplementación con esta vitamina.
- **Tabaquismo:** se asocia con un inicio más temprano de la fase secundaria progresiva y mayor discapacidad.
- **Comorbilidades:** los trastornos psiquiátricos y las comorbilidades físicas, tales como hipertensión, dislipidemia, diabetes y epilepsia, se han asociado con mayor puntaje en la Expanded Disability Status Scale (EDSS) en etapas más tempranas.

Factores asociados con mayor discapacidad a largo plazo

Clínicos

- Fenotipo clínico para esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)
- Alta tasa de recaídas en los primeros 2 años
- Intervalo corto entre la primera y la segunda recaída
- Compromiso de tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal al inicio
- Escasa recuperación de la primera recaída
- Inicio polifocal

- Deterioro cognitivo desde el inicio

Resonancia magnética

- Alto número de lesiones en T2: mayor riesgo de conversión de SCI a EM y de discapacidad a largo plazo.
- Lesiones captantes de gadolinio: predicen mayor riesgo de conversión de CIS a EM.
- Lesiones infratentoriales: en pacientes con CIS se asocian con mayor riesgo de conversión a EM y con mayor discapacidad a largo plazo en pacientes con EM.
- Lesiones en médula espinal: son un fuerte predictor de conversión a EM en pacientes con síndrome radiológico aislado (RIS, *radiologically isolated syndrome*). También se asocian con mayor riesgo de conversión a EM en pacientes con CIS y de discapacidad a largo plazo en pacientes con EM.
- Atrofia cerebral total y de la sustancia gris: se asocian con progresión de la discapacidad a largo plazo

Biomarcadores

- Bandas oligoclonales (BOC) IgG: en pacientes con CIS y RIS es un predictor independiente de conversión a EM.
- BOC IgM: se asocia con mayor riesgo de discapacidad a largo plazo.
- Neurofilamentos de cadena liviana en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero: en pacientes con CIS y RIS predicen débilmente mayor riesgo de conversión a EM. En pacientes con EM se relacionan con: mayor tasa de recaídas, mayor volumen de lesiones en T2 y lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM) y mayor discapacidad a largo plazo.
- Altos niveles de quitinasa (CHI3L1) en LCR: mayor riesgo de discapacidad en pacientes con CIS y mayor riesgo de conversión a EM.
- Espesor de la capa de fibras de la retina en la tomografía de coherencia óptica (OCT): valores menores de 88 μm en pacientes sin antecedente de neuritis óptica se asocian con mayor riesgo de progresión de la discapacidad y deterioro cognitivo en enfermos con EM.

Puntos de aprendizaje

- Al momento del diagnóstico, resulta fundamental evaluar los factores pronósticos, los cuales representan una de las bases del tratamiento personalizado.

- Se deben tener en cuenta las características demográficas, ambientales y clínicas, así como la RM y los biomarcadores.
- Identificar los pacientes con factores de mal pronóstico que se beneficiarían con un tratamiento intensivo de inicio para evitar la discapacidad a largo plazo.

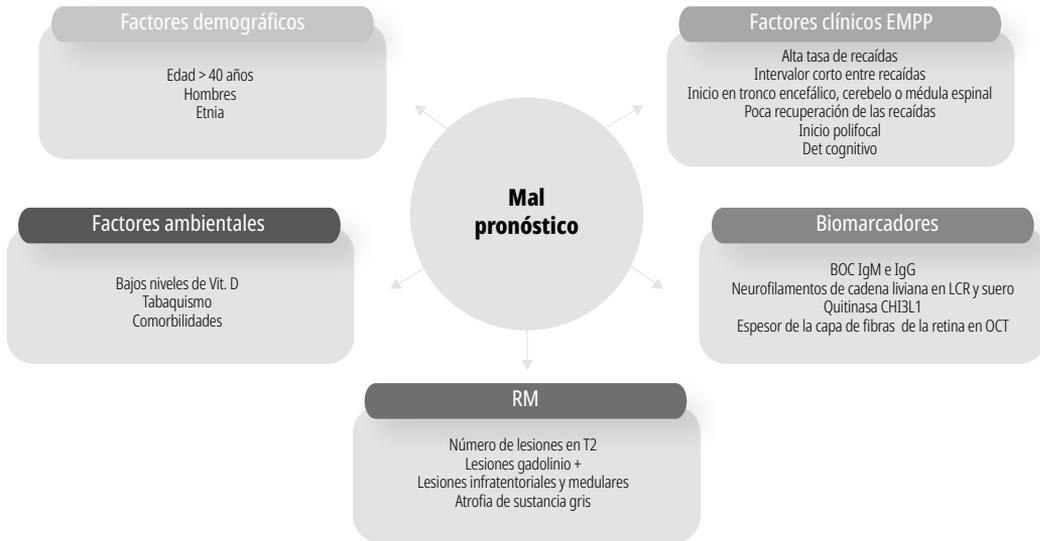


Figura 1. Factores pronósticos asociados con mayor discapacidad a largo plazo.

BOC: bandas oligoclonales; **EMPP:** esclerosis múltiple primaria progresiva; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **OCT:** tomografía de coherencia óptica; **RM:** resonancia magnética.

Factores pronósticos asociados con la conversión de esclerosis EM en pacientes con CIS

Los estudios basados en la historia natural han demostrado que una menor edad de inicio de los síntomas, la topografía distinta al nervio óptico, la presencia de BOC en LCR y, fundamentalmente, la cantidad de lesiones en T2 en la RM se asocian con mayor riesgo de conversión a EM en los pacientes con CIS. Estas investigaciones presentan sus limitaciones, entre ellas, que recogen datos de manera retrospectiva y prospectiva, sin un protocolo estandarizado de seguimiento.

Un estudio del Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya (CEMCAT) realizado de manera prospectiva, que incluyó 1015 pacientes con un seguimiento medio de 57 meses, demostró que una menor edad de presentación del CIS, el sexo masculino y la topografía (distinta al nervio óptico) son factores de bajo impacto en cuanto al riesgo

de conversión a EM. La presencia de BOC en LCR constituye un factor de mediano impacto. La RM basal es el factor de más alto impacto en cuanto al riesgo de conversión a EM (a mayor número de lesiones en T2, mayor riesgo) (Figura 2).

Figura 2. Factores pronósticos asociados con mayor riesgo de conversión a EM en pacientes con CIS.



BOC: bandas oligoclonales; **CIS:** síndrome clínico aislado; **NO:** nervio óptico; **RM:** resonancia magnética.

Referencias

Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-47.

Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019 May;15(5):287-300.

Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, C Tur, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(Pt 7):1863-74.

Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry T, Sormani M, de Stefano M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015 Oct;11(10):597-606.

CAPÍTULO 10

Tratamiento personalizado

Pablo A. López

Médico neurólogo, MsC. Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Ricardo Alonso

Médico neurólogo, MsC. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital J. M. Ramos Mejía; Coordinador médico, Servicio de Neurología, Sanatorio Güemes, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La esclerosis múltiple (EM) no solo se caracteriza por una gran variabilidad en la presentación de los síntomas y la gravedad de la enfermedad, sino, además, por presentar una respuesta impredecible a los tratamientos en diferentes individuos. Este hecho requiere la implementación de intervenciones individualizadas hacia los pacientes. Los términos “medicina personalizada” y “medicina de precisión” se utilizan a menudo indistintamente. Sin embargo, estos conceptos no deberían ser tomados como sinónimos. La medicina de precisión implica la individualización del paciente mediante la utilización de biomarcadores, utilizando principalmente la genómica y la farmacogenómica. Si bien la medicina de precisión ha tenido éxito en oncología, su aplicación en la EM se ha visto limitada por la complejidad de la enfermedad y la falta de biomarcadores específicos (genómicos, diagnósticos y terapéuticos, entre otros). Por otro lado, se puede definir a la medicina personalizada como un enfoque de tratamiento que contempla las características clínicas de un individuo, los factores ambientales, las características de la enfermedad y los rasgos biomoleculares. Se identifican tres componentes claves de la medicina personalizada en la EM:

1. evaluación del pronóstico al momento del diagnóstico;

2. elección del tratamiento inicial basado en el balance entre los riesgos y beneficios, y las preferencias del paciente;
3. evaluación de la respuesta al tratamiento e identificación de la necesidad de realizar un cambio.

Evaluación del pronóstico de la enfermedad

Los pacientes con EM se estratifican poco después del diagnóstico utilizando los factores de pronóstico discutidos anteriormente. El pronóstico es la base del tratamiento personalizado y permite agrupar a las personas en función de sus características demográficas, ambientales, clínicas, medidas de resonancia magnética (RM) y otros biomarcadores. El primer paso en la evaluación del pronóstico de la EM es la confirmación del diagnóstico y el subtipo de enfermedad. Como se mencionó anteriormente, se describen diferentes fenotipos clínicos de EM. La esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP), por ejemplo, se asocia con una acumulación de discapacidad más rápida que la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (EMRR). Por otro lado, algunos factores pronósticos pueden determinar una enfermedad más agresiva en pacientes con EMRR. Las evaluaciones clínicas y paraclínicas (RM y laboratorio) tienen el potencial de usarse para clasificar en poco tiempo a los pacientes con EMRR según su pronóstico.

La actividad de la enfermedad es un parámetro esencial a la hora de considerar el tratamiento adecuado para los pacientes. Los fármacos aprobados actualmente para la EMRR incluyen las diversas formulaciones de interferones beta (IFN- β), acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato, fingolimod, cladribina, natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab. Las terapias de alta eficacia para la EM (fingolimod, cladribina, natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab) conllevan mayor riesgo de efectos adversos y, a menudo, se reservan para pacientes en los que otros fármacos han fallado, pero pueden seleccionarse como tratamiento de inicio para aquellos con EMRR y características de mal pronóstico. Existe evidencia limitada sobre estudios aleatorizados para comparar los tratamientos y calificar su eficacia.

Factores relacionados con la elección del tratamiento

Además del pronóstico, debemos tener en cuenta otros factores al momento de elegir el tratamiento modificador de la enfermedad en un paciente dado. Algunos de estos están relacionados con la persona, y otros son propios de cada uno de los posibles fármacos a utilizar (Figura 1).

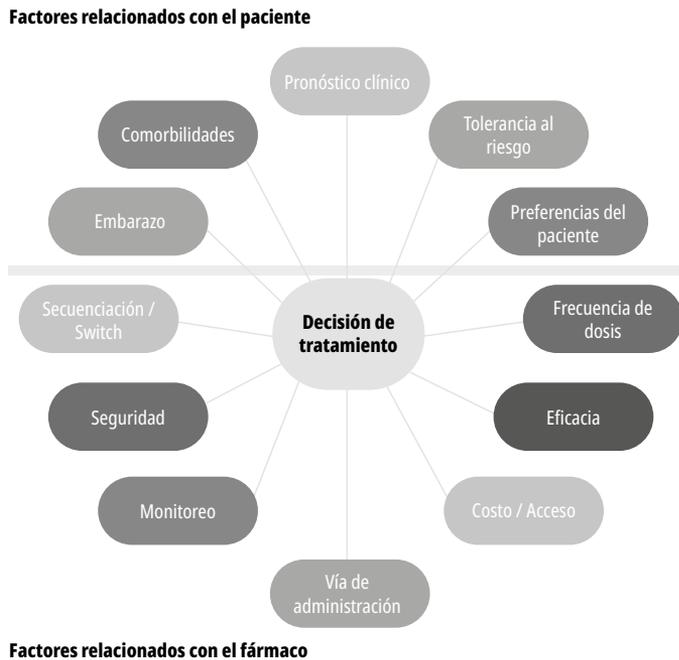


Figura 1. Factores relacionados con el paciente y con el fármaco que influyen en la decisión de tratamiento. Adaptada de Rotsein D, Montalban X. *Nat Rev Neurol.* 2019 May;15(5):287-300.

Factores relacionados con los pacientes

1. Comorbilidades: los antecedentes clínicos deben revisarse cuidadosamente antes de seleccionar un tratamiento. Ciertas comorbilidades se consideran contraindicaciones para algunos fármacos; por ejemplo, antecedentes de arritmias cardíacas o maculopatía pueden descartar el uso de fingolimod. También, el fingolimod y la teriflunomida pueden aumentar la presión arterial, lo que es importante en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial. La terapia con IFN- β puede exacerbar la depresión y provocar disfunción tiroidea, particularmente en personas con autoanticuerpos antitiroideos preexistentes. Es importante tener presente los antecedentes de neoplasias malignas; en estos pacientes, se cree que los inmunomoduladores (IFN- β o acetato de glatiramer) son los más seguros. Se debe tener en cuenta los antecedentes infecciosos, como por ejemplo la posibilidad de una reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con anti-CD20.
2. Embarazo y lactancia: las mujeres en edad gestacional representan un alto porcentaje de la población afectada por la EM. En este grupo, los médicos deben discutir sobre la planificación familiar. Algunos estudios indican que el acetato de glatiramer y los IFN- β son seguros durante el embarazo. El natalizumab es probablemente seguro durante el primer trimestre, y puede continuarse en forma relativamente

segura hasta el tercer trimestre en mujeres con antecedentes de enfermedad altamente activa. Se debe tener en consideración que los recién nacidos tienen riesgo de presentar ciertas alteraciones hematológicas. Otras estrategias en la planificación familiar incluyen el uso de tratamientos de inducción, como el alemtuzumab y la cladribina. Solamente el acetato de glatiramer, como los IFN, son considerados fármacos seguros durante la lactancia.

3. **Preferencias del paciente:** los pacientes pueden mostrar diferentes preferencias relacionadas, en general, con la vía de administración, la frecuencia de dosis y la intensidad del monitoreo. Múltiples estudios han evaluado la adherencia a los tratamientos para EM y han encontrado un alto porcentaje de falta de cumplimiento, no solo para fármacos inyectables, sino también para aquellos por vía oral. Los tratamientos administrados por infusión intravenosa (IV), tales como natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab, sumado a la cladribina, presentan una frecuencia baja de administración, lo cual puede resultar en una ventaja para algunos pacientes. Además, los fármacos de administración IV facilitan la comprobación del cumplimiento de dosis por parte de los médicos.
4. **Tolerancia al riesgo:** las personas presentan perfiles de toma de riesgo individuales, entre las cuales el rechazo al riesgo se relaciona con la edad, el sexo femenino y el estatus socioeconómico. Estos perfiles deben ser tenidos en cuenta y discutidos al momento de la elección conjunta del plan terapéutico.

Factores relacionados con los fármacos

1. **Seguridad/Eficacia:** con el surgimiento de los efectos adversos y las infecciones oportunistas graves se desarrolló el análisis del balance riesgo-beneficio, y las estrategias de mitigación de riesgo específicas de cada fármaco fueron tomando relevancia. Tanto el riesgo de reacciones adversas como la necesidad de monitoreos frecuentes pueden ser un factor importante al momento de definir el tratamiento.
2. **Costos:** no es tema menor el hecho de que los fármacos modificadores de la enfermedad en la EM presentan un alto costo, y la disponibilidad y el acceso varía entre países y regiones. El ámbito de las coberturas de salud muchas veces influye sobre el fármaco que el médico podrá prescribir.
3. **Secuenciación y cambio de terapias:** los diferentes fármacos modificadores de la enfermedad, asociados con sus propios balances de riesgo-beneficio, presentan rasgos propios con respecto a su mecanismo de acción, efecto inmunomodulador o inmunosupresor, tiempo de vida media y extensión del período de wash-out (lavado farmacológico) previo al cambio. Todas estas características se deben tener en cuenta desde el inicio del plan terapéutico. Además, los agentes de alta eficacia que actúan sobre el tráfico celular, como natalizumab y fingolimod, pueden asociarse con efectos de rebote frente a su suspensión. Estos fármacos no serían los más

adecuados ante interrupciones del tratamiento previsible por embarazo o falta de disponibilidad.

4. Respuesta al tratamiento: un aspecto clave de la medicina personalizada es el monitoreo de la respuesta a un tratamiento dado, así como la identificación de la necesidad de un posible switch. Debe evitarse la inercia terapéutica, utilizando las herramientas clínicas y paraclínicas disponibles para detectar la falla terapéutica o respuesta subóptima y la necesidad de un cambio de estrategia.

Estrategias terapéuticas

Históricamente, los fármacos modificadores de la enfermedad en la EM se clasificaron como inmunomoduladores (tales como acetato de glatiramer e IFN-β) o inmunosupresores (incluidos fingolimod, ocrelizumab y natalizumab). Estos son fármacos considerados de mantenimiento, es decir que para producir el efecto deber ser administrado en forma continua. Las terapias de reconstitución inmune (como ser alemtuzumab y cladribina) pueden ser administradas en cursos cortos, con el objetivo de producir efectos inmunológicos duraderos (Figura 2).

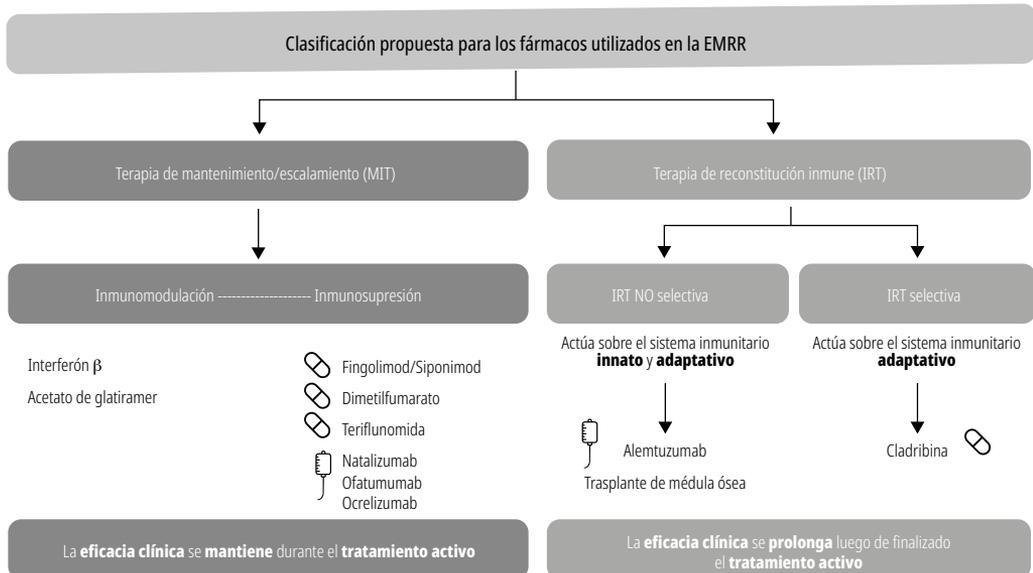


Figura 2. Clasificación de las terapias para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Adaptada de Giovannoni G et al. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:233-43. EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente.

El concepto de NEDA, falta de evidencia de actividad de la enfermedad (del inglés no evidence of disease activity), se ha convertido en el nuevo objetivo del tratamiento en la EM. Existen diferentes grados de exigencia en este aspecto, con los que se puede apuntar a lograr: ausencia de recaídas, de progresión de la discapacidad, y de nuevas lesiones y lesiones captantes de gadolinio en la RM, a lo que se llamará NEDA 3. Si a eso se suma ausencia de pérdida de volumen cerebral (atrofia cortical), se tendrá como objetivo NEDA 4. Así, pueden sumarse marcadores de actividad a ser medidos, aumentando el grado de exigencia del objetivo terapéutico fijado.

Este objetivo ha llevado, en la práctica clínica, a escalamientos de las terapias en forma más temprana o a la utilización de fármacos de alta eficacia de inicio en pacientes con mal pronóstico o signos de alta actividad de la enfermedad. Esta realidad, sumada a los factores de decisión previamente descritos, motivaron un cambio de paradigma en los últimos años, al modificar la estrategia clásica de inicio con fármacos de primera línea –también llamados de plataforma– y escalamiento posterior con un fármaco de alta eficacia, hacia una elección más personalizada, con la intención de elegir el mejor agente disponible para un paciente en particular, con la intención de lograr NEDA, independientemente del mecanismo de acción del fármaco y de si se trata de mantenimiento o de reconstitución inmune (Figura 3).

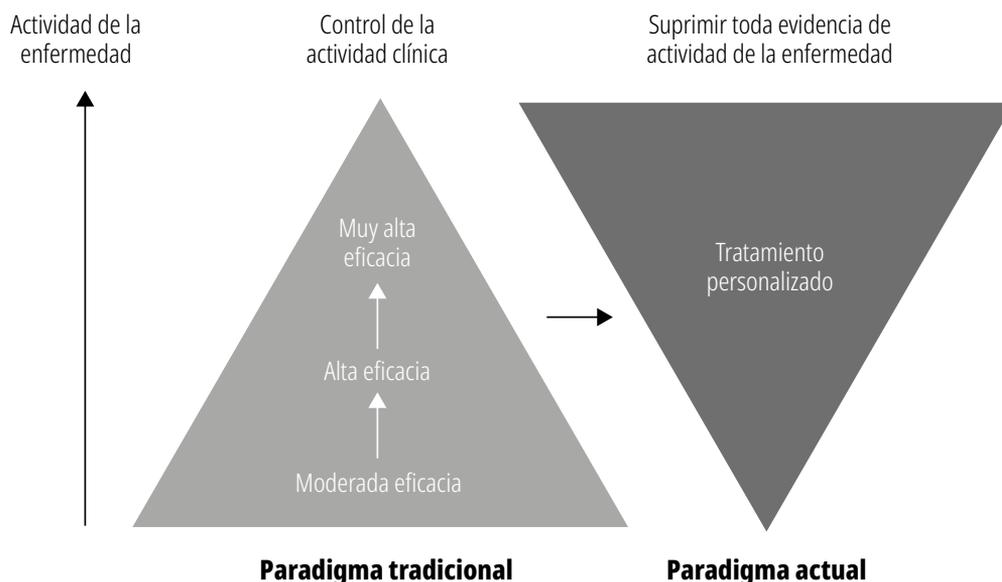


Figura 3. Nuevos paradigmas de tratamiento.

Adaptada de Giovannoni G et al. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:233-43.

Puntos de aprendizaje

- El tratamiento personalizado de la EM depende del pronóstico al inicio, y es el resultado de una decisión compartida entre el médico y el paciente. Es necesaria una evaluación temprana de la respuesta al tratamiento.
- El pronóstico debe evaluarse inmediatamente después del diagnóstico, sobre la base de factores demográficos y ambientales, características clínicas, medidas de RM y biomarcadores.
- A los pacientes con factores de mal pronóstico se les deben recomendar terapias de alta eficacia desde el principio. Se están realizando estudios para investigar si la mayoría de los pacientes con EMRR podrían beneficiarse de una terapia intensiva inicial.
- Durante la discusión sobre el tratamiento entre el neurólogo y el paciente, además del pronóstico, se deben considerar factores como las comorbilidades, la planificación del embarazo, las preferencias de la paciente, la tolerancia al riesgo, la seguridad, el costo y la secuencia del tratamiento.
- La evaluación temprana de la respuesta al tratamiento es importante para identificar la necesidad de cambiar de terapia. Las medidas de resultado compuestas que incorporan datos clínicos y de RM son mejores para predecir la discapacidad a largo plazo.
- La EM debe tratarse de manera activa utilizando la NEDA como objetivo de tratamiento.

Referencias

Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40.

Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing multiple sclerosis: treatment initiation, modification, and sequencing. *Can J Neurol Sci*. 2018 Sep;45(5):489-503.

Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019 Jan;68(1):25-38.

Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):233-43.

Liguori NF, Alonso R, Pinheiro AA, Balbuena ME, Barboza A, Bestoso S, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102147.

Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300.

CAPÍTULO 11

Screening infectológico e inmunizaciones

Gisela Zanga

Médica neuróloga, Unidad de Neuroinmunología, Instituto Médico ENERI y Hospital Cesar Milstein, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Cecilia Pita

Médica neuróloga, Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Infecciones

Conceptos generales de infecciones en la esclerosis múltiple

En pacientes con esclerosis múltiple (EM) existe un riesgo aumentado de infecciones en forma indirecta, a través de dos mecanismos principales: 1) Por acción de las drogas modificadoras de la enfermedad (DME) utilizadas que generan alteración del tráfico, depleción o interrupción de la replicación linfocitaria. 2) Como consecuencia de alteraciones propias de la enfermedad, por ejemplo, los trastornos urinarios por lesión medular presentan mayor riesgo de infecciones urinarias, y los pacientes con trastornos deglutorios, mayor riesgo de neumonía por broncoaspiración.

Las infecciones, en el contexto del tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor, pueden deberse a la reactivación de patógenos latentes, al empeoramiento de infecciones crónicas asintomáticas o debido a una susceptibilidad aumentada a infecciones de *novo*. Las infecciones pueden provocar el empeoramiento de los síntomas previamente existentes (pseudobrotos), con mayor riesgo de complicaciones en términos de hospitalización y mortalidad. Varias DME se han asociado con un aumento significativo de infecciones leves o moderadas, tales como infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, del tracto urinario e infecciones herpéticas por virus herpes simple (HSV) y varicela zóster (VVZ).

Además, ciertas DME se asocian con incremento del riesgo de adquirir infecciones oportunistas, como se detalla a continuación.

Tuberculosis

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de un tercio de la población mundial (2 mil millones de personas) posee tuberculosis (TBC) latente. De ellos, 200 millones desarrollarán TBC en el curso de su vida y un 80% es estos contagiarán la enfermedad.

El test de *screening* actualmente disponible para detectarla es la radiografía de tórax y la prueba de tuberculina (PPD), la cual se considera positiva ante una reacción ≥ 5 mm en huéspedes inmunocomprometidos y ≥ 10 mm en aquellos inmunocompetentes (se debe medir la induración, no el eritema). Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que la negatividad de esta prueba no descarta TBC latente, ya que muchos pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, como por ejemplo terapias con corticoides, podrían presentar anergia en este test. Por otra parte, se deberá repetir la prueba cada 12 meses en los pacientes con PPD negativa inicial. En la EM, los fármacos que afectan principalmente la inmunidad mediada por células T están probablemente más asociados con la reactivación de la TBC, mientras que las que afectan a las células B (por ej., anti-CD20), presentan menor riesgo de reactivación.

Puntos de aprendizaje

- Se recomienda la búsqueda de TBC antes de iniciar el tratamiento con alemtuzumab, cladribina y teriflunomida, así como en pacientes con factores de riesgo que utilizarán dimetilfumarato, fingolimod o natalizumab. El riesgo es bajo en aquellos que reciben ocrelizumab y rituximab.

Listeriosis

Enfermedad causada por la bacteria *Listeria monocytogenes* que infecta a las personas a través del consumo de alimentos contaminados, es capaz de provocar meningitis aguda. Esta afección ha sido descrita en el contexto del uso de alemtuzumab.

Puntos de aprendizaje

- Se recomienda la “Listeria Diet” antes y después de comenzar el tratamiento con alemtuzumab, basada en evitar carnes y productos lácteos crudos o no pasteurizados en las dos semanas previas al tratamiento.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 500 millones de personas en el mundo, y es la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La reactivación suele ocurrir frecuentemente en los primeros 6 meses de iniciado ciertos tratamientos inmunosupresores, aunque existen reportes que la reactivación podría ocurrir hasta los 24 meses posteriores a la finalización de la implementación de estos tratamientos. Por el riesgo de reactivación del VHB y la elevada morbimortalidad, se sugiere solicitar la determinación de antígeno S (HBsAg), anticuerpo core (HBcAc) y anticuerpo anti-S (HBsAc) antes del inicio del tratamiento inmunomodulador. Pacientes con serología positiva o aquellos portadores del VHB deben consultar con especialistas en enfermedades hepáticas antes del inicio del tratamiento; deben ser supervisados y tratados de acuerdo con la práctica clínica local para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Según estos resultados, se considerará:

- HBsAg (-), HBcAc (-) y HBsAc (-): paciente naive.
- HBsAg (+): portadores VHB.
- HBsAg (-), HBcAc (+) y HBsAc (≥ 10): infección pasada. Riesgo de reactivación en caso de inmunocompromiso.
- HBsAg (-), HBcAc (+) y HBsAc (-): falso positivo o VHB oculto.
- HBsAc (+), HBcAc (-) y HBsAg (-): paciente vacunado o en paciente no vacunado considerar VHB oculto.

Se consideran anti-HBs protectores aquellos con niveles >10 mUI/mL. Los pacientes con infecciones latentes por VHB que reciben terapias anti-CD20, como ocrelizumab y rituximab, tienen riesgo de reactivación viral.

Puntos de aprendizaje

- Resulta indispensable conocer el estado serológico frente a infecciones por VHB del paciente antes del inicio de las terapias, principalmente con el uso de anti-CD20, ya que, en caso de marcadores negativos, se recomienda evaluación conjunta con infectología y hepatología con el fin de determinar vacunación previa al inicio o tratamiento antiviral, según corresponda.

Herpes

Las terapias que afectan principalmente la inmunidad celular presentan elevado riesgo de reactivación de infecciones latentes por herpes simple (tipo I y II) y varicela zóster,

como ocurre con el alemtuzumab y la cladribina. Sin embargo, esta reactivación también ha sido reportada en pacientes tratados con fingolimod, dimetilfumarato, natalizumab y ocrelizumab.

Puntos de aprendizaje

- En caso de anticuerpos IgG varicela zóster negativos, se recomienda una estrecha vigilancia clínica, estrategias de vacunación efectivas y profilaxis antiviral, dependiendo de la terapia utilizada y el grado de linfopenia.

Virus JC

El poliomavirus John Cunningham (JCV) es causante de una enfermedad oportunista rara, pero grave, conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que ha sido descrita en deficiencias de células T CD4 y CD8+ con elevada morbimortalidad. Hasta el año 2019, han sido descritos 814 casos en pacientes bajo tratamiento con natalizumab, 26 casos con fingolimod, 7 casos con dimetilfumarato y 1 caso con ocrelizumab. También existen reportes de casos asociados con el uso de alemtuzumab y rituximab.

El tratamiento con natalizumab puede incrementar el riesgo de LMP. Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP son el tiempo de exposición al natalizumab (especialmente si lleva más de 2 años), la serología JCV (+) y el uso de terapias inmunosupresoras previas (como mitoxantrona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida). Estos factores de riesgo deben ser considerados al momento de iniciar el tratamiento y durante este. Según los datos de un amplio estudio prospectivo (STRATIFY-2), el riesgo de presentar LMP en pacientes seronegativos para anti-JCV es 0,1/1000 pacientes tratados. El estudio TYGRIS estimó que la prevalencia de anti-JCV en los pacientes con EM es del 54,9 %. En aquellos con anticuerpos positivos es posible evaluar el índice JCV, dado que contribuye a la estratificación del riesgo. Este índice representa el título de anticuerpos anti-JCV en suero normalizado respecto a un suero control estándar. Esta infección oportunista rara vez aparece cuando el índice es inferior a 0,9. Se considera índice alto aquel por encima de 1,5. Con todos estos datos se podrá estratificar el riesgo de LPM en cada paciente, como se muestra en la Tabla 1. Según la estratificación de riesgo, se deberá realizar screening con serología para JCV semestral y resonancia magnética (RM) cerebral, como se observa en la Figura 1.

Los profesionales médicos deben vigilar a los pacientes tratados con natalizumab ante cualquier signo o síntoma neurológico nuevo sugestivos de LMP. Para el diagnóstico deberá realizarse una RM de cerebro, con y sin contraste, que incluya se-

cuencia de difusión y, en caso de ser necesario, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar ADN viral del JCV en muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Tabla 1. Estratificación de riesgo de LMP en pacientes con anti-JCV positivos (expresada cada 1000 pacientes).

Anticuerpos JCV positivos				
Tiempo exposición NTZ (meses)	Sin inmunosupresión previa			Inmunosupresión previa
	Índice $\leq 0,9$	Índice $>0,9 - \geq 1,5$	Índice $>1,5$	
1-12	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36	0,2	0,8	3	4
37-48	0,4	2	7	8
49-60	0,5	2	8	8
61-72	0,6	3	10	6

JVC: virus John Cunningham; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; NTZ: natalizumab.

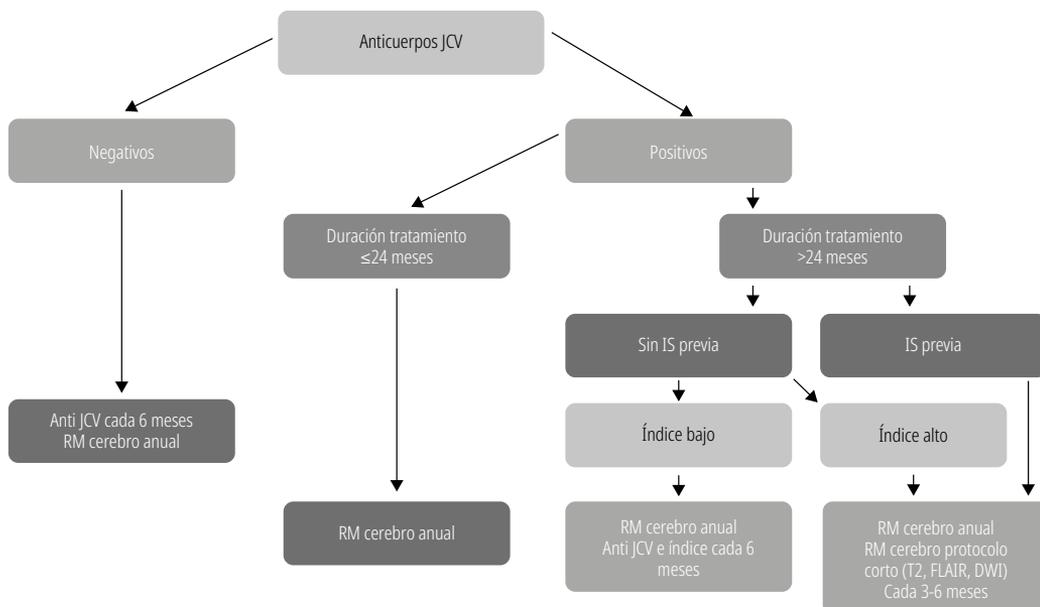


Figura 1. Algoritmo para el monitoreo de pacientes medicados con natalizumab. IS: inmunosupresión; JVC: virus John Cunningham; RM: resonancia magnética

Los pacientes que reciben tratamiento con dimetil fumarato con linfopenia severa (es decir, recuentos linfocitarios de $0,5 \times 10^9/L$) y persistente a lo largo de más de 6 meses, representan un factor de riesgo para la aparición de LMP. Sin embargo, se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve (recuentos linfocitarios iguales o superiores a $0,8 \times 10^9/L$ y por debajo del límite inferior de la normalidad), por lo que se requiere estricta vigilancia en ellos.

Puntos de aprendizaje

- En los pacientes que reciben natalizumab se recomienda estrecha vigilancia clínica y monitoreo, como se detallan en la Tabla 1 y la Figura 1; en aquellos que reciben dimetil fumarato se recomienda estrecho monitoreo de los niveles linfocitarios.

Criptococosis

Se han descrito infecciones fúngicas por *Cryptococcus neoformans* en pacientes tratados con fingolimod en forma prolongada (media de 3,5 años), y si bien no se ha demostrado relación causal con la linfopenia CD4, esta podría predisponer a una infección aguda o a la reactivación de una infección latente. También existen reportes en pacientes tratados con natalizumab. La manifestación clínica varía desde infección pulmonar o cutánea aislada hasta meningoencefalitis y enfermedad diseminada. Esta patología presenta elevada tasa de mortalidad, que varía entre el 30-50 %, por lo que el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano eficaz resultan fundamentales.

Puntos de aprendizaje

- Se recomienda estrecha vigilancia clínica y estrecho monitoreo de la linfopenia en los pacientes que reciben fingolimod.

Otras infecciones oportunistas poco frecuentes

Han sido descritos casos de nocardiosis cerebral, candidiasis esofágica, infecciones por *Pasteurella*, reactivación sistémica de citomegalovirus (CMV), neumonía atípica, toxoplasmosis cerebral y aspergilosis invasiva asociados con el tratamiento con alemtuzumab. Se han reportados casos de paracoccidiodomicosis y toxoplasmosis en pacientes que recibían fingolimod y natalizumab.

Pesquisa de infecciones latentes

Con el fin de pesquisar infecciones latentes al momento de iniciar una terapia con una DME, resulta adecuado realizar una evaluación inicial en la que deberá considerarse lugar de residencia; patologías endémicas de nuestro país, como TBC y chagas; parasitosis intestinales; micosis endémicas e infecciones por arbovirus, como dengue, zika y fiebre amarilla; viajes recientes; contactos estrechos con casos de TBC; inmunizaciones previas y antecedentes de infecciones.

Vacunas

Conceptos generales de vacunación

La inmunización representa el pilar fundamental para prevenir infecciones. Las vacunas son productos inmunobiológicos capaces de inducir una respuesta de tipo celular y humoral suficiente para proporcionar inmunidad al individuo contra determinadas infecciones de forma segura. Existen 2 tipos:

1. Las *vacunas vivas o atenuadas*: constituidas por microorganismos vivos que han perdido la virulencia mediante diversos procedimientos y son capaces de estimular la respuesta inmunitaria, tanto celular como humoral, de forma similar a la originada por la infección natural. Son muy inmunógenas y proporcionan protección de larga duración.
2. Las *vacunas inactivadas*: producidas a partir del microorganismo entero o alguna de sus fracciones (polisacáridos, proteínas, toxoides, subunidades) que, sometidas a medios fisicoquímicos, pierden su virulencia y su capacidad de replicación en el huésped, pero manteniendo su capacidad inmunógena.

Se considera que un adulto sano está correctamente inmunizado si ha recibido la totalidad de las vacunas del calendario de vacunación oficial.

Vacunación y EM

1. ¿La vacunación puede aumentar el riesgo de desarrollar EM o exacerbar la actividad de la enfermedad?

Las vacunas parecen no incrementar el riesgo de desarrollar EM ni de exacerbación de la enfermedad. Si bien existen reportes aislados de nuevos casos o exacerbación de enfermedades desmielinizantes, no hay estudios a gran escala que demuestren dicha asociación.

Una gran parte de los riesgos infecciosos que enfrentan los pacientes con EM que reciben tratamientos con DME se puede prevenir mediante la vacunación.

Por ello, se recomienda la vacunación en pacientes candidatos a fármacos inmunosupresores, siguiendo la experiencia previa con otros trastornos autoinmunes.

2. ¿Vacunas atenuadas o inactivadas? ¿Son efectivas?

Dada la escasa evidencia sobre la seguridad, las vacunas atenuadas se encuentran contraindicadas en los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras. En cambio, varios estudios en las últimas dos décadas han demostrado que las vacunas inactivadas son seguras, incluso en pacientes que ya se encuentran en tratamiento (como aquellas contra la gripe, el tétanos, la hepatitis B y el virus del papiloma humano).

Sin embargo, existe cierta preocupación con respecto a la efectividad de las vacunas en los pacientes con EM. Desde una perspectiva teórica, los medicamentos altamente activos utilizados para tratar la EM pueden reducir la efectividad de la vacuna debido a una capacidad disminuida para generar una respuesta inmune, pero no se ha evaluado sistemáticamente y los estudios disponibles muestran resultados inconsistentes. No obstante, la respuesta inmunógena podría ser menor, como en el caso de los fármacos con mayor poder inmunosupresor (por ejemplo, rituximab, ocrelizumab, cladribina y alemtuzumab). Se recomienda el uso de vacunas con inmunidad reforzada (en el caso de la vacunación frente al VHB), y se recomienda monitorizar la respuesta serológica transcurridos de 1 a 2 meses desde la última dosis.

3. ¿Qué pacientes deben ser vacunados?

Inicialmente se deberá determinar las necesidades vacunales, para ello se recomienda:

A. Documentar antecedentes de vacunación del paciente, especialmente para influenza estacional, neumococo, VHB, tétanos, difteria, varicela y sarampión.

Tabla 2. Vacunas a considerar en pacientes con EM candidatos a recibir tratamiento inmunosupresor.

Vacuna	Tipo de vacuna	Indicación	Esquema	Refuerzo dosis
Influenza	Inactivada Fraccionada o subunidades	Sí	Única dosis anual	No requiere
Neumocócica 13 valente	Inactivada Polisacárido	Sí	Única dosis	No requiere
Neumocócica 23 valente	Inactivada Polisacárido	Sí	Única dosis Al menos 2 meses después de la administración de 13 valente	Única dosis a los 5 años

Vacuna	Tipo de vacuna	Indicación	Esquema	Refuerzo dosis
Hepatitis B	Inactivada Antígeno superficie (10-20 µg) Adyuvada (40 µg)	Susceptibles con alto riesgo de exposición IS o aquellos que recibirán IS los próximos 6 meses	0-1-6 meses 0-1-2-6 meses	No requiere No requiere
Hepatitis A	Inactivada Virus enteros	Susceptibles con alto riesgo de exposición	0-6 meses	No requiere
Difteria-Tétanos	Inactivada toxoide tetánico	Sí	0-1-6 meses (primo vacunación); dosis refuerzo en vacunados	Cada 10 años
Varicela	Viva-atenuada Virus entero	Sí, casos de IgG-varicela (-)	0-1 mes	No requiere
Triple viral (sarampión, rubéola, parotiditis)	Viva-atenuada Virus entero	Sí, casos IgG sarampión (-)	0-1 mes	No requiere
Meningococo B	Inactivada Proteínas de superficie	Solo casos asplenia anatómica o funcional	0-1 mes	No requiere
Meningococo ACWY	Inactivada Polisacárido conjugado	Solo casos asplenia anatómica o funcional	0-1 mes	No requiere
Haemophilus influenzae tipo b	Inactivada Polisacárido conjugado	Considerar en caso asplenia anatómica o funcional	Única dosis	No requiere
Herpes zóster	Inactivada	Sí (mayor 50 años con ATC, infección por varicela)	0-2-6 meses	No requiere
Papiloma humano	Inactivada	Sí (hasta los 26 años)	0-2-6 meses	No requiere

ATC: anticuerpos; EM: esclerosis múltiple; IS: inmunosupresión.

B. Realizar serologías prevacunales, dependiendo del fármaco a utilizar, que incluyan:

- Hepatitis B¹: antígeno de superficie del VHB (HBsAg); anti-core para VHB (anti-HBc); anticuerpo frente al antígeno de superficie del VHB (anti-HBs).
- Hepatitis A: anti-IgG para VHA.
- Varicela zóster²: anti-IgG para VVZ.
- Sarampión: anti-IgG para virus del sarampión.
- Rubéola: anti-virus de la rubéola (solo mujeres en edad fértil).

¹Fingolimod, cladribina, ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab.

²Cladribina, ocrelizumab, rituximab, natalizumab, alemtuzumab.

Posteriormente, deberá considerarse la vacunación dependiendo si el paciente se encuentra actualmente en tratamiento o no.

Pacientes que aún no iniciaron tratamiento con DME

A continuación, se enumeran las vacunas que deberán considerarse antes del inicio del tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor. Se detalla el esquema sugerido y el refuerzo de dosis en caso necesario (Tabla 2).

Puntos de aprendizaje

- Antes de iniciar el tratamiento con DME considerar la inmunización de acuerdo con los esquemas sugeridos (véase Tabla 2).

Pacientes que ya iniciaron tratamiento con DME

En los pacientes que reciben alguna de las DME con carácter inmunomodulador o inmunosupresor, se deberá tener en cuenta el potencial riesgo de infecciones. Este riesgo varía en función del fármaco utilizado y del mecanismo de acción, por lo que la recomendación de vacunación deberá ser individualizada en cada caso. En estos pacientes se valorarán las mismas vacunas que se han especificado en el grupo anterior, teniendo en cuenta que las vacunas atenuadas están contraindicadas.

Además, deberá contemplarse que el tratamiento con corticoides se considera inmunosupresor si el paciente recibe ≥ 20 mg/día de prednisona o dosis equivalente

de otros corticosteroides durante al menos ≥ 15 días. En cambio, el tratamiento con pulsos de metilprednisolona en altas dosis (1 g/día) durante 3 o 5 días no parece tener efecto inmunosupresor, pero no existen recomendaciones claras al respecto por falta de evidencia.

Un paciente susceptible a varicela o sarampión o que presenta un contacto de riesgo, deberá recibir profilaxis posexposición dentro de los 5 días posteriores al contacto para la varicela y de los 6 días para el sarampión.

4. ¿Son seguras? ¿Cuánto tiempo debo esperar entre la vacunación y el tratamiento con DME?

Tabla 3. Intervalo requerido entre la finalización del tratamiento y la administración de vacunas atenuadas.

Vacuna	Intervalo entre la suspensión del fármaco y la vacuna atenuada
Interferón 1a y 1b	<ul style="list-style-type: none"> No necesario
Acetato de glatiramer	<ul style="list-style-type: none"> No necesario
Dimetilfumarato	<ul style="list-style-type: none"> 24 horas
Teriflunomida	<ul style="list-style-type: none"> Entre 3,5 y 24 meses En caso de eliminación acelerada: esperar 1,5 meses desde el primer resultado $< 0,02$ mg/l
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> 2 meses
Natalizumab	<ul style="list-style-type: none"> 3 meses
Alemtuzumab	<ul style="list-style-type: none"> Hasta la recuperación del recuento de linfocitos B periféricos (4-12 meses)
Ocrelizumab	<ul style="list-style-type: none"> Hasta la recuperación del recuento de linfocitos B periféricos (mediana: 18 meses)
Cladribina	<ul style="list-style-type: none"> Hasta la recuperación del recuento de linfocitos B periféricos (9 meses)
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> 1 mes

Los estudios relacionados con la seguridad de las vacunas a virus vivos durante el tratamiento con DME son escasos. Muchos fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aportan una guía específica en cuanto a la vacunación a virus vivos y el lapso para el inicio del tratamiento. Por ejemplo, la información para la prescripción de fingolimod recomienda vacunación para VVZ en pacientes con anticuerpos negativos, al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento. En cambio, para el alemtuzumab se deberá evitar estas vacunas las 6 semanas previas; en el caso del ocrelizumab, evitarlas en las 4 semanas previas (Tabla 3).

Además, se considerará inmunizar al paciente en el futuro en caso de que, en algún momento, se suspenda la medicación inmunosupresora durante un tiempo suficientemente largo como para asegurar la eliminación del fármaco y poder garantizar así la seguridad de la vacuna.

No hay indicadores específicos que garanticen la reconstitución del sistema inmunitario, pero algunos sugieren la utilidad de parámetros inmunológicos básicos: subpoblaciones de células CD4, CD8 y CD19; recuento total de inmunoglobulinas, o esperar al menos 5 vidas medias del agente biológico. Basándonos en esto y en la información disponible, se recomienda tener en cuenta los plazos de seguridad para cada fármaco.

Puntos de aprendizaje

- Deberá considerarse un intervalo de tiempo entre la suspensión del fármaco y la administración de las vacunas atenuadas (véase Tabla 3).

Vacunación en situaciones especiales

Viajes

Las vacunas recomendadas en viajes internacionales varían en función del destino, el tipo de viaje y las características del paciente. Entre ellas deben considerarse la vacuna contra la hepatitis A, la fiebre tifoidea (oral o intramuscular), la antirrábica, la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada, así como las vacunas contra la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la encefalitis centroeuropea. Todas ellas son inactivadas, excepto la vacuna contra la fiebre amarilla y la antitifoidea oral, que son atenuadas y, por tanto, están contraindicadas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

En caso de que el paciente planee un viaje a un destino tropical o subtropical, deberá hacer una consulta a un centro especializado en medicina del viajero para que se

realice la valoración e indicación vacunal personalizada, considerando la relación beneficio/riesgo en cada caso.

Embarazo

Las pacientes con EM embarazadas tienen las mismas indicaciones vacunales que la población general embarazada. Solo las vacunas atenuadas están contraindicadas en el embarazo, debido al riesgo teórico para el feto de infección por el virus vacunal. Las dos vacunas especialmente recomendadas durante el embarazo son:

- Vacunación antigripal: en cualquier trimestre del embarazo.
- Vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (dTpa), a partir de la semana 27 de gestación (preferentemente entre las semanas 27 y 36, con el fin de garantizar la mayor transferencia maternofetal de anticuerpos anti-tosferina). Su administración se debe realizar durante cada embarazo, independientemente de si se ha inoculado previamente la vacuna dTpa.

Pandemia de COVID-19

Los pacientes con EM no son más propensos a presentar la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que podrían ser más susceptibles a contraer una infección grave, como aquellos con fenotipo EM progresivo, los mayores de 60 años, los hombres, los de raza negra, quienes presentan puntaje en la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) >6, y aquellos con comorbilidades asociadas como diabetes, obesidad, enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas.

Los tipos de vacunas contra la COVID-19 desarrolladas actualmente y que se encuentran en uso en diferentes países son (OMS 29/09/2021):

- Vacunas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm): BNT162b2, tozinameran, Comirnaty de Pfizer-BioNTech, vacuna mRNA-1273 de Moderna & NIH y vacuna Zorecimeran de CureVac.
- Vacunas de vectores virales: AZD1222 Vaxzevria de Oxford Uni-AstraZeneca, ChAdOx1_nCoV-19 Covishield en la India, Sputnik V de Gamaleya, vacuna de Ad5-nCoV Cansino y vacuna Ad26.COVS.2.S Janssen de Johnson & Johnson.
- Vacunas de virus inactivado: CoronaVac de Sinovac, Covaxin (BBV152 de Bharat Biotech) y vacunas BBIBP-CorV de Sinopharm.
- Vacunas proteicas: vacuna NVX-CoV2373 de Novavax.

Ninguno de estos tipos de vacunas contra la COVID-19 utiliza virus vivos, por lo que no pueden provocar la infección por coronavirus en la persona vacunada (CDC 18/12/2020 y 13/12/2020).

Sobre la base de los datos de la población general en los ensayos clínicos de vacunas, y guiándonos por la experiencia previa de vacunación de las personas con EM, las vacunas median-

te uso del ARNm probablemente sean seguras para los pacientes con EM. Es improbable que estas vacunas desencadenen una recaída de la EM o empeoren los síntomas crónicos de esta enfermedad.

A la fecha, los datos relacionados con todas las vacunas proceden de ensayos clínicos. Se desconoce cuántas personas en los ensayos clínicos tuvieron EM, por lo que todavía no se dispone de información sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas contra la COVID-19, específicamente en las personas con EM.

Sin embargo, dada la gravedad de la infección por COVID-19, que conlleva un riesgo de mortalidad del 1 % al 3 %, es importante enfatizar que todas las personas con EM deben vacunarse contra la COVID-19 y hacerlo tan pronto como la vacuna esté disponible (actualización MSIF, junio de 2021).

Referencias

Barboza A, Sinay V, Silva B, Rojas J, Ysrraelit MC, Carnero Contentti E, et al. Guías de práctica para indicación y contraindicaciones de vacunación de pacientes con esclerosis múltiple. *Neurol Arg*. 2021;13(1):24-36.

Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N, et al. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102420.

Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):ofy174.

Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-94.

Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol*. 2010;68(3):295-303.

Graf J, Leussink VI, Dehmel T, Ringelstein M, Goebels N, Adams O, et al. Infectious risk stratification in multiple sclerosis patients receiving immunotherapy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;12:909-14.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):925-33.

Jakimovski D, Weinstock-guttman B, Ramanathan M, Dwyer M, Zivadinov R. Infections, vaccines and autoimmunity: A multiple sclerosis perspective. *Vaccines*. 2020;8(1):50.

MS International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. Disponible en: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2021/01/Jan-2021-MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS-FINAL.pdf>

Ontaneda D, Cohn S, Fox RJ. Risk stratification and mitigation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):639-49.

Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, Ara J, Brieva L, Calles C, et al. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia*. 2021;36(1):50-60.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger R, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019;93(15):1452-62.

Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann N, Wimmer I, et al. Vaccination in multiple sclerosis: Friend or foe? *Front Immunol*. 2019;10:1883.

CAPÍTULO 12

Falla e inercia terapéutica

Darío R. Tavolini

Médico neurólogo, INECO Neurociencias Oroño, Rosario, Argentina

Edgar Carnero Contentti

Médico neurólogo, Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Caso clínico

Carlos, 24 años, consulta por cuadro de 2 semanas de evolución, caracterizado por debilidad braquiocrural derecha, de inicio insidioso y curso progresivo. Al examen físico se constata paresia braquiocrural derecha 4/5, a predominio distal. La resonancia magnética (RM) de cerebro presenta lesiones desmielinizantes sugestivas de esclerosis múltiple (EM) a nivel supra e infratentorial, constatándose tres lesiones que captan contraste, y RM de médula cervical que pone de manifiesto tres lesiones en médula, que ocupan menos de un cuerpo vertebral, y una de ellas, a nivel de C2, de localización anterior, presenta realce con contraste.

Al interrogatorio refiere haber consultado un año antes por neuralgia del trigémino derecho, con recuperación completa con carbamazepina, que suspendió a los 45 días.

Seis meses antes de la consulta actual, presentó parestesias en hemicuerpo izquierdo, evento que duró un mes y recuperó espontáneamente.

Con el diagnóstico de EM con recaídas y remisiones (EMRR), inicia tratamiento con interferón (IFN)- β 1a 44 μ g subcutáneo (SC).

A los tres meses de iniciado el tratamiento presenta neuritis óptica en ojo derecho. Se administran pulsos de metilprednisolona durante 3 días, con respuesta favorable.

A los 9 meses de iniciado el tratamiento presentó nuevo brote medular dorsal con lesión D6 que capta gadolinio (Gd+). Nuevamente se administran pulsos de metilprednisolona durante 5 días, con muy buena recuperación.

A los 14 meses de iniciado el tratamiento, presenta nuevo brote, con paresia facio-braquiocrural izquierda, con aumento del número de lesiones y lesiones Gd+. Recibe metilprednisolona durante 3 días, con respuesta parcial. Luego de la internación, Carlos consulta a su neurólogo, quien decide continuar con igual terapia ya que considera que aún “hay que darle más tiempo al tratamiento”.

Introducción

El panorama en la EM ha cambiado considerablemente en los últimos años. Inicialmente, gracias a la introducción de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad (TME) para la EMRR a mediados de la década de 1990, se contaba con agentes inyectables con perfiles de riesgo-beneficio similares, que dominaron el tratamiento de la EM durante más de una década. Luego de la aprobación del natalizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante que reduce significativamente los signos de actividad de la enfermedad y la inflamación, se observó un cambio de paradigma con la introducción de una opción de tratamiento más eficaz, pero a su vez con mayores riesgos asociados con la modulación del sistema inmunitario (por ejemplo, leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]). Más recientemente, se han ampliado las posibilidades con la introducción de agentes orales, otra vía más de administración a considerar por pacientes y médicos, y la incorporación de nuevos anticuerpos monoclonales, aumentando así el espectro de TME de alta eficacia.

La respuesta de los pacientes con EM a las TME es muy heterogénea, lo que dificulta establecer si un tratamiento no está produciendo el efecto deseado. Sin embargo, debido a que los tratamientos disponibles se están ampliando, se ha vuelto imperativo predecir con precisión la respuesta individual de un paciente a una terapia determinada, para poder tomar decisiones terapéuticas óptimas. Los ensayos clínicos aleatorizados de TME para EMRR demostraron que todas las terapias aprobadas reducen, con diferente eficacia, la tasa de recaídas y la aparición de nuevas lesiones en la RM. Actualmente, la disponibilidad de TME nuevas y más eficaces para tratar la EMRR ha desafiado el viejo paradigma de simplemente reducir las tasas de recaídas y las consecuencias de estas.

Para obtener los beneficios buscados, los pacientes deben tener una respuesta óptima al tratamiento y estar libres de la actividad de la enfermedad en términos de recaídas, progresión de la discapacidad o nuevas lesiones en la RM. La evidencia con la que se cuenta actualmente ha demostrado que la presencia de recaídas, así como el curso de la actividad inflamatoria focal en la RM (nuevas o aumento de lesiones T2 o lesiones Gd+), están asociados con peor pronóstico a corto y mediano plazo. Como resultado de estas observaciones, los especialistas en EM han redefinido el objetivo principal del tratamiento en “falta de

evidencia de actividad de la enfermedad” (NEDA, del inglés *no evidence of disease activity*). Inicialmente, la NEDA era un compuesto de tres medidas de actividad de la enfermedad: 1) sin recaídas; 2) falta de progresión de la discapacidad, y 3) sin actividad en la RM (nuevas lesiones T2 o lesiones Gd+). Posteriormente, se han agregado nuevos indicadores de actividad de la enfermedad, como la pérdida de volumen cerebral (NEDA 4), considerando que es una medida objetiva del empeoramiento y la progresión de la discapacidad; la falta de evidencia de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y la ausencia de trastornos cognitivos (NEDA 5/6), entre otros, con disponibilidad limitada en numerosos centros para su implementación en la práctica clínica.

Cuando se hace referencia a las formas progresivas, existen otros términos a considerar, como son el de “sin evidencia de progresión” (NEP, del inglés *no evidence of progression*) y “sin evidencia de progresión o actividad de la enfermedad” (NEPAD, del inglés *no evidence of progression or active disease*).

Estos objetivos, si bien resultan ideales al momento de evaluar el control de la enfermedad, son difíciles de alcanzar. Se ha demostrado en diferentes estudios de seguimiento, que NEDA a los 2 años en ocasiones puede ser óptima en términos de valor pronóstico a más largo plazo, pero muy difícil de sostener en el tiempo, por lo que es necesario definir criterios de falla al tratamiento, sin considerar NEDA, en pacientes con EMRR. En las formas progresivas, es más difícil establecer una falla al tratamiento, considerando que desde hace poco tiempo se cuenta con una TME aprobada para esta forma clínica, y en que aún no hay criterios de falla establecidos.

Falla terapéutica

Las TME en la EMRR y el seguimiento de la respuesta al tratamiento a estos agentes constituyen un estándar de atención en la práctica clínica. Uno de los mayores desafíos aquí es la definición de respuesta / fracaso al tratamiento para optimizar las decisiones terapéuticas en pacientes afectados.

Actualmente, existen algunos sistemas de puntuación que permiten a los médicos identificar la actividad de la enfermedad; entre ellos se destacan los relojes canadienses, el puntaje (*score*) de Rio y el de Rio Modificado, entre otros. Sin embargo, los criterios de fracaso al tratamiento no son como los criterios de diagnóstico, ya que no se ha logrado una definición de consenso aceptada a nivel mundial y, por lo tanto, no hay consenso sobre qué parámetros se deben utilizar (clínicos, RM, biomarcadores) ni cómo deben medirse en la práctica clínica. La gran mayoría de los estudios relacionados con este tema se han realizado con IFN- β y no es posible extrapolar esos resultados a todos los demás fármacos disponibles, en particular a aquellos de alta eficacia.

El concepto de **falla terapéutica** es fundamental a la hora de decidir el mantenimiento o el cambio de un medicamento, cuando los efectos esperables no se han alcanzado.

Consenso Argentino de falla terapéutica

Un comité de expertos en neurología de Argentina, dedicados al diagnóstico y cuidado de pacientes con EM, llevaron a cabo un consenso de recomendación, usando metodología apropiada, sobre la identificación de falla al tratamiento en pacientes con EMRR, que fue publicado en el año 2018.

Con el objetivo de definir actividad de la enfermedad, se han acordado recomendaciones generales a considerar en relación con las recaídas clínicas, los hallazgos en la RM y la progresión de la discapacidad, que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones generales sobre la actividad de la enfermedad en EMRR*.

<ul style="list-style-type: none"> El número de recaídas y la gravedad de las recaídas durante los dos primeros años del tratamiento en pacientes con EMRR predice la discapacidad a mediano / largo plazo.
<ul style="list-style-type: none"> La presencia de recaídas en pacientes con EMRR, independientemente del número y la gravedad, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, muestra persistencia de actividad de la enfermedad
<ul style="list-style-type: none"> La persistencia de actividad en la RM en pacientes con EMRR, manifestada como una lesión nueva o aumento del tamaño en T2, o nuevas lesiones GD+, predice la discapacidad a mediano / largo plazo.
<ul style="list-style-type: none"> La presencia de nuevas lesiones en la RM en pacientes con EMRR, después de al menos 6 meses de uso correcto de TME, muestra persistencia de actividad de la enfermedad.
<ul style="list-style-type: none"> La progresión de la discapacidad física en pacientes con EMRR predice discapacidad a mediano / largo plazo.
<ul style="list-style-type: none"> La progresión de la discapacidad sostenida en pacientes con EMRR, después de al menos 6 meses de uso correcto de TME, evidencia persistencia de actividad de la enfermedad.

EMRR: esclerosis múltiple con recaídas y remisiones; GD+: captación de gadolinio; TME: terapias modificadoras de la enfermedad.

*Cristiano E, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile E, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean recommendations on the identification of treatment failure in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2018;385:217-24.

Una vez identificada la actividad de la enfermedad, habiendo transcurrido el tiempo recomendado para garantizar el efecto biológico de las diferentes TME, es de

buena práctica considerar en cada control del paciente dichos parámetros, para evaluar si cumplen los criterios de falla al tratamiento, los cuales se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones sobre falla al tratamiento en pacientes con EMRR*.

<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de ≥ 2 recaídas durante el primer año de tratamiento en pacientes con EMRR, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, define la falla al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de ≥ 3 lesiones nuevas o con aumento de tamaño en T2 o T1 GD + en pacientes con EMRR, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, define la falla al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • Un aumento confirmado a los 3 y 6 meses ≥ 2 puntos en la EDSS en pacientes con EMRR y puntaje EDSS < 5.5, o aumento ≥ 0.5 en pacientes con puntaje EDSS ≥ 5.5, o un aumento $\geq 100\%$ en la T25FW, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, define la falla al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de 1 recaída y un aumento confirmado a los 3 y 6 meses del puntaje EDSS ≥ 0.5 y < 2 en pacientes con puntaje EDSS ≤ 5.5, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, define la falla al tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • La presencia de ≤ 2 nuevas lesiones por RM y un aumento confirmado a los 3 y 6 meses del puntaje EDSS ≥ 0.5 y < 2 en pacientes con puntaje EDSS ≤ 5.5, después de iniciar y con al menos 6 meses de uso correcto de TME, define la falla al tratamiento.

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EMRR: esclerosis múltiple con recaídas y remisiones; GD+: captación de gadolinio; TME: terapias modificadoras de la enfermedad; T25FW: marcha cronometrada de los 25 pies (*Timed 25-Foot Walk*).

*Cristiano E, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile E, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean recommendations on the identification of treatment failure in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2018;385:217-24.

Este consenso de recomendaciones intenta definir el fracaso del tratamiento basado en la evidencia existente, la experiencia del médico tratante y en datos de la práctica clínica, con el objetivo de poder identificar precozmente una posible actividad clínica o subclínica de la enfermedad (falla al tratamiento) y brindarles a los pacientes que lo requieran una opción de tratamiento eficaz, evitando la inercia terapéutica.

Puntos de aprendizaje

- Para evaluar actividad clínica o subclínica de la enfermedad, se deben considerar: recaídas clínicas, lesiones nuevas o agrandadas, o Gd+ en la RM, y medición del puntaje de la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) para poner de manifiesto falla o respuesta subóptima a la TME.
- Considerar la medición de estos parámetros en cada control del paciente, con el fin de evaluar si cumplen los criterios de falla al tratamiento y la necesidad de cambio de TME tempranamente.

Inercia terapéutica

El concepto de inercia terapéutica (IT), utilizado desde hace muchos años e implementado inicialmente para el manejo de pacientes con hipertensión arterial y diabetes, surgió para definir la ausencia del inicio de un tratamiento o la intensificación de este en pacientes en los que no se han alcanzado los objetivos terapéuticos. La IT es un fenómeno común en pacientes con cuadros clínicos crónicos. En el contexto de la EM, la IT hace referencia a la demora o a la falta de inicio de tratamiento, o el escalamiento cuando hay falla al tratamiento establecido.

Actualmente, los médicos tienen el desafío de adaptar el tratamiento para cada paciente, basado en diferentes premisas, considerando el nivel de actividad de la enfermedad y el riesgo de progresión, así como las preferencias individuales del paciente y la experiencia personal, entre otras, para identificar el equilibrio óptimo entre seguridad y eficacia. Sobre la base de los factores mencionados, los neurólogos se enfrentan a importantes desafíos en cada consulta médica: iniciar un tratamiento personalizado, de forma precoz, en pacientes con diagnóstico confirmado, acorde a cada individuo en particular y a las características de la enfermedad; continuar con el mismo tratamiento y seguimiento; escalar la terapia hacia un agente más eficaz o cambiar a uno más seguro, o considerar una reevaluación en los próximos meses ante la incertidumbre del estado actual del paciente.

La toma de decisiones en la atención médica es una tarea compleja, y se torna aún más difícil en una enfermedad tan heterogénea como la EM, en la que, en la actualidad, si bien se cuenta con estudios a largo plazo que han determinado factores de mal pronóstico, no está bien establecido qué TME es la mejor para cada paciente.

Posiblemente la aversión a la ambigüedad contribuye a la IT, considerando que las probabilidades de los beneficios relacionados con la intensificación del tratamiento son menos conocidas que la continuidad con la terapia en curso. Para abordar esta posibilidad, es necesario comprender mejor los factores médicos, entre otros, que influyen en las decisiones de implementación de las TME y la prevalencia de IT en la atención de pacientes con EM. En algunos estudios se aplicaron experimentos relacionados con economía del comportamiento, en los cuales facilitó el reconocimiento de las preferencias y creencias terapéuticas de los

médicos sobre las TME para la EM en la vida real.

Existen numerosas variables que predisponen a la IT. Se han encontrado factores referentes a la conducta médica, otros relacionados con los pacientes y algunos factores propios del sistema de salud (Figura 1). Los factores médicos (por ejemplo, baja tolerancia a la incertidumbre o aversión al cambio) se consideran los principales contribuyentes a la IT (que explican, al menos, el 50 % de los casos). Poco se conoce sobre las causas, pero una de las explicaciones más invocadas es la formación formal limitada de los médicos en la patología y en el manejo de los riesgos y efectos adversos.

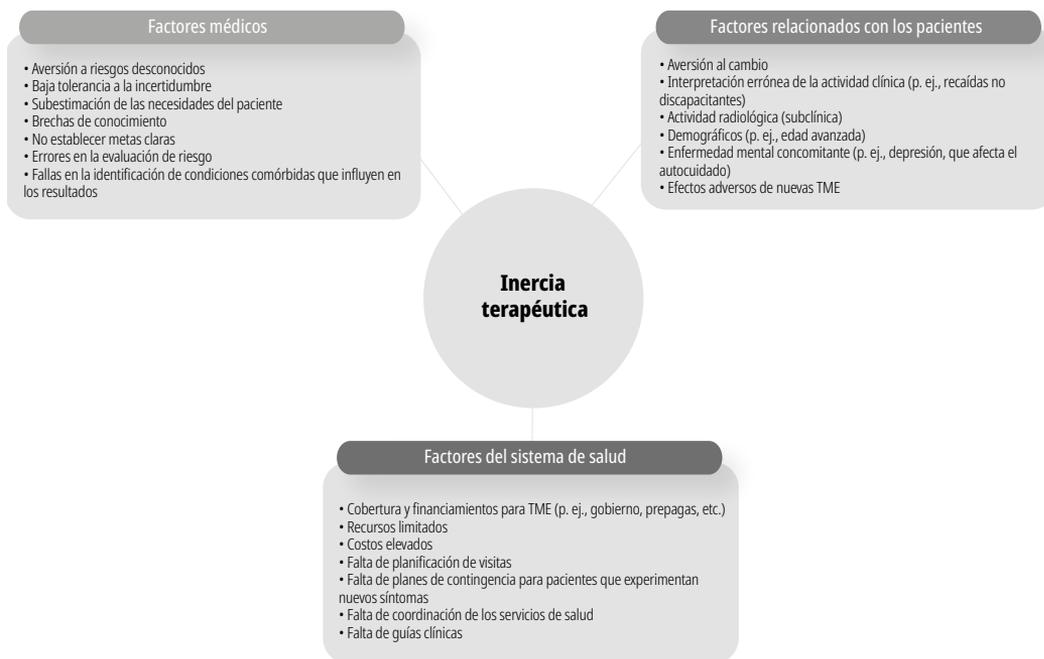


Figura 1. Factores que influyen en la inercia terapéutica en la esclerosis múltiple. TME: terapias modificadoras de la enfermedad.

Diferentes estudios, con diferentes metodologías implementadas, han puesto en evidencia que aproximadamente el 70 % (60-80,%) de los profesionales dedicados a tratar pacientes con EM presentan IT en su práctica habitual.

Los nuevos tratamientos representan nuevas oportunidades para controlar la actividad de la EM. Es clave contar con una buena formación en esta enfermedad y en las TME disponibles, en sus mecanismos de acción y posibles efectos adversos, así como en el abordaje de

estos, y brindar información acorde a los pacientes para que puedan asumir un rol activo en la toma de decisiones y formar parte de este nuevo paradigma en el tratamiento de la EM.

Como conclusión, se debe destacar que el panorama de la EM se encuentra en una evolución permanente, donde las TME se han ampliado considerablemente y una serie de nuevos tratamientos están surgiendo, cada uno con sus propios beneficios y riesgos. Por esto, es necesario un cambio en la naturaleza de las interacciones entre los pacientes y sus médicos, considerando un enfoque compartido para la toma de decisiones clínicas, que enfatiza los objetivos relacionados con el paciente, en el cual es de jerarquía tener una conducta activa en cuanto a la toma de decisiones, con el objetivo de tratar de detener la actividad de la enfermedad de la forma más precoz y eficaz posible.

Puntos de aprendizaje

- En el contexto de la EM, la IT hace referencia a la demora o a la falta de inicio de tratamiento o de escalamiento de este, cuando hay falla terapéutica establecida.

Conclusión del caso clínico

En relación con el caso clínico, y luego de realizar este recorrido, interpretamos que Carlos inició su enfermedad con datos/signos de mediana-alta actividad, debiendo considerar un tratamiento de mayor eficacia desde el inicio. Durante el seguimiento, la enfermedad de Carlos ha mostrado signos de actividad inflamatoria, cumpliendo criterios de falla terapéutica. Deberíamos haber introducido en aquel momento un tratamiento de mayor eficacia, en la búsqueda de evitar la actividad inflamatoria, y con ello la llegada de la discapacidad permanente.

Referencias

Almusalam N, Oh J, Terzaghi M, Maurino J, Bakdache F, Montoya A, et al. Comparison of physician therapeutic inertia for management of patients with multiple sclerosis in Canada, Argentina, Chile, and Spain. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e197093.

Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):65-7.

Cristiano E, Alonso R, Alvez Pinheiro A, Bacile E, Balbuena ME, Ballario C, et al. Argentinean recommendations on the identification of treatment failure in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2018;385:217-24.

Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(4):329-33.

Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, Ac Cree B, Radue EW, Sprenger T, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016;22(10):1297-305.

Rio J, Rovira A, Blanco Y, Sainz A, Perkal H, Robles R, et al. Response to treatment with interferón beta in patients with multiple sclerosis. Validation of the Rio Score. *Rev Neurol*. 2016;63(4):145-50.

Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):152-8.

Saposnik G, Montalban X. Therapeutic inertia in the new landscape of multiple sclerosis care. *Front Neurol*. 2018;9:174.

Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, D Li, P Cornelisse, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605-12.

Tratamiento de los brotes en esclerosis múltiple

Javier Hryb

Médico de planta, Consultorio de Neuroinmunología Clínica y Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Carlos G. Durand. Coordinador de Neurología, Clínica Zabala y Clínica Adventista Belgrano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Ricardo Alonso

Médico neurólogo, MSc. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital J. M. Ramos Mejía; Coordinador médico, Servicio de Neurología, Sanatorio Güemes, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Definición y diagnóstico

Se define como brote de esclerosis múltiple (EM) a un evento clínico típico, secundario a desmielinización aguda inflamatoria del sistema nervioso central, con duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección. Si son síntomas paroxísticos, deben presentarse también en forma reiterada durante no menos de 24 horas. Son sinónimos: recaída, exacerbación, ataque. Afecta de manera característica al nervio óptico, la médula espinal, el tronco cerebral, el cerebelo o los hemisferios cerebrales (véase Capítulo 3). Por convención, se establece que se consideran eventos separados si transcurrieron por lo menos 30 días entre estos.

El diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico compatible, descartando en primera instancia un pseudobrote, que se define como un empeoramiento o reaparición de síntomas previos por fiebre, infecciones o causas metabólicas. La presencia de síntomas atípicos obliga a evaluar diagnósticos diferenciales.

La resonancia magnética (RM) de encéfalo y médula con gadolinio es útil para confirmar el diagnóstico y para establecer el grado de respuesta al tratamiento de base, dado que puede mostrar una o más lesiones que capten gadolinio. Sin embargo, su realización no es imprescindible para el diagnóstico. Por otro lado, en ocasiones, las lesiones (principalmente en nervio óptico o médula) pueden no observarse claramente según la técnica y calidad del estudio, y ello no descarta el diagnóstico de brote.

Tratamiento de los brotes

No todos los brotes requieren tratamiento. Se deben tratar los brotes moderados a severos (Tabla 1) que producen alteración de la funcionalidad y de la calidad de vida. Se ha demostrado que el tratamiento acelera la recuperación, pero no es tan claro el beneficio en la discapacidad a largo plazo.

Tabla 1. Clasificación de los brotes según la gravedad.

Leve	Moderada	Grave
<ul style="list-style-type: none"> Leve o nula afectación de las actividades de la vida diaria 	<ul style="list-style-type: none"> Moderada afectación de las actividades de la vida diaria 	<ul style="list-style-type: none"> Severa afectación de las actividades de la vida diaria
<ul style="list-style-type: none"> Solo un sistema funcional 	<ul style="list-style-type: none"> Más de un sistema funcional 	<ul style="list-style-type: none"> Más de un sistema funcional
<ul style="list-style-type: none"> Sin afectación motora, de tronco o cerebelosa (o mínima alteración) 	<ul style="list-style-type: none"> Moderado compromiso motor, de tronco o cerebeloso 	<ul style="list-style-type: none"> Severo compromiso motor, de tronco o cerebeloso.

Existen numerosos tratamientos disponibles, que se detallan en la Tabla 2, si bien los corticoides se consideran de primera línea.

Tabla 2. Tratamiento de los brotes.

Primera línea
Corticoterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides intravenosos: 1g por 3 a 5 días o 1g durante 3 a 5 días • Corticoides vía oral • ACTH intramuscular
Segunda línea
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaféresis
Tercera línea
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Rituximab

ACTH: adrenocorticotrofina.

Corticoides intravenosos

La mayoría de las recomendaciones indican que se debe utilizar metilprednisolona 1 g (en la población pediátrica, 30 mg/kg/día) intravenosa (i.v.) por 3 a 5 días (no menos de 500 mg por 5 días o 1 g por 3 días); con o sin descenso posterior con prednisona o meprednisona por vía oral (v.o.). La metilprednisolona i.v. ha demostrado su efectividad en estudios de comparación con placebo y con adrenocorticotrofina (ACTH), que fue el primer tratamiento aprobado para la EM. Uno de los estudios más importantes incluyó 457 pacientes con neuritis óptica (Optic Neuritis Treatment Trial, 1992), que se dividieron en tres ramas: prednisona v.o. 1 mg/kg por 14 días, vs. metilprednisolona 1 g/día por 3 días + prednisona (1 mg/kg/día) durante 11 días, vs. placebo. Se demostró que la metilprednisolona acelera la recuperación y que la prednisona v.o. sola es ineficaz, ya que aumentó el riesgo de recurrencia. Se han evaluado diferentes dosis y esquemas de corticoides i.v. y su utilidad ha sido demostrada en metaanálisis. Un estudio demostró que en los brotes de EM no sería necesario la disminución progresiva (tapering) posterior con corticoides v.o. La infusión puede realizarse en un hospital de día, y hay estudios que avalan la seguridad de efectuarla en el domicilio si se dispone de esa posibilidad.

Protocolo de infusión de la metilprednisolona

La dosis se diluye en 250 ml de solución salina o dextrosa al 5%, y se debe infundir en más de 30 minutos (habitualmente 500 mg por hora). Es preciso monitorear la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la glucemia al inicio, a la hora y a las 2 horas de la administración de la pulsoterapia.

Contraindicaciones y efectos adversos de la corticoterapia

Las contraindicaciones relativas para el tratamiento con glucocorticoides son la osteoporosis grave y complicada, la diabetes mal controlada, la psicosis grave, la infección activa y la presencia de inmunodeficiencias. Los efectos adversos se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Efectos adversos del tratamiento con corticoides.

<ul style="list-style-type: none"> • Oculares: catarata subcapsular posterior, glaucoma (aumento presión intraocular), desprendimiento de retina y exoftalmos.
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: dislipidemia, aterosclerosis precoz, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos (retención hidrosalina) y alcalosis hipopotasémica.
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: dispepsia, esofagitis, úlcera péptica y hemorragia digestiva (con administración simultánea de AINE), pancreatitis, perforación intestinal e hígado graso.
<ul style="list-style-type: none"> • Endocrino-metabólicos: síndrome de Cushing, supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, impotencia, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, intolerancia a la glucosa, coma hiperosmolar, hiperlipidemia, balance nitrogenado negativo, hipopotasemia, hipocalcemia, retención de sodio, alcalosis metabólica e insuficiencia suprarrenal secundaria.
<ul style="list-style-type: none"> • Musculoesqueléticos: miopatía, cierre de epífisis óseas en niños, osteoporosis (fracturas) y osteonecrosis aséptica.
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropsiquiátricos: hipertensión endocraneal benigna (seudotumor cerebral), convulsiones, alteraciones del humor y de la personalidad (hipomanía, depresión), deterioro de la memoria, acatisia, insomnio y psicosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatológicos: acné, hirsutismo, fragilidad capilar, adelgazamiento cutáneo, estrías violáceas atróficas, retraso de curación de las heridas y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del sistema defensivo del huésped: retraso de la hipersensibilidad retardada y alteraciones de los mecanismos de defensa con susceptibilidad de desarrollar infecciones (reactivación de tuberculosis, infecciones oportunistas, herpes-zóster).

AINE: antiinflamatorios no esteroides.

Corticoides por vía oral

Se ha demostrado que altas dosis de corticoides v.o. (metilprednisolona 1000 mg o prednisona 1250 mg) son iguales de efectivas que la metilprednisolona i.v., con buena tolerancia. Un inconveniente práctico es que estas altas dosis de metilprednisolona o prednisona v.o. no están disponibles comercialmente (deberían indicarse 20 a 25 comprimidos por día).

ACTH gel intramuscular

Estudios iniciales contra placebo demostraron efectividad, por lo cual fue el primer tratamiento aprobado para la EM en 1978. Investigaciones posteriores demostraron que la metilprednisolona i.v. tiene la misma efectividad, por lo que reemplazó su uso. El mecanismo de acción del gel de ACTH es la esteroidogénesis suprarrenal, sumada a un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador directo mediante receptores centrales y periféricos de melanocortina. Tiene algunas diferencias en los efectos colaterales con los corticoides (por ej., es osteoprotector). Estudios recientes muestran su efectividad en esquemas más simples que los históricos (80 U subcutánea o intramuscular, por 5 días), y algunos autores sugieren revitalizar su uso.

Tratamientos de segunda/tercera línea

¿Qué hacer si no hay respuesta a los corticoides?

1. Se recomienda el uso de plasmaféresis en casos graves y refractarios.
2. No hay evidencia de eficacia en repetir pulsos de corticoides a mayor dosis o ACTH.
3. El uso de inmunoglobulinas i.v. no ha demostrado beneficio.
4. La tercera línea de tratamiento en casos de EM tumefactiva puede incluir ciclofosfamida y rituximab.

Plasmaféresis

La mayoría de los estudios se han realizado en muestras heterogéneas (“eventos desmielinizantes sin respuesta a corticoides”), que pueden incluir pacientes con otras patologías, como el espectro de la neuromielitis óptica, o la enfermedad relacionada con anticuerpos contra la glucoproteína del oligodendrocito asociado con la mielina (anti-MOG). El inicio temprano del tratamiento (menos de 15 días) es predictor de buena respuesta, sin embargo, se ha encontrado mejoría hasta pasadas las ocho semanas. **Se indican en general 5 sesiones de plasmaféresis día por medio.** Los efectos colaterales están relacionados con la solución de reemplazo y el acceso venoso, así como los trastornos hemodinámicos, hidroelectrolíticos y hemorrágicos. El antecedente de la falta de respuesta a los corticoides en una recaída anterior no indica que no haya respuesta en un segundo brote, por lo cual, en estos casos, la metilprednisolona sigue siendo de primera línea.

Rehabilitación

Si los pacientes deben descansar mientras reciben esteroides o participar en la rehabilitación sigue siendo desconocido, pero parece haber mejor recuperación neurológica con terapia multidisciplinaria, en comparación con los pacientes que recibieron esteroides solamente.

Puntos de aprendizaje

- El diagnóstico de brote se basa en la presencia de un cuadro clínico típico de evento desmielinizante agudo de, al menos, 24 horas de evolución, en ausencia de fiebre o infección (en este caso, evaluar la posibilidad de pseudobrote). Síntomas atípicos obligan a descartar diagnósticos diferenciales.
- La RM de encéfalo y médula espinal con gadolinio, si bien no es imprescindible, puede confirmar la presencia de nuevas lesiones que capten gadolinio.
- Se deben tratar las recaídas moderadas a graves que produzcan alteración significativa en la funcionalidad y calidad de vida.
- Primera línea: altas dosis de corticoides i.v.; metilprednisolona 1 g 3 a 5 días, con o sin descenso, por v.o.
- En casos graves sin respuesta al tratamiento con corticoides, utilizar plasmaféresis.

Referencias

Berkovich RB. Acute multiple sclerosis relapse. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(3):799-814.

Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2013 update. *J Clin Apher*. 2014;29:211-9.

Laplaud D, Bodiguel E, Bensa C, Blanc F, Brassat D, Magy L, et al. Recommendations for the management of multiple sclerosis relapses. *Rev Neurologique*. 2012;168:425-33.

Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188644.

Repovic P. Management of multiple sclerosis relapses. *Continuum*, 2019;25:655-69.

Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005;12:939-46.

Tratamiento sintomático en pacientes con esclerosis múltiple

Fátima Pagani Cassará

Departamento de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro. Médica de planta, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Austral. Secretaria del grupo de trabajo de enfermedades desmielinizantes, Sociedad Neurológica Argentina.

Javier Hryb

Médico de planta, Consultorio de Neuroinmunología Clínica y Enfermedades Desmielinizantes, Servicio de Neurología, Hospital Carlos G. Durand. Coordinador de Neurología, Clínica Zabala y Clínica Adventista Belgrano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan diversos síntomas asociados con su afección que pueden impactar negativamente en su calidad de vida y en su independencia funcional. Por tal motivo, resulta fundamental poder evaluarlos y tratarlos adecuadamente. En este capítulo se hará una revisión sobre el tratamiento de los síntomas más frecuentes.

Espasticidad

El tratamiento de la espasticidad requiere un abordaje multidisciplinario, compuesto de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Se debe tener en cuenta que, en pacientes con espasticidad y debilidad significativa, el tratamiento excesivo de la espastici-

dad puede resultar perjudicial, ya que el aumento del tono muscular puede compensar la debilidad, facilitando así la deambulaci3n o la transferencia desde la silla de ruedas. Por tal motivo, al momento de iniciar un tratamiento sintomático para la espasticidad, se debe analizar cada caso en particular.

Tratamiento no farmacol3gico

El tratamiento inicial de la espasticidad debe basarse en la realizaci3n de ejercicios de relajaci3n y estiramiento. Incluso en casos leves puede ser el 3nico tratamiento necesario. Se recomienda su realizaci3n bajo la supervisi3n de un kinesiólogo con experiencia para evitar lesiones. Si esta estrategia es insuficiente para controlar la espasticidad, ser3 necesario agregar un tratamiento farmacol3gico.

Tratamiento farmacol3gico

El m3s frecuentemente utilizado es el baclofeno. La dosis necesaria para cada paciente es muy variable, por eso se recomienda ir titulando lentamente. Otros fármacos que pueden ser 3tiles son la tizanidina o el gabapentin, solos o en combinaci3n con baclofeno. Las benzodiazepinas, especialmente el diazepam y el dantroleno, se reservan como tratamientos de segunda l3nea.

Para casos de espasticidad focal, la toxina botul3nica puede ser 3til, ya sea como tratamiento 3nico o como adyuvante del baclofeno; en casos graves refractarios al tratamiento v3a oral, las bombas de infusi3n intratecal de baclofeno pueden ser una buena alternativa, principalmente en pacientes no ambulatorios.

En cuanto al uso de cannabis para el tratamiento de la espasticidad en la EM, algunos estudios con extracto oral de cannabis, tetrahidrocannabinol (THC) o nabiximols (THC + cannabidiol) tuvieron resultados positivos modestos en relaci3n con la espasticidad subjetiva, sin resultados significativos en medidas objetivas como la escala de Ashworth (Tabla 1).

Tabla 1. Tratamiento farmacol3gico de la espasticidad en esclerosis múltiple.

Fármaco	Dosis de inicio / mantenimiento	Comentarios
Fármacos de primera l3nea		Utilizaci3n limitada por efectos adversos, como sedaci3n y aumento de la debilidad muscular.
Baclofeno	Iniciar con 10 mg c/12 h. Aumentar 10 mg cada 3 d3as. Dosis m3xima 80 mg/d3a.	Iniciar con dosis bajas y aumentar progresivamente hasta alcanzar la dosis m3nima efectiva.

Fármaco	Dosis de inicio / mantenimiento	Comentarios
		<p>Efectos adversos: sedación, debilidad muscular, mareos, insomnio, cefalea, alteraciones visuales, hipotensión arterial, intolerancia gastrointestinal. Ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.</p> <p>Su interrupción brusca puede producir efectos colaterales severos como convulsiones, nerviosismo y confusión, entre otros.</p> <p>En casos graves puede utilizarse en bombas de infusión intratecal, permitiendo alcanzar mayores concentraciones intratecales a dosis menores, sin efectos adversos sistémicos significativos.</p>
Tizanidina	<p>Iniciar con 2 mg por la noche. Aumentar 1-2 mg por día hasta dosis máxima de 12 mg dividido en 3 tomas.</p>	<p>Puede utilizarse sola o asociada con baclofeno.</p> <p>Efectos adversos: sedación, mareos, hipotensión arterial, intolerancia gastrointestinal, fatiga, debilidad muscular, hepatotoxicidad.</p>
Gabapentin	<p>Dosis de inicio: 300 mg/día. Dosis habitual 900-3600 mg/día dividido en 3 tomas.</p>	<p>Titular la dosis lentamente.</p> <p>Efectos adversos: somnolencia, mareos, inestabilidad, leucopenia, infecciones leves, anorexia o aumento del apetito, depresión, irritabilidad, cefalea, intolerancia gastrointestinal. Ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.</p>
Fármacos de segunda línea		
Diazepam	<p>Dosis habitual para el tratamiento de la espasticidad: 15 mg/día. Dosis máxima: 30 mg/día.</p>	<p>Efectos adversos: sedación, fatiga, debilidad muscular. Más frecuentes al inicio del tratamiento, disminuyen con la administración continuada. Puede producir tolerancia y dependencia con el uso crónico.</p>

Fármaco	Dosis de inicio / mantenimiento	Comentarios
Dantroleno	Dosis de inicio: 25 mg/día. Titular lentamente. Dosis máxima 400 mg/día dividido en 4 tomas.	Efectos adversos: debilidad muscular, intolerancia gastrointestinal, fatiga, sedación, mareos, hepatotoxicidad.
Fármacos de tercera línea		
Toxina botulínica	Evaluar cada paciente en particular.	Primera línea en pacientes con espasticidad focal. Efectos adversos: reacciones de aplicación, debilidad muscular.
Cannabis	La variabilidad en las técnicas de producción no permite recomendar una dosis estándar.	En general bien tolerado. Efectos adversos: mareos, fatiga, alteración del apetito, depresión, visión borrosa, hipertensión arterial. Aumento del riesgo de psicosis y esquizofrenia.

Trastornos de la marcha

Los trastornos de la marcha en pacientes con EM son de origen multifactorial (debilidad, espasticidad, fatiga, trastornos sensitivos, ataxia). El tratamiento consiste principalmente en medidas no farmacológicas, como la rehabilitación de la marcha y el equilibrio para promover la seguridad al deambular; la utilización de elementos de asistencia, como bastones o andadores, y, en casos seleccionados, la utilización de ortesis.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la fampridina es el agente indicado para el tratamiento de la marcha en pacientes con EM con restricción de la deambulación (puntaje en la Expanded Disability Status Scale [EDSS] 4-7). Se toma 2 veces por día y antes de iniciar el tratamiento debe hacerse una prueba terapéutica por 14 días, ya que no todos los pacientes han demostrado mejoría con esta medicación. Si el paciente presenta mejoría del 20% en el test de marcha de 7,5 metros, entonces se considera que la medicación es efectiva y es aconsejable que continúe con el tratamiento. Algunos autores sugieren que podría producir mejoría también en la destreza manual y en aspectos cognitivos como la velocidad de procesamiento, pero no se han obtenido resultados concluyentes en los estudios. Como efectos adversos puede generar infección del tracto urinario (ITU), insomnio, ansiedad y malestar general, y principalmente disminuye el umbral para crisis epilépticas, por lo que la fampridina está contraindicada en pacientes con ese antecedente. Otra contraindicación importante es la insuficiencia renal, ya sea leve, moderada o grave, porque el 90 % se elimina por vía renal.

El tratamiento de otros síntomas asociados como la debilidad, la espasticidad, los trastornos sensitivos y la fatiga pueden ser de utilidad.

Trastornos esfinterianos

Los síntomas urinarios se encuentran presentes en el 75 % de los pacientes con EM y se deben principalmente a lesiones de la médula espinal. Se pueden encontrar síntomas relacionados con alteraciones en el almacenamiento de la orina (aumento de la frecuencia miccional, urgencia miccional o incontinencia) que se producen por hiperactividad de la vejiga, o por el contrario, síntomas relacionado con dificultad en el vaciamiento de la vejiga (dificultad para el inicio de la micción, vaciamiento incompleto con aumento del residuo posmiccional o debilidad en el chorro). Diferenciar entre estos mecanismos es fundamental para instaurar el tratamiento adecuado, mediante la realización de sedimento urinario y urocultivo, ecografía vesical con medición de residuo posmiccional y, en casos seleccionados, estudios urodinámicos. Siempre que sea posible se recomienda el seguimiento en conjunto con el servicio de urología.

Tratamiento

Son importantes las medidas higiénico-dietarias, como asegurar una adecuada ingesta de líquido (entre 1 y 2 litros diarios) concentrando la mayor cantidad antes de las 6 de la tarde, reducir el consumo de irritantes de la vejiga como el café, el alcohol, bebidas gasificadas o los cítricos, y establecer horarios durante la rutina diaria para ir al baño.

En pacientes en los que predomina la dificultad del vaciamiento vesical, el tratamiento indicado es el cateterismo intermitente. Cuando esto ya no es posible (p. ej., por dificultades motoras en miembros superiores o espasticidad grave), es necesario el cateterismo permanente, ya sea uretral o suprapúbico. Se deben considerar también los alfa bloqueantes (p. ej., tamsulosina 0,4 mg) o los inhibidores de la 5-alfa reductasa (p. ej., dutasteride 0,5 mg) en los hombres con problemas prostáticos.

Por el contrario, en los pacientes en los que predomina la hiperactividad del detrusor, los fármacos antimuscarínicos, como oxibutinina (dosis: 5-15 mg/día) o darifenacina (dosis 7,5-15 mg/día), son la primera elección de tratamiento. Como efecto adverso pueden producir trastornos cognitivos, por lo que deben usarse con precaución en ciertos pacientes (este efecto adverso es menos frecuente con bloqueantes selectivos M3, como la darifenacina, ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica [BHE]). Es necesario asegurarse de que el paciente no tenga residuo posmiccional antes de indicar estos fármacos, ya que en caso de que el residuo sea mayor de 100 mL se deben asociar con cateterismo.

La toxina botulínica ha demostrado mejorar los síntomas, los parámetros urodinámicos y la calidad de vida de los pacientes con síntomas urinarios. Se utiliza para casos graves de incontinencia urinaria o casos refractarios al tratamiento con antimuscarínicos, y puede requerir cateterismo intermitente asociado dado que el efecto adverso más frecuente es la retención urinaria. Otras opciones de tratamiento pueden ser la desmopresina intranasal para pacientes con aumento de la frecuencia miccional, o la neuromodulación mediante la estimulación del nervio tibial para casos refractarios (Tabla 2).

En caso de constipación, se pueden considerar modificaciones en la dieta o la utilización de laxantes suaves.

Tabla 2. Tratamiento de la incontinencia urinaria en esclerosis múltiple.

<p>Medidas higiénico-dietarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adecuada ingesta de líquido • Disminuir irritantes vesicales • Establecer horarios para orinar
<p>Alteración vaciamiento de la vejiga</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cateterismo intermitente • Cateterismo permanente (uretral o suprapúbico) • Alfa bloqueantes o inhibidores de la 5-alfa reductasa (en hombres con problemas prostáticos)
<p>Alteración almacenamiento de la vejiga</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimuscarínicos (oxibutinina o darifenacina) • Toxina botulínica intravesical • Desmopresina intranasal • Neuromodulación

Disfunción sexual

La disfunción sexual afecta al 90 % de los pacientes con EM durante el curso de la enfermedad, sin embargo, es un tema que no se aborda frecuentemente en la consulta médica. Los hombres suelen reportar disfunción eréctil y alteraciones de la eyaculación, mientras que en las mujeres los síntomas más frecuentemente informados son anorgasmia, disminución de la lubricación vaginal y disminución de la libido.

Tratamiento

Lo primero que se debe hacer al momento de abordar la disfunción sexual en pacientes con EM es identificar la existencia de factores agravantes: muchos de los tratamientos que se utilizan para el manejo de otros síntomas (baclofeno, tizanidina, antidepresivos, benzodiazepinas)

pinas, amantadina y anticolinérgicos) pueden potenciar los síntomas de disfunción sexual. En estos casos se debe evaluar si es posible eliminar estos tratamientos o reemplazarlos por otros que no impacten en la esfera sexual.

Otra medida importante es la educación de los pacientes, preferentemente con la ayuda de un sexólogo. Se debe trabajar sobre la concepción que tiene el paciente de la relación sexual (va más allá de la penetración), sobre la planificación de la actividad sexual en momentos en los que la fatiga sea menor, y con ejercicios de relación y posiciones adaptativas en pacientes con trastornos de la movilidad. Finalmente, el empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa para el tratamiento de la disfunción eréctil y de lubricantes en caso de sequedad vaginal puede ser de utilidad.

Fatiga

La fatiga es uno de los síntomas más dificultosos de tratar, probablemente debido a sus múltiples causas: primarias (influencia de las citoquinas: interleuquina [IL]-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF] alfa y lesión directa del sistema nervioso central [SNC]) y secundarias: trastornos del sueño (a veces se confunde con somnolencia), síntomas crónicos (dolor, espasticidad), comorbilidades, efectos colaterales de fármacos, factores psicológicos y conductuales: depresión, ansiedad, conductas mal adaptativas (catastrofismo, escasa resiliencia).

Tratamiento no farmacológico

Primero se debe evaluar si hay comorbilidades tratables o modificables, como los efectos colaterales de fármacos, la depresión y los trastornos del sueño. Entre los tratamientos propuestos (véase Tabla 3) se destacan la terapia cognitiva conductual y las terapias basadas en el ejercicio. Por su parte, la utilidad del tratamiento farmacológico es muy limitada.

La **terapia cognitiva conductual** enseña ajustes de objetivos y estrategias de activación conductual para atacar pensamientos y creencias maladaptativas que pueden perpetuar los síntomas. Es efectiva para varios síntomas relacionados (depresión, insomnio, dolor) y es considerada por muchos autores como la primera línea de tratamiento. En los diferentes estudios, sus efectos se mantienen por seis meses, pero no al año.

Las **estrategias basadas en el ejercicio** promueven la neuroplasticidad (efecto directo en el SNC), reducen el desacondicionamiento (aumenta la reserva de energía) y pueden mejorar el humor y el sueño. La terapia de ejercicio se puede indicar en personas con EM sin riesgos y puede reducir la fatiga autoinformada.

Tabla 3. Tratamientos propuestos para la fatiga en la esclerosis múltiple.

<p>Psicología conductual:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia conductiva conductual • Estrategias de conservación de energía • Estrategias basadas en conciencia plena
<p>Rehabilitación física:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio físico • Terapia en el agua • Tai-chi • Terapia de enfriamiento
<p>Intervenciones farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modafinilo • Amantadina • Metilfenidato • Dextrometorfano-quinidina • Dalfampridina • Aspirina • Acetilcarnitina

Tratamiento farmacológico

Su utilidad es limitada. Los tres fármacos más utilizados son la amantadina, el modafinilo y el metilfenidato. La amantadina es un agente aprobado para la influenza, el parkinsonismo y las discinesias. Afecta la transmisión dopaminérgica, tiene propiedades anticolinérgicas y antagonismo débil del N-metil-D-aspartato (NMDA). El modafinilo se utiliza para tratar la somnolencia y la fatiga secundarias a trastornos del sueño, como las apneas del sueño, la narcolepsia y los turnos rotativos de trabajo. Estimula la histamina, la norepinefrina, la serotonina y la dopamina (bloquea el transportador de la dopamina) y el sistema orexígeno. Es un agente promotor de la vigilia, con posible efecto cognitivo y motivacional. El metilfenidato es un estimulante leve del SNC, aprobado para el déficit de atención e hiperactividad y la narcolepsia. Un estudio reciente (TRIUMPHANT-MS STUDY) evaluó la efectividad de estos tres fármacos con resultados negativos. Fue un estudio doble ciego, de 4 ramas entrecruzadas (n = 141), con amantadina hasta 200 mg/día, modafinilo hasta 200 mg/día, metilfenidato hasta 20 mg/día vs. placebo. No se encontraron diferencias significativas con placebo en la escala de fatiga, y se presentaron más efectos adversos en las ramas de tratamiento. Fue llamativo el hallazgo de un fuerte efecto placebo. En un análisis *post hoc*, el modafinilo y el metilfenidato podrían mejorar la fatiga en los pacientes con somnolencia diurna excesiva.

Depresión

La presencia de ansiedad y depresión debe ser evaluada en forma sistemática en los pacientes con EM, dada su alta prevalencia (30 % o más) y su asociación con otros síntomas (fatiga, dolor, trastornos del sueño, fallas cognitivas), disminución de la calidad de vida y mayor discapacidad. Pueden utilizarse cuestionarios validados, como el *Beck Depression Inventory* (BDI-2), la escala Hospital Anxiety and Depresión (HAD) o el *Patient Health Questionnaire-9/4* (PHQ-4).

Tratamiento

Se realiza con un enfoque multidisciplinario con psicoterapia, terapia cognitiva conductual y seguimiento, en conjunto con psiquiatría. Con respecto a los fármacos, se prefieren los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los inhibidores de serotonina y noradrenalina (ISRS e IRSN, respectivamente: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina). En la elección del fármaco se deben tener en cuenta comorbilidades y otras condiciones que puedan beneficiarse o agravarse (Tabla 4).

Tabla 4. Fármacos antidepresivos que pueden utilizarse en pacientes con esclerosis múltiple.

Fármaco	Dosis de inicio / mantenimiento	Comentarios
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)		Producen síntomas de abstinencia cuando se interrumpen bruscamente (menos probable con fluoxetina).
Citalopram	20 mg 1 vez al día / 20-40 mg	Poco efecto sobre las isoenzimas CYP450, lo que reduce las interacciones con otros fármacos. Riesgo de prolongación del intervalo QT.
Escitalopram	10 mg 1 vez al día / 10-20 mg	Poco efecto sobre las isoenzimas CYP450, lo que reduce las interacciones con otros fármacos.
Fluoxetina	10 mg 1 vez al día / 20-60 mg	Tiene una vida media muy larga, menos probable que produzca síntomas por interrupción. Interacciones por el metabolismo hepático. Disminuye el apetito.

Fármaco	Dosis de inicio / mantenimiento	Comentarios
Paroxetina	20 mg 1 vez al día/ 20-50 mg 25-62,5 mg CR	Tiene un perfil sobre CYP450 similar a la fluoxetina. Entre los ISRS, es el que provoca el mayor aumento de peso.
Sertralina	50 mg 1 vez al día / 50-200 mg	Entre los ISRS, tiene máxima incidencia de trastornos gastrointestinales (diarrea).
Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN)		Producen síntomas de abstinencia cuando se interrumpen bruscamente.
Desvenlafaxina	50 mg 1 vez al día / 50-100 mg	Puede aumentar la presión arterial (PA) o la frecuencia cardíaca (FC) durante el tratamiento.
Duloxetina	20 mg 2 veces al día / 60-120 mg	Aumento leve, dependiente de la dosis, de la PAS y la PAD. Puede producir dificultad al comienzo de la micción en los hombres. Menor potencial de interacciones farmacológicas.
Venlafaxina	25 mg 3 veces al día o 37,5 mg XR 1 vez al día / 75-375 mg 75-225 mg XR	Aumento leve, dependiente de la dosis, de la PAD. Cuando se suspende, debe ser reducida lentamente. Menor potencial de interacciones farmacológicas.

FC: frecuencia cardíaca; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Síndrome pseudobulbar

El síndrome pseudobulbar se caracteriza por episodios de risa o llanto repentinos, descontrolados y fuera de lugar. Puede confundirse con trastornos del ánimo.

El único medicamento aprobado para el tratamiento del síndrome pseudobulbar es la combinación de dextrometorfano bromhidrato 20 mg / quinidina sulfato 10 mg, un comprimido cada 12 horas, aunque otros medicamentos, como los ISRS y los antidepresivos tricíclicos, se utilizan comúnmente en la práctica clínica.

Disfunción cognitiva

Tiene una prevalencia del 45-65 %. Requiere una evaluación y tratamiento multidisciplinario.

Tratamiento no farmacológico

- **Estimulación cognitiva:** se trabaja en la estimulación de las funciones cognitivas afectadas y en la incorporación de estrategias compensatorias.
- **Ejercicio físico.**
- **Tratamiento de comorbilidades** (tabaquismo, depresión, fatiga, trastornos del sueño, polifarmacia).

Tratamiento farmacológico

No hay suficiente evidencia para recomendar su uso. Se han realizado estudios con resultados mixtos y beneficio limitado con los siguientes agentes: amantadina, fampridina, L-anfetamina, lisdexanfetamina, memantina, rivastigmina, donepencilo y *Ginkgo biloba*.

Dolor neuropático en esclerosis múltiple

El dolor es un síntoma frecuente y puede tener distintas fisiopatogenia y características, con lo que varía el enfoque terapéutico (véase Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Tratamiento del dolor en esclerosis múltiple.

Tipo de dolor	Descripción	Prevalencia	Tratamientos de primera línea
Dolor disestésico en las extremidades	Ardor, quemazón, hormigueo o dolor, predominantemente en las extremidades inferiores.	12-28 %	Amitriptilina, gabapentin, pregabalina
Dolor paroxístico	Fenómeno de Lhermitte - sensación similar a un <i>shock</i> que viaja desde la espalda hacia las extremidades inferiores al flexionar el cuello. Neuralgia del trigémino: episodios de dolor recurrentes, intensos, estereotipados, en una o más ramas del nervio trigémino.	Lhermitte: 9-41 % Neuralgia del trigémino: 2-6,3 %	Carbamazepina
Migraña - cefalea	Dolores de cabeza más duraderos, (¿relacionados con lesiones cerebrales?)	34 %	Analgésicos no esteroides
Dolor asociado con espasticidad	Trabajo muscular excesivo y dolor muscular mecánico.	<50 %	Antiespásticos (baclofeno, tizanidina)
Espasmos tónicos dolorosos	Contracciones musculares espasmódicas.	6-11 %	Carbamazepina

Tabla 6. Medicaciones para el tratamiento del dolor neuropático más frecuentemente utilizadas.

Fármaco	Dosis	Comentarios
Antiepilépticos		
Carbamazepina	200-1200 mg/día dividido en 2 a 3 tomas Iniciar con 100 mg c/12 h	Controlar el hemograma y la función hepática. Puede producir hiponatremia y farmacodermia. Produce sedación. Puede empeorar la diplopía o ataxia. Útil para dolores paroxísticos. Interacciones por el metabolismo hepático.
Oxcarbazepina	300-1200 mg/día dividido en dos tomas Dosis de inicio: 300 mg dividido en 1 o 2 dosis	Produce menos alteraciones del hemograma y hepatograma que la carbamazepina; puede producir hiponatremia.
Gabapentin	900-3600 mg/día dividido en 3 tomas Inicio progresivo con 300 mg/día	Puede producir sedación y empeorar la inestabilidad. Titular dosis. Ajustar dosis según función renal.
Pregabalina	75-600 mg/día dividido en 2 o 3 tomas Inicio progresivo con 25 mg dos veces al día	El mecanismo es similar al del gabapentin, pero la farmacocinética es más estable. Sedación, mareos, aumento de peso. Ajustar dosis según función renal.
Amitriptilina	25-100 mg antes de acostarse (máx.: 150 mg) Dosis de inicio: 10-25 mg.	Sedación, aumento de peso, efectos anticolinérgicos (boca seca, constipación, retención urinaria, contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho y trastornos cardíacos, precaución en adultos mayores o pacientes con deterioro cognitivo). Útil para el dolor crónico y trastornos del sueño. El efecto antidepressivo recién se alcanza con dosis mayores de 150 mg (en desuso, opciones mejores). Precio muy accesible.

Fármaco	Dosis	Comentarios
Duloxetina	20-60 mg 1 vez al día Inicio: 20-30 mg 1 vez al día	Mejor tolerada que los antidepresivos tricíclicos. La dosis para el dolor (60 mg/día) suele ser suficiente para tratar la depresión o la ansiedad concomitante.
Baclofeno	20-80 mg/día dividido en 2 a 4 tomas Iniciar con 10 a 15 mg/día, dividido en 2 a 3 tomas	Relajante muscular, antiespástico, también útil para la neuralgia del trigémino; utilizado en otros tipos de dolor neuropático.
Tramadol	50 a 100 mg cada 4 a 6 horas; máximo 400 mg/día Fórmula oral de liberación prolongada: 100 mg una vez al día; máximo 300 mg de dosis diaria total	No es tan potente como otros analgésicos opioides, pero, a su vez, tiene menor potencial de abuso. Puede combinarse con paracetamol u otros AINE. Sedación, mareos, náuseas. Constipación, boca seca, fatiga. Bradicardia, hipertensión.

AINE: antiinflamatorios no esteroides.

Neuralgia del trigémino

La presentan el 2-5 % de los pacientes con EM. Los estudios sobre tratamiento farmacológico de la neuralgia de trigémino en pacientes con EM son limitados, por lo que se debe utilizar el mismo abordaje médico que para la neuralgia trigeminal idiopática, es decir, carbamazepina u oxcarbazepina como primera línea (segunda línea: lamotrigina, baclofeno, gabapentin y pregabalina, amitriptilina). Todos los procedimientos quirúrgicos dan resultados positivos, pero con menor duración en los pacientes con EM (media de dos años y medio), y necesitan repetirse.

Dolor neuropático crónico

El origen multifactorial del dolor crónico está fuertemente asociado con múltiples comorbilidades psicológicas. Muchos pacientes presentan síntomas agrupados: hiperestesia, dolor, fatiga y depresión. El abordaje eficaz implica un plan de tratamiento integral y multimodal para atacar la depresión, mejorar los factores del estilo de vida (tabaquismo, mala alimentación, obesidad y ejercicio limitado) y abordar cualquier factor psicosocial adicional. Estos tratamientos pueden incluir farmacoterapia (véase Tabla 7), terapia cognitiva conductual, terapia física y otras prácticas.

Tabla 7. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático crónico en la esclerosis múltiple.

Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina y nortriptilina, desipramina). • Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (venlafaxina, duloxetina). • Anticonvulsivos (gabapentin, pregabalina). • Lidocaína tópica.
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Tramadol y otros analgésicos opioides (p. ej., morfina, oxicodona, metadona y fentanilo), solos o en combinación con un agente de primera línea.
Tercera línea	<ul style="list-style-type: none"> • Otros antiepilépticos (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato y ácido valproico), mexiletina (análogo de lidocaína activa por vía oral) y capsaicina tópica. • Los cannabinoides podrían tener utilidad como adyuvantes, para mejorar la espasticidad y la marcha. Gran variabilidad en las presentaciones.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son, en general, subdiagnosticados y contribuyen significativamente a la fatiga y la disminución de la calidad de vida. Existe una relación bidireccional entre trastornos del sueño, dolor y depresión.

Insomnio

El insomnio se define como la incapacidad para conciliar el sueño, el sueño interrumpido, el despertar temprano por la mañana o el sueño no reparador. La prevalencia en personas con EM es del 40-50 % (vs. 20-30 % en la población general). El diagnóstico es clínico, y se pueden utilizar cuestionarios como el índice de gravedad del insomnio, el cuestionario de calidad del sueño o la escala de somnolencia diurna.

El tratamiento se basa en mejorar la higiene del sueño, evitar estimulantes y evaluar efectos colaterales de los fármacos. Puede utilizarse:

- Tratamiento de síntomas asociados: dolor (amitriptilina, pregabalina), espasticidad (baclofeno, tizanidina), nocturia (anticolinérgicos).
- Terapia cognitiva conductual.
- Fármacos: la melatonina (3 mg/día), regulador del sueño, su efecto beneficioso se observa a las 3 semanas o más. Pueden utilizarse los hipnóticos como el zolpidem

(5-10 mg/día) y la eszopiclona (2-3 mg/día), así como las benzodiazepinas, pero por pocas semanas para evitar dependencia y efectos colaterales. Evitar la polifarmacia; precaución con efecto sedante, riesgo de caídas y accidentes y aumento de fatiga.

Síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño

El síndrome de apneas/hipopneas del sueño (SAHOS) se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores e hipoxia durante el sueño. La prevalencia es del 4-21 % (vs. 3 % en la población general). Es más frecuente en pacientes con compromiso infratentorial y puede asociarse con apneas centrales. El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía. Existen cuestionarios de screening validados como el STOP-Bang, que evalúa los factores de riesgo: roncopatía, sexo masculino, obesidad, hipertensión arterial, edad mayor de 50 años y circunferencia aumentada del cuello. El tratamiento se realiza con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP), correcciones quirúrgicas de la vía aérea o dispositivos de reposicionamiento mandibular. El uso de hipnóticos/sedantes empeora el cuadro.

Síndrome de piernas inquietas

Necesidad irresistible de mover las piernas, generalmente acompañado de sensaciones desagradables que comienzan o empeoran durante la inactividad, especialmente por la noche, y mejora o desaparece por el movimiento. Puede estar asociado con movimientos periódicos de las piernas. La prevalencia puede llegar al 20 % (3 veces más que la población general), y en ocasiones es difícil de diferenciarlo del dolor neuropático crónico. El diagnóstico es clínico y se basa en un simple cuestionario validado en la población general: ¿Tiene sensación de incomodidad o molestias en sus piernas, combinadas con la urgencia o necesidad de moverlas? ¿Ocurren solo en reposo y mejoran con el movimiento? ¿Son peores en la tarde-noche que en la mañana?

Los primeros pasos en el tratamiento son evaluar el déficit de hierro y tratarlo, evitar y suspender medicaciones que lo puede desencadenar (antagonistas dopaminérgicos, litio, antidepresivos, antihistamínicos, alcohol, tabaco, cafeína). Los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, rotigotina) son de primera elección en la población general y puede utilizarse cuando las medidas anteriores no fueron efectivas. Se utilizan, en general, a dosis más bajas que en la enfermedad de Parkinson (véase Tabla 8). Pueden producir como efectos colaterales náuseas, mareos, hipotensión, edemas, somnolencia (con episodios repentinos de sueño), trastornos de la conducta (comportamientos compulsivos: atracones, ludopatía, compras), alucinaciones, paranoia. El gabapentin y la pregabalina pueden ser otra opción terapéutica, más si se acompaña de dolor neuropático. Las benzodiazepinas pueden mejorar la continuidad del sueño pero también aumentar la somnolencia diurna.

Tabla 8. Fármacos utilizados para el tratamiento de las piernas inquietas.

Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol	Dosis inicial: 0,125 mg por vía oral 2 h antes del inicio de los síntomas. Puede aumentarse 0,125 mg cada 2 noches hasta remediar los síntomas (dosis máxima de 0,5 mg).
	Ropinirol	Dosis inicial: 0,25 mg de por vía oral 1 a 3 h antes del inicio de los síntomas y se aumenta, según sea necesario, en 0,25 mg cada dos noches (dosis máxima 4 mg).
	Rotigotina	El parche de rotigotina (1 mg/24 h) se aplica inicialmente en cualquier momento durante el día; puede aumentarse a intervalos semanales de 1 mg, hasta 3 mg/24 h.
Ligando canales de calcio (Ca _v -alfa ₂ -delta)	Gabapentin	150 mg al acostarse y se puede incrementar 300 mg a la semana (hasta una dosis máxima de 900 mg por vía oral 3 veces al día).
	Pregabalina	25 a 75 mg a la noche, hasta 300 mg a la noche.
Benzodiazepinas		

Puntos de aprendizaje

- **Espasticidad:** los ejercicios de estiramiento son fundamentales. Se pueden utilizar fármacos de primera línea como baclofeno, tizanidina o gabapentin. Los cannabinoides pueden tener un rol en el tratamiento de este síntoma, y para pacientes refractarios considerar benzodiazepinas. En presencia de espasticidad focal, la toxina botulínica puede ser una opción, o si es generalizada, principalmente en pacientes no ambulatorios, pueden utilizarse una bomba intratecal de baclofeno.
- **Trastornos de la marcha:** el único tratamiento aprobado en la EM es la fampridina. Puede asociarse con rehabilitación kinesiológica y elementos para facilitar la marcha como bastones, andadores u ortesis de tobillo.
- **Disfunción vesical:** el primer paso es realizar un análisis del sedimento urinario y una ecografía vesical con medición del residuo pre- y posmiccional. Sobre la base de los resultados de estos estudios se considerará el tratamiento con anticolinérgicos, en caso que el residuo sea menor de 100 mL, o el tratamiento con cateterismo intermitente en caso que el residuo sea mayor. Tratamientos

de tercera línea como la toxina botulínica intravesical o el abordaje quirúrgico pueden ser útiles en pacientes seleccionados.

- **Disfunción sexual:** se debe abordar este tema con los pacientes y, con ayuda de un sexólogo, planificar modificaciones en cuanto a la actividad sexual y a posiciones adaptativas. Se pueden utilizar lubricantes en caso de sequedad vaginal e inhibidores de la fosfodiesterasa en hombres con disfunción eréctil.
- **Fatiga:** para su tratamiento primero se debe evaluar si hay comorbilidades tratables o modificables, como los efectos colaterales de fármacos, la depresión y los trastornos del sueño. Entre los tratamientos se destacan la terapia cognitiva conductual y las terapias basadas en el ejercicio; la utilidad del tratamiento farmacológico es muy limitada.
- **Depresión:** se debe pesquisar en todo paciente. Realizar un enfoque multidisciplinario con psicoterapia, terapia cognitiva conductual y seguimiento en conjunto con psiquiatría. Preferir ISRS o IRSN para farmacoterapia.
- **Disfunción cognitiva:** Requiere una evaluación y tratamiento multidisciplinario: estimulación cognitiva, ejercicio físico, tratamiento de comorbilidades (tabaquismo, depresión, fatiga, trastornos del sueño, polifarmacia). No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de fármacos.
- **Dolor neuropático:** para los dolores paroxísticos que incluyen la neuralgia del trigémino, el fármaco de primera elección es la carbamazepina. Para el dolor neuropático crónico es necesario un plan de tratamiento integral y multimodal para atacar la depresión, mejorar los factores del estilo de vida y abordar cualquier factor psicosocial adicional. Estos tratamientos pueden incluir farmacoterapia, terapia cognitiva conductual, terapia física y otras prácticas.
- **Trastornos del sueño:** Para el insomnio, el tratamiento se basa en mejorar la higiene del sueño, evitar estimulantes, evaluar efectos colaterales de los fármacos y tratar comorbilidades como el dolor, la espasticidad, los trastornos urinarios o la depresión. Se debe pesquisar el SAHOS y el síndrome de piernas inquietas. Para este último, evaluar déficit de hierro y, si es necesario, pueden utilizarse agonistas dopaminérgicos, gabapentin o pregabalina.

Referencias

Fowler CJ, Panicker JN, Draker M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:470-7.

Kalb R, Beier M, Benedict R, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-80.

Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017;381:41-54.

Murphy KL, Bethea J, Fischer R, Zagon I, McLaughlin P. Neuropathic pain in multiple sclerosis—current therapeutic intervention and future treatment perspectives. *Mult Scler Perspect Treat Pathog*. In: *Multiple Sclerosis Perspectives in Treatment and Pathogenesis* [Internet]. Brisbane: Codon Publications; 2017. Chapter 4:53-69.

Oliver Tobin W. Management of multiple sclerosis symptoms and comorbidities. *Continuum*. 2019;25(3):753-72.

Oreja-Guevara C, Montalban X, Andrés C, Casanova Estrunch B, Muñoz Gacía D, García I, Fernández Ó. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2013;57(8):359-73.

Sakkas G, Giannaki C, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep abnormalities in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(1):4.

Sevène A, Akrouf B, Galimard-Maisonneuve E, Kutneh M, Royer P, Sevène M. Multiple sclerosis and sexuality: a complex model. *Sexologies*. 2009;18:86-90.

Urits I, Adamian L, Fiocchi J, Hoyt D, Ernst C, Kaye A, Viswanath O. Advances in the understanding and management of chronic pain in multiple sclerosis: a comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(8):59.

Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite T. A systematic review of the management of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg*. 2018;111:291-306.

CAPÍTULO 15

Rehabilitación en esclerosis múltiple

Darío Tavolini

Médico neurólogo. INECO Neurociencias Oroño, Rosario, Santa Fe, Argentina

María Bárbara Eizaguirre

Doctora en neuropsicología. Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Hospital J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que presenta un gran impacto en la independencia del paciente y en su calidad de vida (CV). Actualmente, es la causa principal de discapacidad de origen neurológico no traumático en adultos jóvenes. Se diagnostica más frecuentemente en el sexo femenino, y su inicio se presenta principalmente entre los 18 y los 35 años, en una etapa social y laboralmente activa.

La EM se caracteriza por una importante variabilidad en la presentación y en el pronóstico, y puede ocasionar distintos síntomas y déficits de efecto acumulativo, lo que origina un complejo y heterogéneo patrón de discapacidad y minusvalía.

Las personas con EM pueden presentar diversas combinaciones de déficits funcionales, como discapacidad física (debilidad motora, espasticidad, disfunción sensorial, pérdida visual, ataxia, etc.), fatiga, dolor e incontinencia, así como déficits cognitivos (memoria, atención, disfunciones ejecutivas), psicosociales y conductuales. Estas deficiencias suelen conducir a una limitación progresiva del funcionamiento en la vida diaria, y requieren un manejo multidisciplinario y transdisciplinario a largo plazo. Se estima que alrededor del 50 % de los pacientes con EM requieren asistencia

para la marcha; el 10 % precisa una silla de ruedas para sus desplazamientos en los primeros 15 años de evolución, y el 90 % presenta limitaciones significativas funcionales en los primeros 25 años de la evolución.

A su vez, la EM supone un gran impacto, no solo en el paciente que la presenta, sino también en la familia o los cuidadores, lo que provoca una reducción significativa de la CV, así como necesidades de cuidado y de servicios de salud, representando una importante repercusión a nivel socioeconómico.

Neuroplasticidad y remielinización

La neuroplasticidad y la remielinización juegan un rol clave en la neurorrehabilitación de esta enfermedad, y conforman los pilares fundamentales del tratamiento rehabilitador.

Antiguamente, el sistema nervioso central (SNC) era considerado una estructura estática, cuya función era inmodificable e irreparable. Los descubrimientos de los últimos 20 años ampliaron el conocimiento sobre la capacidad de recuperación del SNC, que puede ser favorecida por diferentes estrategias de neurorrehabilitación.

El término neuroplasticidad hace referencia a la capacidad de las células del SNC para regenerarse morfológica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias patológicas ambientales o del desarrollo, incluidos traumatismos y enfermedades, lo que permite una respuesta adaptativa a la demanda funcional. Este concepto abarca diversos procesos que tienen lugar en los planos morfológico, fisiológico y neuroquímico.

Las primeras investigaciones sobre el proceso de remielinización en el SNC tuvieron como objetivo la estimulación de los oligodendrocitos para favorecer el proceso de remielinización. Poco tiempo después se centró también en las células precursoras de oligodendrocitos (CPO), que se encuentran diseminadas en el SNC adulto y representan entre el 5-8 % de las células del cerebro adulto.

La remielinización del SNC, cuando sucede, permite restablecer la conducción rápida y proteger a los axones de la degeneración axonal asociada con la desmielinización. Es mediada mayoritariamente por las CPO, lo que, en la mayoría de los casos, es insuficiente, por lo que conduce a daño axonal irreversible y a discapacidad crónica.

Cabe destacar que la recuperación funcional que ocurre de forma espontánea luego de una lesión suele ser, a menudo, limitada o insuficiente. Por ello, se deben promover terapias rehabilitadoras que estimulen la neuroplasticidad residual, con el objetivo de obtener la máxima recuperación funcional que logre mejorar la CV del paciente.

Neurorrehabilitación en EM

La rehabilitación en la EM tiene por finalidad principal el mantenimiento y la restauración de las capacidades del paciente y de su autonomía. El propósito es retrasar la repercusión funcional de la evolución neurológica propia de la enfermedad.

El componente motor, aeróbico y cognitivo puede mejorar mediante la optimización de las capacidades en la fase inicial. En una fase más avanzada, el tratamiento se orienta gradualmente hacia el mantenimiento de la autonomía, mediante la implementación de ayudas técnicas y humanas. En aquellos casos en los que la discapacidad se agrava, la conducta se orienta más hacia la readaptación y la prevención de las complicaciones de la afectación neurológica.

El enfoque integral que proporciona un equipo rehabilitador multi-, inter- y transdisciplinar es hoy el principal soporte terapéutico para el tratamiento de la discapacidad asociada con la EM; en los últimos años, la evidencia al respecto ha ido creciendo progresivamente apoyando la función de la rehabilitación en la EM.

Al principio, muchos de los estudios se focalizaban en la fisioterapia, pero paulatinamente se han ido centrando en el análisis del rol del equipo rehabilitador, tanto en su conjunto como en cada uno de los distintos componentes que lo forman e intervienen.

Puntos de aprendizaje

- La rehabilitación en la EM tiene por finalidad principal el mantenimiento y la restauración de las capacidades físicas del paciente y de su autonomía.
- El enfoque integral que proporciona un equipo rehabilitador multi-, inter- y transdisciplinar es el principal soporte terapéutico para el tratamiento de la discapacidad que puede originar la EM.

Rehabilitación física

Existen diferentes mecanismos propuestos implicados en el beneficio asociado con el ejercicio físico en la EM experimental; por un lado, un efecto directo a nivel cerebral y, por otro, una actividad inmunomoduladora en órganos periféricos, como el timo, el bazo y los ganglios linfáticos. Si bien ambos mecanismos se complementan entre sí, la mayoría de los hallazgos sugieren que las modificaciones de la enfermedad a nivel central son secundarias a los efectos inmunorreguladores periféricos. El ejercicio permite moldear positivamente la respuesta inmune en modelos animales de EM, puesto de manifiesto a través de la re-

gulación de diferentes células del sistema inmunitario, que se traduce a nivel cerebral en atenuación de la neuroinflamación, con mejoría en la remielinización y neuroprotección.

Está demostrado que el ejercicio físico tiene múltiples beneficios, entre los que se destacan la mejoría en fuerza muscular, elongación y tonicidad, así como una recuperación más rápida de las recaídas clínicas. La actividad física en pacientes con EM está, además, asociada con una reducción de la fatiga y la depresión, y con mejoras en las actividades motoras y en la CV. En relación con la fatiga, síntoma característico en los pacientes con EM, se debe considerar también la importancia de implementar, en caso de ser necesario, pausas en el esquema diseñado para la rehabilitación.

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2019, que evalúa la efectividad de intervenciones de rehabilitación en personas con EM, indica que la rehabilitación se considera un tratamiento de apoyo clave en la EM. Sin embargo, los hallazgos señalan que la implementación de las diversas intervenciones es relativamente deficiente, y destaca la falta de evidencia de alta calidad para evaluar la efectividad de las modalidades implementadas.

El tratamiento rehabilitador está indicado tanto en la fase aguda de brote, cuando el estado general lo permite, como en la fase crónica. Se ha observado que la suma del tratamiento rehabilitador con el tratamiento corticoideo intravenoso durante la fase de brote demuestra una recuperación funcional más rápida, con el consecuente impacto en la CV. A su vez, el tratamiento rehabilitador reduce el tiempo de internación en la fase aguda del brote. Las guías de prácticas clínicas plantean como recomendación grado A que se realice, de forma temprana, una valoración por el equipo rehabilitador del paciente con EM en la fase aguda del brote.

Además, para evitar el comportamiento sedentario de los pacientes, en la rehabilitación se debe incorporar el empoderamiento para adoptar un estilo de vida activo, que puede integrar desafíos (grupales) en la propia comunidad.

Puntos de aprendizaje

- El tratamiento rehabilitador está indicado tanto en la fase aguda de brote, cuando el estado general lo permite, como en la fase crónica.

Evidencia neurobiológica

En los últimos años ha habido evidencia científica creciente con respecto al abordaje no farmacológico de las enfermedades neurológicas.

Esto ha sido evaluado en diferentes modelos animales de enfermedades neurológicas, aplicando lo que se conoce como “ambiente enriquecido”. El ambiente enriquecido consta de una gran jaula en la cual se coloca a los animales en estudio, que provee a estos de enriquecimien-

to social (ya que se coloca un grupo numeroso de animales en cada jaula), enriquecimiento físico (ya que las jaulas constan de ruedas para hacer ejercicio) y enriquecimiento cognitivo y sensorial (ya que se les coloca gran variedad de objetos para interactuar, túneles y diferentes espacios). Habitualmente, los animales de laboratorio son colocados en “jaulas estándar” más pequeñas, en grupos también pequeños, y que no ofrecen estos elementos para interactuar.

Se han realizado experimentos en ambientes enriquecidos en modelos animales de enfermedades como Parkinson, Huntington, Alzheimer, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y EM. El ambiente enriquecido ha demostrado, en modelos animales de las afecciones neurológicas mencionadas, ser beneficioso en diferentes aspectos, que van desde lo cognitivo, físico, emocional y social, hasta parámetros medidos por resonancia magnética y biomarcadores en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido cerebral.

En relación con los mecanismos que median esos efectos, se ha puesto de manifiesto que son variados y dependen, en parte, de la enfermedad en estudio: en el caso de la EM, se ha visto que produce disminución de las citoquinas proinflamatorias y aumento de las citoquinas antiinflamatorias en cerebro, sangre y LCR; disminución en la activación de la microglía; promoción de la neurogénesis/plasticidad neuronal; aumento de la oligodendrogénesis adulta; incremento en la concentración de neurotrofinas, y modulación de la expresión génica, entre otros.

En estos modelos, el problema surge a nivel traslacional al intentar lograr estas condiciones de enriquecimiento y estos beneficios en pacientes con enfermedades neurológicas, en un contexto de ensayo clínico controlado. Existen diversas limitantes. En primer lugar, los modelos animales de enfermedades neurológicas no logran representar la totalidad de la patología humana desde el punto de vista anatomopatológico y clínico. En segundo lugar, la existencia de limitantes a la hora de diseñar un ensayo clínico en pacientes con afecciones neurológicas, que evalúe los efectos del ejercicio, la interacción social y la estimulación cognitiva en su conjunto.

Otros estudios han investigado los cambios neurales luego de las mejoras clínicas inducidos por la rehabilitación multidisciplinaria en pacientes con EM. Se ha demostrado que la rehabilitación multidisciplinaria produce una mejora clínica mediante la reorganización generalizada de diferentes áreas del cerebro. Por medio de resonancia magnética funcional se ha evidenciado que la rehabilitación multidisciplinaria simultánea reduce la activación de las áreas involucradas en la tarea realizada, y conduce a la activación de otras regiones menos activas.

Rehabilitación cognitiva

El tratamiento de las dificultades cognitivas en pacientes con EM es sumamente relevante, considerando el impacto significativo que estas alteraciones generan en la CV de los

pacientes. Las alteraciones cognitivas interfieren tanto en el desarrollo de actividades diarias, laborales y sociales, como también sobre la adherencia a los tratamientos farmacológicos y la progresión de la enfermedad.

Actualmente, no se dispone de evidencia suficiente para apoyar la utilización de enfoques farmacológicos en el tratamiento del deterioro cognitivo de los pacientes con EM. Por el contrario, a pesar del nivel de evidencia modesto, la rehabilitación cognitiva ha mostrado efectos beneficiosos y es, hasta el momento, el tratamiento de elección ante la aparición de síntomas cognitivos. El término rehabilitación cognitiva o neuropsicológica hace referencia a un proceso terapéutico que comprende estrategias o técnicas de intervención dirigidas a posibilitar a los pacientes y sus familias manejar, evitar, reducir o sobrellevar los déficits cognitivos. El enfoque en el estudio de los efectos de la rehabilitación cognitiva en pacientes con EM ha crecido significativamente en los últimos años e, incluso, ha sido incluida dentro de guías de recomendación para el tratamiento de alteraciones cognitivas en la EM.

Existen distintas perspectivas en los tratamientos de rehabilitación cognitiva; los enfoques restaurativos se basan en la teoría de que, mediante el ejercicio repetitivo, se pueden restaurar las funciones cognitivas específicas. Revisiones recientes de ensayos controlados aleatorizados demuestran un efecto moderado de estas técnicas de rehabilitación en pacientes con EM, principalmente con la demostración de efectos positivos en atención, velocidad de procesamiento de la información y memoria. El programa de rehabilitación restaurativa más estudiado en personas con EM ha sido RehaCom®, un software desarrollado en Alemania y utilizado en clínicas de rehabilitación de todo el mundo, que consta de diversos módulos para abordar los distintos dominios cognitivos. Estudios en pacientes con EM, en los cuales se utilizó dicho software, han observado efectos positivos, tanto inmediatamente después del tratamiento como dos años después. Asimismo, se han observado cambios en las evaluaciones cognitivas de los pacientes antes y después del tratamiento restaurativo con otros programas computarizados y no computarizados, principalmente en la estimulación de los dominios de atención y velocidad de procesamiento. Los estudios mejor diseñados demuestran resultados luego de tratamientos de entre cinco y doce semanas, con sesiones semanales de treinta minutos a una hora. El tratamiento de rehabilitación con técnicas restaurativas ha demostrado, además, correlaciones con cambios en imágenes estructurales y funcionales. La corteza cingulada, el precúneo y el cerebelo fueron las regiones cerebrales principalmente asociadas con los cambios postratamiento en tareas mnésicas, atencionales y ejecutivas.

Otra estrategia de rehabilitación cognitiva está basada en un enfoque compensatorio, que implica potenciar el uso de mecanismos alternativos o capacidades preservadas para mejorar el déficit cognitivo, sin la actuación directa sobre la función alterada. Estas técnicas se centran en entrenar a la persona para utilizar estrategias, funciones alternativas o ayudas externas que le permitan evitar las dificultades que podrían surgir como consecuencia de los déficits cognitivos. En los pacientes con EM se han encontrado resultados positivos luego del entrenamiento en diversas técnicas compensatorias durante tres a ocho semanas, en sesiones de entre 45 minutos y dos horas. Una de las más estudiadas es la técnica de la historia de memoria modificada

(mSMT, *Modified Story Memory Technique*), en la cual se capacita a los pacientes para que utilicen el contexto y la imaginación como estrategias para mejorar la retención de información. Existe evidencia de Clase 1 que propone que los pacientes tratados a partir de la técnica mSMT mejoran el desempeño en el aprendizaje y la memoria verbal, y que estas mejorías se sostienen hasta seis meses después del tratamiento.

Si bien la mayoría de los estudios de rehabilitación cognitiva se han centrado en la EM con recaídas y remisiones, en el último tiempo se han publicado investigaciones que sugieren efectos positivos de tratamientos restaurativos y compensatorios en pacientes con formas progresivas. Estudios recientes sugieren que el tratamiento de rehabilitación cognitiva restaurativa utilizando un programa computarizado mejora el funcionamiento cognitivo y la CV de los pacientes con EM secundaria progresiva (EMSP), lo que sugiere que la neuroplasticidad adaptativa puede ocurrir también en este tipo de pacientes. Asimismo, otras investigaciones en pacientes con EMSP y EM primaria progresiva (EMPP) demostraron mejoras significativas en el aprendizaje verbal y en la funcionalidad diaria luego de un tratamiento de rehabilitación a partir de la técnica mSMT, las cuales se mantuvieron hasta tres meses después de finalizadas las sesiones.

Otros autores proponen la utilización de tratamientos holísticos para la rehabilitación cognitiva, basándose en la creencia de que los aspectos cognitivos, psiquiátricos y funcionales no deben separarse de las emociones, los sentimientos y la autoestima. Los programas holísticos incluyen terapia grupal e individual en la que se alienta a los pacientes a ser más conscientes de sus fortalezas y debilidades, los ayuda a comprenderlas y aceptarlas, les ofrece estrategias para compensar las dificultades cognitivas y les brinda orientación y apoyo vocacional. Si bien se han reportado resultados positivos en pacientes con EM utilizando este tipo de intervenciones, son necesarias investigaciones estandarizadas que permitan resultados generalizables.

Puntos de aprendizaje

- La rehabilitación cognitiva ha mostrado efectos beneficiosos y es el tratamiento de elección ante la aparición de síntomas cognitivos en pacientes con EM.

Telerrehabilitación

La telemedicina es la utilización de las nuevas tecnologías de la información y la telecomunicación (TIC) al cuidado de la salud, aplicando la medicina a la distancia.

La telerrehabilitación hace referencia a la prestación de servicios de rehabilitación por medio de sistemas electrónicos, basados en las TIC. El desarrollo de estas tecnologías ha convertido a la telerrehabilitación en una realidad, permitiendo extender la atención rehabilitadora más allá del ámbito institucional, en un entorno más ecológico.

Entre los beneficios de la telerrehabilitación, se incluyen compartir e intercambiar información entre los profesionales de salud, los pacientes, la familia, los cuidadores y los investigadores. Facilita, además, la adherencia terapéutica y el cumplimiento del tratamiento, mejorando el acceso a la asistencia especializada, especialmente de pacientes que viven en zonas remotas. Permite el seguimiento continuado de estos pacientes, detectando alteraciones o incidencias del curso evolutivo, monitorizando situaciones de riesgo y, por supuesto, reduciendo los costos por desplazamiento entre el domicilio y el centro de rehabilitación.

Se han realizado revisiones sobre la evidencia de telerrehabilitación en pacientes con EM, en las que debe tenerse en cuenta, al analizar los resultados, el número relativamente pequeño de estudios incluidos y la heterogeneidad en cuanto a características, así como el tipo y modo de abordaje en relación con las intervenciones de la telerrehabilitación, las herramientas de medición utilizadas (incluso para resultados idénticos) y el tipo de intervención administrado al grupo control. A pesar de estas limitaciones, la telerrehabilitación sería beneficiosa en el tratamiento de los síntomas en pacientes con EM, encontrándose este modelo de rehabilitación de acuerdo con el actual modelo de continuidad asistencial, y adaptándose bien al contexto ecológico, sin interferir con las actividades de la vida diaria del paciente.

La evidencia ha favorecido a las intervenciones por telerrehabilitación, las cuales tendrían efectos equivalentes a la terapia presencial en aspectos motores, cognitivos y anímicos. Entre los puntos destacados se menciona como desafío evitar el desacondicionamiento del paciente en rehabilitación, que no puede asistir en forma presencial por dificultades de acceso o en situaciones excepcionales como una pandemia, con el riesgo que esto implica, para lo que se recomienda continuar en el domicilio con el abordaje pertinente.

Como conclusión, se debe destacar que, dada la complejidad sintomática y funcional que pueden presentar los pacientes con EM, deben ser valorados, tratados y seguidos por un equipo rehabilitador multidisciplinar. El tratamiento rehabilitador mejora la discapacidad y la CV, aunque deben realizarse más estudios de alta calidad para evaluar la efectividad real de sus distintos componentes, y concretar las características de su aplicación.

Puntos de aprendizaje

- La telerrehabilitación sería beneficiosa en el tratamiento de los síntomas en pacientes con EM, encontrándose este modelo de rehabilitación de acuerdo con el actual modelo de continuidad asistencial.

Referencias

Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012732.

Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):860-71.

Castellano-del Castillo MA, Lacasa-Andrade ME, Hijós-Bitrián E, Mambrona-Girón L, Sebastiá-Vigatá E, Vázquez-Sasot A. Efectividad de la rehabilitación en la esclerosis múltiple. *Rehabilitación.* 2014;48(1):46-53.

Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):255-61.

de la Cuerda C, Vázquez C. *Neurorrehabilitación métodos específicos de valoración y tratamiento.* [Internet]. España: Editorial Médica Panamericana; 2012 [citado 26 mayo 2018].

DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):319-32.

Di Tella S, Pagliari C, Blasi V, Mendozzi L, Rovaris M, Baglio F. Integrated telerehabilitation approach in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare.* 2020;26(7-8):385-99.

Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Esclerosis múltiple y rehabilitación. *EMC Kinesiterapia-Medicina Física.* 2010;31(1):1-14.

Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665-80.

Lampit A, Heine J, Finke C, Barnett MH, Valenzuela M, Wolf A, et al. Computerized cognitive training in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(9):695-706.

Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler.* 2019;25(10):1348-62.

Silva BA, Leal MC, Farías MI, Erhardt B, Galeano P, Pitossi FJ, Ferrari CC. Environmental enrichment improves cognitive symptoms and pathological features in a focal model of cortical damage of multiple sclerosis. *Brain Res.* 2020;1727:146520.

Silva BA, Miglietta EA, Ferrari CC. Training the brain: could it improve multiple sclerosis treatment? *Rev Neurosci.* 2020;31(7):779-92.

Wilson BA (Ed.). *Neuropsychological rehabilitation: Theory and practice.* CRC Press; 2005.

CAPÍTULO 16

Situaciones especiales

Carolina N. Mainella

Médica neuróloga, Jefa del Servicio de Neurología, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

Verónica A. Tkachuk

Médica especialista en clínica y neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Embarazo y lactancia

La influencia del embarazo en el curso de la esclerosis múltiple (EM) ha sido, durante mucho tiempo, un tema controvertido. Hasta hace pocas décadas, se desaconsejaba que las mujeres tuvieran hijos debido a la falsa creencia de que el embarazo empeoraría el curso general de la enfermedad.

En 1998 se publicó el primer gran estudio prospectivo sobre EM y embarazo, a partir del cual se ha modificado la conducta de manejo y el asesoramiento en este grupo de pacientes. En ese mismo período, la EM iniciaba la “era de tratamiento”: en 1995, se conocieron los primeros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).

Por lo tanto, los datos de la historia natural de la enfermedad y el embarazo, deben equilibrarse con el efecto beneficioso de los fármacos sobre su curso y los riesgos para el feto cuando son utilizados durante el embarazo y la lactancia.

El alto número de mujeres con EM que deciden tener hijos, y el número de TME disponibles, ha creado una creciente necesidad de asesoramiento sobre planificación familiar, el cual debe proporcionarse preferentemente en el momento del diagnóstico.

Se recomienda un abordaje interdisciplinario, ya que se reducen así los riesgos maternos y fetales, implementando la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente.

Es importante destacar que se debe establecer un plan de tratamiento prospectivo para las mujeres con EM; dicho plan debería sopesar el riesgo para el feto causado por una exposición a medicamentos potencialmente dañinos, así como el riesgo para la madre causado por la reaparición de la actividad de la enfermedad.

Efectos del embarazo sobre la EM (tolerancia inmunológica, frecuencia de brotes)

El embarazo es un estado de tolerancia inmunológica transitoria para el feto; se podría decir que modula el curso de muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, incluida la EM. Los estrógenos regulan la respuesta inmune durante el embarazo, lo que proporciona una respuesta antiinflamatoria Th2, la cual inhibe la respuesta Th1 generando menor actividad de la enfermedad.

El calcitriol, una forma de vitamina D, es una hormona importante durante el embarazo que se encarga de inhibir a las células T *helper*, la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos. El calcitriol se eleva durante el primer trimestre de embarazo, con un máximo en el tercero, y luego disminuye sus niveles en el posparto, lo que podría colaborar en el aumento de las recaídas durante el puerperio.

A pesar del aumento en la tasa de recaídas observado después del parto, la discapacidad a largo plazo no se ha visto afectada.

Efectos de la EM sobre el embarazo

Riesgo y consejo genético

La EM no es una enfermedad genética. El riesgo de sufrir EM es de alrededor del 0,2 % en la población general. Un padre afectado aumenta el riesgo al 3-5 %, que se incrementa al 30,5 % cuando ambos progenitores se ven afectados. La concordancia en gemelos es del 25,3 %, y en gemelos dicigóticos, del 5,4 %.

Múltiples estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) realizados en los últimos 10 años han descubierto más de 200 loci que contribuyen independientemente a la patogénesis de la enfermedad. Hasta ahora, el factor de riesgo genético identificado más importante es un alelo del gen HLA-DRB1 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA) *HLA-DRB1*15:01*, que aumenta el riesgo casi 3 veces. Las pruebas genéticas para determinar los factores de riesgo asociados con la EM no están disponibles actualmente.

Fertilidad

Ni la enfermedad ni los tratamientos parecen afectar la fertilidad en hombres y mujeres. Se han descrito alteraciones hormonales en mujeres con EM que podrían afectarla, como

la disminución de los niveles de hormona anti-mülleriana con la consecuente disminución de la reserva ovárica en algunas pacientes, particularmente aquellas con mayor nivel de actividad de la enfermedad.

Otros factores que pueden afectar indirectamente la capacidad de concebir son la disfunción sexual, la espasticidad, el dolor, la disfunción vesical y el miedo a suspender los inmunomoduladores por el temor a acumular discapacidad.

Recaídas

El embarazo modifica la actividad de la enfermedad. En comparación con el año anterior al embarazo, la tasa de recaída disminuye casi un 70 % en el tercer trimestre del embarazo, aumentando aproximadamente un 70 % en el primer trimestre del posparto y retornando a los niveles previos al embarazo hacia el año de posparto.

Recomendaciones para parto y anestesia

La EM no crea un embarazo de alto riesgo, aun así, es fundamental el trabajo interdisciplinario con los obstetras. La elección de parto o cesárea, así como el uso de anestesia epidural, se basan en criterios obstétricos. La anestesia epidural no se consideró un factor de riesgo de recaídas en el posparto en diferentes estudios realizados.

Uso de inmunomoduladores

Recomendaciones generales

- No diferir el tratamiento de la enfermedad en mujeres con diagnóstico reciente de EM con planes de embarazo.
- Se recomienda la estabilidad de la enfermedad al menos 12 meses antes de intentar el embarazo.
- En pacientes con EM agresiva, se recomienda posponer el embarazo mientras se implementa un tratamiento inmunomodulador adecuado durante al menos 1-2 años hasta lograr la estabilidad de la enfermedad.
- Se desaconseja comenzar cualquier tratamiento inmunomodulador en mujeres diagnosticadas con EM y embarazadas. En este caso, el tratamiento debe posponerse hasta el final del embarazo.
- Planificar estrategias de tratamiento antes, durante y después del embarazo.
- Se recomienda que las pacientes con EM, en la etapa previa a la concepción reciban suplementos con ácido fólico 1 mg al día para prevenir defectos del tubo neural en el feto.

Las sustancias que pasan de la sangre materna a la fetal deben atravesar una barrera histológica, que no es una simple barrera física. Una amplia gama de sustancias, incluidos nutrientes y solutos, se transfieren de manera eficaz en forma activa o pasiva a tra-

vés de la placenta al feto, y este mecanismo es esencial para el crecimiento y desarrollo fetal normal.

La mayoría de los compuestos de baja masa molecular (<500 Da) simplemente difunden a través del tejido placentario. Algunas sustancias de bajo peso molecular, como iones, aminoácidos y algunos fármacos usados para el tratamiento de la EM (fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato) muestran transferencia unidireccional a través de la placenta.

Las sustancias de muy alto peso molecular generalmente no atraviesan la placenta, pero hay algunas excepciones, como la inmunoglobulina (Ig) G, que tiene una masa molecular de aproximadamente 160 kDa; esta brinda al feto protección mientras su respuesta humoral es ineficiente. Depende de los niveles maternos de IgG total y anticuerpos específicos, la edad gestacional, la integridad placentaria y la subclase de IgG.

Recomendaciones del Consenso Argentino de Embarazo en EM de 2020 dividido por terapias

Interferones/acetato de glatiramer

Las mujeres con EM podrían continuar el tratamiento con interferón beta y acetato de glatiramer hasta la concepción, teniendo en cuenta el perfil de relación riesgo/beneficio, tanto para la madre como para el feto. La decisión de continuar estos tratamientos durante el embarazo debe compararse con los posibles beneficios, considerando que la tasa de recaída disminuye durante el embarazo.

Terapias orales

El tratamiento con **fingolimod** debe suspenderse 2 meses antes de intentar la concepción, pero manteniendo métodos anticonceptivos efectivos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **teriflunomida**, debido al alto riesgo de teratogenicidad. En las mujeres que desean quedar embarazadas, el tratamiento debe suspenderse, junto con la realización de un procedimiento acelerado de eliminación con colestiramina o carbón activado.

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras toman **dimetilfumarato**, que deben suspender si desean quedar embarazadas. Debido a su corta vida media de casi 1 hora, el lavado previo a la concepción no sería necesario.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante seis meses después de la última dosis de **cladribina**. Se debe recomendar que agreguen un método anticonceptivo de barrera durante su tratamiento y durante al menos cuatro

semanas después de la última dosis, en cada año de tratamiento. Por lo tanto, en mujeres en edad fértil, el embarazo debe descartarse antes de comenzar el tratamiento.

Anticuerpos monoclonales

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben **natalizumab**. La interrupción antes de la concepción o durante esta puede aumentar el riesgo de recaída (conocido como efecto de rebote) durante el embarazo, por lo que se recomienda continuar con natalizumab hasta la semana 30. Se recomienda el control hematológico del recién nacido debido al riesgo de trombocitopenia y anemia.

La concentración plasmática de **alemtuzumab** es indetectable 30 días después de la última dosis, por lo que se recomienda usar anticoncepción hasta 4 meses después de recibir un ciclo. Si la paciente presentó enfermedad tiroidea durante el embarazo, el feto debe recibir monitoreo especializado y se debe informar a los obstetras.

Usar anticoncepción hasta 6-12 meses después del tratamiento con **ocrelizumab** (según entidad sanitaria local). Debido a la posible depleción de células B en recién nacidos de madres expuestas a ocrelizumab durante el embarazo, se debe controlar a los bebés. Las vacunas a virus vivos atenuadas deben posponerse hasta que el recuento de células B del bebé se haya recuperado, o cual suele suceder en las primeras semanas.

Lactancia

La evidencia disponible sugiere que la lactancia no está contraindicada en mujeres con EM, ni tendría efectos negativos. Se han descrito beneficios con la lactancia materna exclusiva durante al menos 2 meses, aunque hay otros estudios que no confirmaron dicho resultado.

Puede considerarse el tratamiento con interferón beta y acetato de glatiramer durante la lactancia. Las terapias orales y los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la EM no se recomiendan, por lo que deben evitarse durante la lactancia. Si se decide no amamantar, el tratamiento debe iniciarse a la semana del parto.

Manejo de las recaídas en la paciente embarazada

En general, las recaídas son menos frecuentes en los últimos meses del embarazo, pudiendo ocurrir en los primeros dos trimestres. El uso de corticosteroides debe limitarse al tratamiento de las recaídas discapacitantes debido al riesgo fetal que representa su uso, especialmente durante el primer trimestre. La metilprednisolona intravenosa (i.v.) a corto plazo se puede usar en dosis estándar de 1 g por día, durante 3 a 5 días.

No hay pruebas suficientes para el uso de corticosteroides i.v. o inmunoglobulinas para prevenir las recaídas posparto.

Puntos de aprendizaje

- La actividad y los síntomas de la enfermedad están vinculados a los cambios hormonales. Esto presenta diferentes desafíos para manejar la EM a lo largo de la vida de una mujer.
- No debe retrasarse el inicio de un tratamiento por la decisión de embarazo.
- El embarazo es posible y seguro para las mujeres con EM, pero se debe evaluar el riesgo de la exposición fetal a medicamentos y el riesgo de recaídas.
- Los fármacos inyectables podrían ser mantenidos durante todo el embarazo.
- En pacientes con alta actividad de la enfermedad, el efecto “protector” del embarazo puede no ser suficiente para evitar las recaídas, y se debe buscar el mejor momento para la concepción.
- Los bebés nacidos de madres con EM no tienen mayor riesgo de prematuridad o deformidades.
- El período posparto es un momento de mayor riesgo de recaída, no hay evidencia de terapias que prevengan estas recaídas y la lactancia podría tener efecto protector.

Pacientes añosos

La EM generalmente se diagnostica entre las edades de 20 y 49 años, aunque en las últimas décadas, a nivel mundial, tanto la prevalencia como el promedio de edad de las personas con EM están aumentando.

Probablemente, varias razones contribuyen a este cambio. La principal razón es la mayor longevidad de los pacientes, como consecuencia de los avances en los tratamientos de las comorbilidades, así como el gran arsenal de TME eficaces, que contribuyen a una mayor probabilidad de lograr la estabilidad de la enfermedad.

También es probable que intervengan los cambios en los criterios de diagnóstico y las mejoras en los métodos complementarios, que derivan en un diagnóstico más temprano.

Envejecimiento y EM

El envejecimiento del sistema inmunitario se caracteriza por un debilitamiento progresivo de los componentes innatos y adaptativos, proceso denominado inmunosenescencia, y por la presencia de un ambiente proinflamatorio crónico denominado *inflammaging* (en-

vejecimiento inflamatorio), lo cual determina una capacidad reducida para generar una respuesta inmune adecuada que vuelve a la población neuronal vulnerable.

Durante el proceso de la enfermedad, el daño de los oligodendrocitos produce la liberación de hierro y su acumulación extracelular, lo que potencia el estrés oxidativo y genera mayor neurodegeneración.

La microglía, senescente e hiperactiva, se ha asociado con mayor producción de las citoquinas proinflamatorias (interleuquina-6, factor de necrosis tumoral [TNF]) y mayor capacidad de proliferación durante el envejecimiento, perdiendo así su función neuroprotectora.

La autofagia respalda la salud celular cuando funciona de manera adecuada. Si este mecanismo se ve abrumado, los productos de desecho se acumulan. La evidencia sugiere que la autofagia se vuelve menos competente en el envejecimiento de las células y potenciaría la neurodegeneración.

Las células inmunes senescentes se acumulan en los pacientes que envejecen y crean un entorno proinflamatorio atribuible a la secreción continua de factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias y anticuerpos autorreactivos, entre otros factores. De esta manera, no pueden contribuir a la reparación del tejido; en cambio, reclutan células inflamatorias que contribuyen aún más al daño tisular. Se cree que esta inflamación crónica está asociada con el desarrollo de muchas enfermedades relacionadas con la edad.

Influencia de la edad en la fisiopatología de la enfermedad

En los pacientes de edad avanzada con EM, el nivel general de activación del sistema inmunitario periférico se reduce considerablemente, en comparación con los pacientes jóvenes, pero el envejecimiento aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, generando un aumento del tráfico celular a través de esta.

El estado inflamatorio crónico asociado con el envejecimiento conduce a la proliferación de astrocitos, lo que conlleva a menor capacidad de reparación efectiva de lesiones y de remielinización, y a la disminución de la plasticidad sináptica.

La actividad proinflamatoria, a su vez, se ve perpetuada por la acumulación de células B de memoria activadas y células plasmáticas en las meninges, formando estructuras foliulares en pacientes de edad avanzada, principalmente con EM progresiva.

Características de la EM en el paciente añoso

Claramente, la prevalencia de la EM está aumentando, los pacientes presentan mayor supervivencia, y esto trae nuevos escenarios. Actualmente nos encontramos con dos perfiles de pacientes, aquellos que se encuentran en la transición del curso de la enfermedad de un fenotipo inflamatorio a uno neurodegenerativo, y aquellos con un diagnóstico de EM des-

pués de los 50 años, denominada EM de inicio tardío (LOMS, por su sigla en inglés), o incluso después de los 60 años, llamada EM de inicio muy tardío (VLOMS, por su sigla en inglés), condición que anteriormente era infrecuente; de hecho, el inicio de los síntomas después de los 50 años fue una vez un criterio excluyente para considerar el diagnóstico de EM.

Por lo tanto, el manejo de la EM en poblaciones de mayor edad presenta desafíos únicos relacionados con las comorbilidades, así como con la enfermedad misma.

La edad es un factor importante que influye en el curso de la EM. Los pacientes mayores de 65 años tienen más probabilidades de tener un curso progresivo, en comparación con sus contrapartes más jóvenes, en los cuales predomina el curso remitente-recurrente. La edad avanzada al inicio se asocia con mayor riesgo de presentar un fenotipo primario progresivo desde el inicio, una conversión más temprana a un fenotipo secundario progresivo, así como alcanzar más temprano una discapacidad significativa.

En el grupo de pacientes con LOMS predomina una mayor frecuencia de alteraciones motoras como manifestación inicial, principalmente mielitis transversa, y una menor frecuencia de síntomas sensoriales. El curso clínico monofásico fue el más descripto en los estudios, aunque cabe destacar que esto puede representar la alta tasa de mortalidad en este grupo poblacional o el seguimiento limitado.

El envejecimiento en pacientes con EM, como en la población general, se acompaña del desarrollo y la acumulación de comorbilidades, que aumentan el riesgo de discapacidad y muerte de estos individuos. Además, algunas de las comorbilidades asociadas con el envejecimiento, como el deterioro cognitivo, también son parte del cuadro clínico de la EM. Identificar si estas características se deben a la EM o al envejecimiento normal puede ser un desafío.

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran las enfermedades cardiovasculares, los trastornos psiquiátricos, las infecciones, las neoplasias y otras afecciones sistémicas como la diabetes.

Uso de TME

La inmunosenescencia complica el manejo de la enfermedad, ya que los TME han demostrado ser efectivos para prevenir recaídas, pero muchos de ellos no han demostrado una reducción convincente en la acumulación de discapacidad en individuos con enfermedad progresiva.

Por otro lado, debido a que los ensayos clínicos de los fármacos existentes para la EM han excluido sistemáticamente a los pacientes de edad avanzada, nuestro conocimiento de la seguridad y la eficacia de estos tratamientos en esas poblaciones es insuficiente.

Un metaanálisis reciente en el que participaron más de 28.000 pacientes con EM, analizó la eficacia de todos los fármacos para las formas remitentes-recurrentes, dependiente de la edad, y sugirió que la eficacia de los TME en la progresión de la discapacidad de la

EM disminuye fuertemente con la edad, lo que predice la pérdida de eficacia a una edad promedio de 53 años. La mayoría de los fármacos tienen mejor actividad en pacientes jóvenes; hacia la cuarta década de la vida, las eficacias de todos los TME se superponen, y después de los 53 años, el modelo no predice ningún beneficio terapéutico para el paciente promedio.

Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de que el inicio o la continuación del tratamiento, más allá de los 53 años, exponga a un paciente a riesgos asociados con la terapia, con pocos o ningún beneficio potencial.

Este metaanálisis no sugiere que todos los pacientes mayores de 53 años deban permanecer sin tratamiento; de hecho, si un paciente de este grupo etario presenta recaídas o signos de actividad en las imágenes del sistema nervioso central (SNC), es probable que reciba mayor beneficio al recibir terapia inmunomoduladora.

Por lo tanto, los pacientes de edad avanzada con EM representan una población excepcionalmente desafiante que, en la actualidad, se encuentra desatendida por los regímenes terapéuticos existentes.

Puntos de aprendizaje

- La prevalencia de EM en personas mayores está aumentando en todo el mundo.
- Las personas de edad avanzada con EM presentan desafíos únicos, incluida una alta carga de comorbilidades y un perfil del sistema inmunitario alterado.
- No retrasar el inicio temprano de la terapia ni demorar un cambio en pacientes jóvenes, ya que conduce a una disminución de la eficacia que no se puede recuperar al optar por tratamientos más intensivos en pacientes de mayor edad.

Referencias

Brookings W, Lee M. Management of multiple sclerosis during pregnancy. *Prog Neurol Psychiatry*. 2009;13(6):9-11.

Buraga I, Popovici RE. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal*. 2014;513160.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.

Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:54-63.

Fernández-Liguori N, Alonso R, Alves Pinheiro A, Balbuena M, Barboza A, Bestoso S, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102147.

Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2014;72(suppl 1):39-42.

Langer-Gould AM. Pregnancy and family planning in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):773-92.

Schweitzer F, Laurent S, Fink G, Barnett M, Reddel S, Hartung HP, Warnke C. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):305-12.

Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufríu S, et al. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*. 2016;22(4):564-8.

Tobin W, Costanzi C, Guo Y, Parisi J, Weigand S, Lucchinetti C. Clinical-radiological-pathological spectrum of CNS idiopathic inflammatory demyelinating disease in the elderly. *Mult Scler*. 2017;23(9):1204-13.

Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-42.

Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.

Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577.

CAPÍTULO 17

Diagnósticos diferenciales de esclerosis múltiple

Edgar Carnero Contentti

Médico neurólogo. Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Emiliano Ruiz Romagnoli

Médico neurólogo. Servicio de Neurología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina. Departamento de Neuroimágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los diagnósticos diferenciales de la esclerosis múltiple (EM) son variados. En este capítulo se destacan tres enfermedades del sistema nervioso central (SNC) que frecuentemente generan un desafío diagnóstico en la práctica clínica, debido a las similitudes clínicas y radiológicas con la EM.

Enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica

Introducción

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*) es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por eventos inflamatorios del SNC asociados con auto-anticuerpos contra la aquaporina-4 (anti-AQP4): IgG-NMO en el suero de la mayoría de los pacientes. Estos anticuerpos son un biomarcador específico que permiten diferenciar pacientes con NMOSD de aquellos con EM, su principal diagnóstico diferencial. Los criterios diagnósticos de NMOSD de 2015 se resumen en la Figura 1.

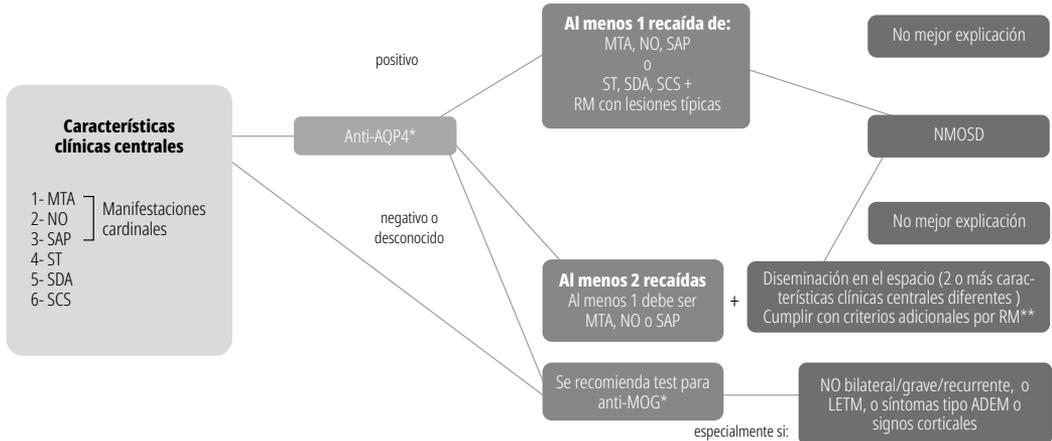


Figura 1. Criterios diagnósticos para NMOSD (2015) y recomendaciones del consenso internacional de expertos para el diagnóstico de enfermedad asociada con anticuerpos anti-MOG (2018).

ADEM: encefalomielitis aguda diseminada; **Anti-AQP4:** anticuerpos anti-aquaporina-4; **Anti-MOG:** anticuerpos anti-glicoproteína oligodendrocítica de la mielina; **LETM:** mielitis longitudinal extensa en la RM; **MOGAD:** enfermedad asociada con anticuerpos anti-MOG; **MTA:** mielitis transversa aguda; **NMOSD:** trastornos del espectro de la neuromielitis óptica; **NO:** neuritis óptica; **RM:** resonancia magnética; **SAP:** síndrome de área postrema; **SCS:** síndrome cerebral sintomático; **SDA:** síndrome diencefálico agudo; **SNC:** sistema nervioso central; **ST:** síndrome de tronco encefálico.

*La positividad simultánea para los anticuerpos anti-AQP4 y anti-MOG es extremadamente rara usando los métodos recomendados, pero si se observan características clínicas de lesiones del SNC o signos similares a ADEM o corticales, ambos anticuerpos deben idealmente ser solicitados (si están disponibles). **Para NO: RM de cerebro normal o lesiones inespecíficas, o RM de nervio óptico con lesión en T2 o en T1 Gd+ mayor que la mitad del nervio óptico o que afecte quiasma óptico; para MTA: LETM (lesión intramedular que se extiende ≥ 3 segmentos medulares, o atrofia medular de ≥ 3 segmentos medulares con antecedente compatible con mielitis); para SAP: lesión bulbar posterior, y para ST: lesión en tronco encefálico periependimaria.

Epidemiología y patogenia

El NMOSD ha sido identificado en todos los continentes y razas. La incidencia estimada es de 0,005-0,7 por 100.000 habitantes y la prevalencia estimada es de 0,3-4,4 por 100.000 habitantes, con un franco predominio femenino (9:1) y una edad media de inicio de 39 años.

En el año 2004 se descubrió el anticuerpo IgG-NMO, cuyo blanco es la AQP4, un canal de agua alojado en el pie de los astrocitos que regula el flujo de agua transmembrana en respuesta a gradientes osmóticos. Los anti-AQP4 son de tipo IgG1, por lo que promueven una astrocitopatía debido a la citotoxicidad mediada por el complemento, su principal mecanismo de lesión en el NMOSD. Además, la llegada de las células de la

inmunidad innata (neutrófilos, eosinófilos, *natural killer* y monocitos) al SNC juega un rol importante en el mecanismo fisiopatológico del NMOSD. La toxicidad mediada por glutamato debido a la internalización de su transportador (EAAT2) luego de la unión del anticuerpo con el canal de agua, ha sido descrita como otro mecanismo patogénico. Asimismo, es de destacar el rol de la interleuquina 6 (IL-6) que activa diferentes vías de señalización implicadas en la lesión del NMOSD.

Manifestaciones clínicas

El NMOSD tiene un curso recurrente en el 90 % de los casos, en el 8-10 % monofásico y un curso progresivo en el 1-2 %. En los criterios diagnósticos de 2015 se describieron seis características clínicas centrales: neuritis óptica (NO), mielitis transversa aguda (MTA), síndrome de área postrema, síndrome de tronco encefálico, síndrome diencefálico y síndrome cerebral sintomático. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen miopatía con elevación sostenida de la creatina quinasa, mielorradiculitis, hidrocefalia aguda, trastornos cognitivos (particularmente subcorticales), encefalopatía con clínica similar a encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*) o al síndrome de encefalopatía posterior reversible, entre otros. En comparación con la EM, los pacientes con NMOSD tienen generalmente recaídas más graves, con escasa recuperación a pesar del tratamiento; la discapacidad en ellos está determinada por las recaídas. La tasa de mortalidad es del 15 % y también está asociada con las recaídas, especialmente en relación con lesiones en el tronco encefálico y falla respiratoria, en particular para la población afrodescendiente. Las características clínicas más importantes del NMOSD se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la EM, el NMOSD, la MOGAD y la ADEM.

	Clínica	EM	NMOSD	MOGAD	ADEM
Síndrome Medular	Síndrome clínico Trastorno sensitivo Trastorno motor Trastorno esfinteriano Otras manifestaciones	Parcial Muy frecuente Debilidad asimétrica Frecuente Signo de Lhermitte* Mano desaferentada	Completo Frecuente Tetra/paraparesia severa Muy frecuente Signo de Lhermitte* Dolor/Prurito Espasmos tónicos (50 %)	Parcial/Completo Frecuente Tetra/paraparesia severa Muy frecuente (sexuales) Signo de Lhermitte*	Completo Frecuente Tetra/paraparesia severa Muy frecuente Signo de Lhermitte*
	Pronóstico Presentación	Bueno ~20 %	Malo ~47 %	Regular bueno ~30-40 %	Regular malo ~20-40 %

	Clinica	EM	NMOSD	MOGAD	ADEM
Neuritis óptica	Lateralidad Disminución AV Dolor orbitario Visión de los colores Fondo de ojo Otros Pronóstico Presentación	Unilateral Leve a moderada Muy frecuente Discromatopsia 66 % normal Fenómeno de Uhthoff** Bueno Uni: ~20-30 % Bilateral: 0-1 %	Uni o bilateral Severa (<20/200) Frecuente Discromatopsia Exudados/edema Malo Uni: ~45 % Bilateral: 8-14 %	Uni o bilateral Severa (<20/200) Frecuente Discromatopsia Exudados/edema +++ CRION Regular-malo Uni: ~70 % Bilateral: 35-41 %	Uni o bilateral Severa (<20/200) Frecuente Discromatopsia Exudados/edema Regular-malo Uni: 7 % Bilateral: 23 %
Síndrome de tronco/cerebelo	Alteración de pares craneales Síndrome de área postrema*** Síndrome cerebeloso Pronóstico Presentación	OIN bilateral Parálisis del VI par Signos multifocales (VII par + hipoacusia/vértigo) No Ataxia con nistagmo evocado Regular-malo ~20 %	Oftalmoparesia**** Sme pares bajos Parálisis facial Vértigo Náuseas, vómitos e hipo incoercible Ataxia Opsoclono/mioclono Regular-malo ~12-20 %	Oftalmoparesia Náuseas, vómitos e hipo (menos frecuente) Ataxia Disartria Regular-malo ~20 %	Oftalmoparesia Sme pares bajos No Ataxia (18-65 %) Regular-malo ~22 %
Encefálico	Encefalopatía Convulsiones Vías largas Otros	Infrecuente Infrecuente Hemiparesia Hemihipoestesia	Infrecuente Infrecuente Hemiparesia Hemihipoestesia Sme diencefálico***** Trastorno cognitivo subcortical Hidrocefalia	Frecuente Frecuente Hemiparesia Hemihipoestesia Pródromos*****	Frecuente Frecuente Hemiparesia Hemihipoestesia Pródromos Meningismo

ADEM: encefalomyelitis aguda diseminada; **AV:** agudeza visual; **CRION:** neuropatía óptica inflamatoria recurrente crónica; **EM:** esclerosis múltiple; **MOGAD:** enfermedad asociada con anti-MOG; **NMOSD:** trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; **OIN:** oftalmoplejía internuclear; **sme:** síndrome

*Signo de Lhermitte es una sensación breve, similar a una descarga eléctrica, provocada por la flexión voluntaria o pasiva del cuello, que se irradia hacia la columna y a veces hacia las piernas, los brazos y el tronco. Indica lesión del cordón posterior de la médula espinal a nivel cervical. **Fenómeno de Uhthoff: empeoramiento transitorio de la visión, debido a una alteración en la conducción nerviosa por una extremada sensibilidad al aumento de la temperatura corporal. ***Síndrome de área postrema: está caracterizado por náuseas, vómitos o ambos, o hipo incoercible debido a la lesión de la cara dorsolateral del bulbo. ****Descartar miastenia gravis coexistente. *****Síndrome diencefálico (tálamo/hipotálamo); puede manifestarse con narcolepsia, anomalías hipofisarias, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síntomas presincoales, alteraciones de la temperatura corporal, anhidrosis o sudoración excesiva, e hiperfagia, entre otros. *****Pródromos se refiere a fiebre, rinorrea, malestar general y tos.

Estudios complementarios

Laboratorio y líquido cefalorraquídeo

Alrededor del 70-80 % de los pacientes tienen anti-AQP4 positivos en el suero, especialmente cuando es realizado por el método basado en células (CBA, *cell-based assay*). Sin embargo, el 20-30 % de los pacientes con un fenotipo clínico de NMOSD son persistentemente negativos para los anti-AQP4, a pesar de utilizar los ensayos recomendados. En pacientes seronegativos con alta sospecha clínica y radiológica de NMOSD, se recomienda repetir la prueba para anti-AQP4 a los 3-6 meses, durante una recaída y antes del inicio de un tratamiento inmunosupresor (TIS) agudo o a largo plazo. Es conocida la asociación o coexistencia con enfermedades autoinmunes órgano-específicas y no órgano-específicas en estos pacientes. El anticuerpo asociado más frecuentemente fue el antinuclear en el 43,8 % de los individuos, y el anti-RO/anti-LA en el 15,7 %. La coexistencia de NMOSD y enfermedad autoinmune ocurre en hasta el 28 % de los pacientes.

Durante un episodio agudo, el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede mostrar pleocitosis, con predominio de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos) de 50 a 1000 células por mm³ en hasta el 35 % de los pacientes, lo que lo diferencia de la EM en la que la pleocitosis raramente excede 50 células por mm³. Además, el aumento de proteínas y de L-lactato se observa frecuentemente en el NMOSD, a diferencia de la EM. La detección de bandas oligoclonales es infrecuente (17-35 %); estas pueden ser transitorias y desaparecer en el seguimiento. Cabe subrayar que su positividad no descarta el diagnóstico de NMOSD.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) de cerebro y médula espinal tiene un papel fundamental en el diagnóstico de NMOSD al momento de la presentación clínica (primer evento neurológico o subsiguientes), para confirmar una recaída clínica, y principalmente permite un adecuado diagnóstico diferencial, en particular en pacientes seronegativos. Se han descrito anomalías cerebrales en hasta el 80 % de los pacientes con NMOSD en el momento de la presentación clínica, y alrededor del 50 % son típicas o sugestivas de NMOSD. Los hallazgos típicos o sugestivos más importantes en la RM de pacientes con NMOSD se resumen en la Tabla 2 y se pueden observar en la Figura 2. Expertos de Latinoamérica recomiendan una RM de cerebro (no de médula espinal) de control una vez por año, con el fin de evaluar la actividad subclínica. En la médula espinal, se ha reportado mielitis longitudinalmente extensa (LETM; ≥ 3 segmentos) en hasta el 70 % de los pacientes con NMOSD, y mielitis de segmento corto (STM; < 3 segmentos) en alrededor del 20 %.

Otros estudios complementarios

La tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography) es un estudio no invasivo y de fácil aplicación que puede medir la degeneración neuroaxonal de la retina, que en el NMOSD está indicado por el adelgazamiento generalizado de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y las células ganglionares/capa plexiforme in-

terna (GCIPL), a diferencia de la EM que típicamente afecta el sector temporal y el paquete papilomacular.

Los potenciales evocados visuales (flash y damero) muestran latencias prolongadas de la onda P100, pero, a diferencia de la EM, estas se asocian con amplitudes reducidas persistentes o incluso ausencia completa de respuesta, sugeriendo de daño axonal.

Tabla 2. Hallazgos más frecuentes en la resonancia magnética.

RM		Esclerosis múltiple	NMOSD	MOGAD
Espinal	Sagital	Usualmente <1 segmento LETM: 2-5 % Múltiples	≥3 segmentos/ extensión tronco Atrofia/pseudosiringo (crónico) STM: hasta 20 %	≥3 segmentos STM: hasta 45 %
	Axial	Asimétricas Lateral/posterior (<50 %)	Variable Central (>50 %)/SB + SG	Múltiples Central (50 %) SG (signo H)
	T2	Hiperintensas	Hiperintensas Bright spoty lesions (90 %)	Hiperintensas
	Edema	+	++	++
	T1	Iso - hipointensa (3-T) Capta en la mayoría	Hipointensa	Hipointensa
	Contraste (agudo)	++ Anillo 20 % Cervical Cono (20 %)	Capta en la mayoría +++ Anillo 30 % Cervicodorsal	Capta en la mayoría ++
	Localización	50-70 %	Cervicodorsal	Dorsolumbar Cono (75 %)
	Asintomática		Casos reportados	Casos reportados
Nervio óptico	Lateralidad Topografía	Unilateral Anterior o medio	Uni o bilateral Posterior o quiasma Afección >50 %	Comúnmente bilateral Anterior Afección >50 %
	Extensión Contraste	Afección <50 % <50 %	>50 %	>50 % perineural
	Edema	++	++	+++ (86 %)
Fosa posterior	Cerebelo tronco	Pedúnculos cerebelosos Hemisferios cerebelosos Contiguo a cisternas o piso del IV ventrículo (FLM) Peri-raíz trigeminal pontina Uni - bilateral paramediana en bulbo	Bulbar lateral (área postrema) PV	Lesiones difusas confluentes en tronco, incluyendo pedúnculos Apariencia vellosa Protuberancia o pedúnculo cerebeloso (PV)

RM		Esclerosis múltiple	NMOSD	MOGAD
Encefálico	Tipo Periventricular Yuxta o cortical Dawson fingers Infratentorial Lóbulo temporal Signo de la vena central Contraste Otros	Ovoideas ≥ 3 mm Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Periférica Muy frecuente Muy frecuente Anillo abierto o cerrado	Inespecíficas PV extensa Infrecuente Predominio posterior Bulbar lateral Infrecuente Infrecuente En lesiones PV extensas Corticoespinales Diencefálicas ~50 %	Normal o inespecíficas (75 %) PV extensa Infrecuente Predominio posterior Poco delimitadas (fluffy) Infrecuente Infrecuente Tipo ADEM (GB y tálamo) Lesiones confluentes SG y SB ~35 %
	Lesión típica	Muy frecuente		

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada; **FLM:** fascículo longitudinal medial; **GB:** ganglios de la base; **LETM:** lesión longitudinal extensa (≥ 3 segmentos); **MOGAD:** enfermedad asociada con anti-MOG; **NMOSDs:** trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; **PV:** periventriculares; **RM:** resonancia magnética; **SB:** sustancia blanca; **SG:** sustancia gris; **STM:** lesión de segmento corto (<3 segmentos).

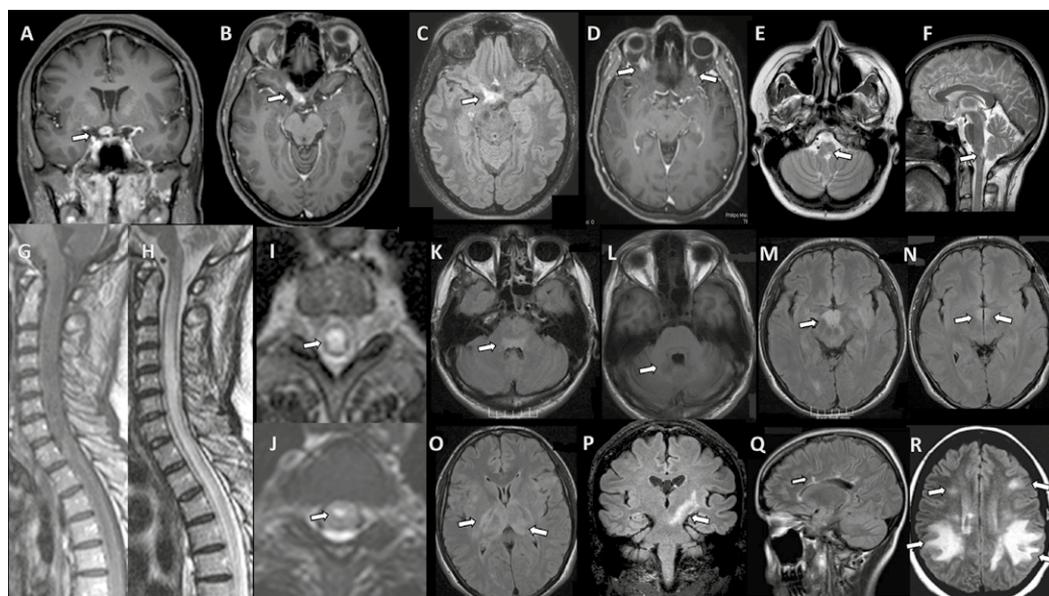


Figura 2. Imágenes por resonancia magnética en pacientes con NMOSD. Áreas de hiperintensidad visible en encéfalo (cortes coronales [A], [P]; axiales [B], [C], [D], [E], [K], [L], [M], [N], [O], [R]; sagitales [F], [Q]) y médula espinal (sagitales [G], [H]; coronales [I], [J])

Tratamiento

El tratamiento del NMOSD se divide en tres pilares: 1) tratamiento de las recaídas, 2) tratamiento preventivo de las recaídas y, 3) tratamiento sintomático y de rehabilitación.

Tratamiento de las recaídas

El tratamiento más utilizado es la metilprednisolona 1 g intravenoso (i.v.) por día, durante 3-5 días, seguida de un curso de corticoides orales (meprednisona 1 mg/kg/día por vía oral [v.o.]), con una duración variable que dependerá del TIS a largo plazo que se vaya a instaurar. En aquellos casos en los que la mejoría es deficiente, con empeoramiento o ausencia de respuesta, está indicada la plasmaféresis al quinto día, preferentemente dentro de los primeros 20 días desde el inicio del ataque, con 7 recambios plasmáticos de 55 mL/kg/día por medio durante 14 días. La plasmaféresis puede ser considerada de inicio en casos de mielitis grave o ataques previos conocidos, con buena respuesta a esta intervención. La IgG i.v. (2 g/kg totales divididos en 5 días) puede utilizarse, aunque la evidencia de su efectividad es escasa. En casos de mielitis altas o lesiones extensas en el tronco encefálico, es recomendable el traslado a una unidad de cuidados intensivos para monitoreo y soporte ventilatorio.

Tratamiento preventivo de las recaídas

Se recomienda el tratamiento preventivo de las recaídas a largo plazo para todos los pacientes que son diagnosticados con NMOSD mediante los criterios 2015 para esta entidad. La azatioprina, el micofenolato y el rituximab son los fármacos más frecuentemente utilizados, ya que, en estudios retrospectivos y prospectivos, han demostrado disminuir significativamente la tasa anualizada de recaídas y estabilizar la discapacidad. Sin embargo, pueden utilizarse ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida y mitoxantrona, aunque cuentan con menos evidencia. Recientemente, estudios controlados aleatorizados demostraron que el eculizumab, el inebilizumab, el satralizumab y el tocilizumab son efectivos (disminución de la tasa anualizada de recaídas) y seguros para el tratamiento del NMOSD, especialmente en pacientes con anti-AQP4 positivos. El interferón- β , el fingolimod, el dimetilfumarato, el alemtuzumab y el natalizumab demostraron aumentar el riesgo de recaídas en pacientes con NMOSD y, por lo tanto, deben ser evitados. Los fármacos más utilizados para el tratamiento de pacientes con NMOSD se resumen en la Tabla 3 y se muestran en el Anexo 1 (algoritmo de tratamiento).

Tabla 3. Fármacos inmunosupresores para el tratamiento del NMOSSD.

Medicación y vía de administración	Mecanismo de acción	Dosis	Principales estudios complementarios y monitoreo	Efectos adversos más frecuentes	Comentarios
<p>Corticoides orales (CO): meprednisona prednisona Oral</p>	<p>Múltiples mecanismos. Unión a receptores intracelulares que luego actúan modulando la transcripción de genes.</p>		<p>Evaluar sistemáticamente presión arterial, glucemia, ionograma y densidad ósea.</p>	<p>Infecciones, aumento de peso y edema, hiperglucemia, hipertensión, irritación gástrica, insomnio, psicosis, erupción cutánea, necrosis avascular de la cadera y aparición cushingoides.</p>	<p>Si se inicia MMF o AZA, se recomienda CO durante 4-6 meses y luego disminución gradual. Se puede considerar mantenimiento con 10-20 mg/día de ser necesario. Si se inicia RTX, se recomienda CO durante al menos 1 mes y luego disminuir. Los CO podrían usarse durante el embarazo.</p>
<p>Azatioprina (AZA) Oral</p>	<p>Inhibe la síntesis de purinas, lo que causa la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas.</p>	<p>Iniciar con 60 mg una vez al día y luego disminuir. Dosis de mantenimiento: 30-60 mg una vez al día.</p>	<p>Pretratamiento: función renal, hemograma completo y EH (ambos mensualmente durante 6 meses y luego dos veces al año). Prueba TMPT. Si se confirma la deficiencia, debe evitarse la AZA.</p>	<p>Infecciones, diarrea, vómitos, aumento de las EH, erupción cutánea, hipersensibilidad. El riesgo de malignidad puede aumentar dependiendo del tiempo de uso (linfoma, cáncer de piel y otros). Supresión de la médula ósea.</p>	<p>La AZA debe combinarse con CO hasta su efecto completo (al menos 6 meses). La linfopenia o un VCM elevado son marcadores útiles de una dosis adecuada. La actividad y los metabolitos de TMPT podrían ayudar a controlar el uso de AZA. La AZA podría usarse durante el embarazo.</p>

Medicación y vía de administración	Mecanismo de acción	Dosis	Principales estudios complementarios y monitoreo	Efectos adversos más frecuentes	Comentarios
Micofenolato de mofetilo (MMF) Oral	Profármaco del ácido micofenólico, un inhibidor de la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (antimetabolito)	Paciente hospitalizado (PD): iniciar con 25 mg y luego aumentar 25 mg/día. Paciente ambulatorio (PA): iniciar con 25 mg/día y luego aumentar 50 mg/semana. Dosis de mantenimiento: 2.5-3.0 mg/kg/día divididos en 2-3 veces.	Pretratamiento: función renal, hemograma completo y EH (ambos mensuales durante 6 meses y luego dos veces al año).	Leucopenia, diarrea, vómitos y sepsis. Puede aumentar el riesgo de malignidad (linfoma, cánceres de piel y otros). Teratogenicidad.	El MMF debe combinarse con CO hasta su efecto completo (al menos 4-6 meses). El recuento de linfocitos debe disminuir a 1000 a 1500/ μ l; con un nivel mínimo plasmático de 1 a 2 μ g/ml es un marcador útil de dosis adecuada.
Rituximab (RTX) Intravenoso	Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20	Iniciar con 500 mg dos veces al día durante 1 a 2 semanas y luego aumentar a 1 g dos veces al día. Dosis de mantenimiento: 750-1500 mg dos veces al día (dosis media: 1 g dos veces al día).	Pretratamiento: CBC, recuento de linfocitos, EH, pruebas serológicas de anticuerpos para VIH, VHB, VHC y VVZ.	Infecciones leves (tractos urinario y respiratorio). Reacciones no graves relacionadas con la infusión. Reactivaciones de VHB y TBC.	Si se inicia RTX, se recomienda CO durante al menos 1 mes y luego disminuir. El monitoreo de las células B (CD19+ / CD20+ / CD27+) podría ser útil para planificar el retratamiento. RTX podría usarse durante el embarazo o en casos de síndrome de superposición (NMOSSD y EM)
Tocilizumab (TCZ) Intravenoso	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de interleuquina-6.	Inducción: 1 g con retratamiento a las 2 semanas o 375 mg/m ² de superficie corporal una vez a la semana durante 4 semanas. Mantenimiento: 1 g con o sin retratamiento a las 2 semanas cada 6 meses, o una infusión de 375 mg/m ² cada 6 meses.	Pretratamiento: evaluación de CBC, EH y TBC latente. CBC y EH cada 1-2 meses durante 3 meses y luego trimestralmente. Presión arterial.	Anemia, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones (TBC, oportunistas), EH elevadas, hipertensión.	TANGO fue un estudio aleatorizado, abierto, de grupos paralelos que comparó TCZ vs. AZA en pacientes NMOSSD+ y anti-AQP-4-. El TCZ podría considerarse en embarazadas con NMOSSD muy activa.

Medicación y vía de administración	Mecanismo de acción	Dosis	Principales estudios complementarios y monitoreo	Efectos adversos más frecuentes	Comentarios
Eculizumab (UCZ) Intravenoso	Anticuerpo monoclonal humanizado, que inhibe la proteína C5 del complemento terminal.	8 mg/kg cada 4 semanas.	Pretratamiento: ECG, pruebas de embarazo, radiografía de tórax, inmunogenidad medida por HAHA. CBC, panel bioquímico completo y análisis de orina.	Infecciones leves (vías respiratorias, nasofaringitis y urinarias), dolor de cabeza. Reacciones no graves relacionadas con la infusión. Mayor riesgo de infección bacteriana meningocócica y por capsulados.	PREVENT fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de tiempo al evento (recaida) en pacientes con NMOSD positivos para anti-AQP-4 (terapia add-on). Todos los pacientes con NMOSD deben recibir la vacuna antimeningocócica 14 días antes de la primera dosis.
Inebilizumab (IBZ) Intravenoso	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD19.	900 mg semanales durante las primeras cuatro dosis a partir del día 1, seguidos de 1200 mg cada 2 semanas a partir de la semana 4.	Pretratamiento: hemograma completo, recuento de linfocitos, EH y pruebas serológicas de anticuerpos para VIH, VHB, VHC y VVZ.	Infecciones leves (tractos urinario y respiratorio). Reacciones no graves relacionadas con la perfusión. Artralgia.	N-MOmentum fue un ensayo de fase 2/3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes NMOSD+ y para anti-AQP-4.
Satralizumab (STZ) Subcutáneo	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de interleuquina 6 (IL-6R) tipo IgG2 (tecnología de reciclaje).	300 mg los días 1 y 15 y luego 300 mg cada 6 meses. 120 mg en las semanas 0, 2 y 4 y luego cada 4 semanas.	CBC, EH, bioquímica completa y análisis de orina. Pruebas serológicas de anticuerpos para VIH, VHB, VHC y TBC latente. Prueba de embarazo.	Infecciones leves. Reacciones no graves relacionadas con la inyección.	Ambos estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes NMOSD+ y anti-AQP-4. SAKuraSky fue un estudio de terapia add-on (con AZA, MMF u CO). SAKuraStart fue un estudio de monoterapia.

ADN: ácido desoxirribonucleico; **AQP-4:** aquaporina-4; **ARN:** ácido ribonucleico; **AZA:** azatioprina; **CBC:** hemograma completo; **CO:** corticoides orales; **ECG:** electrocardiograma; **ECZ:** eculizumab; **EH:** enzimas hepáticas (GOT y GPT); **EM:** esclerosis múltiple; **HAHA:** anticuerpo humano anti-humano; **IBZ:** inebilizumab; **IL:** interleuquina; **MMF:** micofenolato de mofetilo; **NMOSD:** trastorno del espectro de la neuritis óptica; **PA:** paciente ambulatorio; **PI:** paciente hospitalizado; **RTX:** rituximab; **STZ:** satralizumab; **TBC:** tuberculosis; **TCZ:** tocilizumab; **TMPT:** enzima tiopurina metiltransferasa; **VCM:** volumen corpuscular medio; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **VVZ:** virus varicela zóster.

Enfermedades asociadas con la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito

Introducción

En los últimos años se ha revisado el rol de los anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (anti-MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies) en las enfermedades inflamatorias del SNC. La presencia de anti-MOG positivos puede discriminar entre pacientes negativos para anti-AQP4 y pacientes con EM. La positividad para ambos es extremadamente rara cuando se realizan por CBA (0,06 %; títulos altos de anti-AQP4 y títulos bajos para anti-MOG). Por tal motivo, un ensayo óptimo es esencial y recomendado para el diagnóstico de la enfermedad asociada con anti-MOG (MOGAD, MOG-associated disease). En el año 2018, un grupo de expertos definieron los fenotipos clínicos y radiológicos para los cuales los anti-MOG deberían ser realizados o solicitados (véase Figura 1).

Epidemiología y patogenia

La MOGAD ha sido identificada en todos los continentes y razas. La incidencia estimada es de 0,02-0,16 por 100.000 habitantes en la población caucásica, con una proporción hombre:mujer cercana a 1:1 y una edad media de inicio de 31 años. La incidencia y prevalencia de la MOGAD es mayor en las poblaciones pediátricas.

La MOG se expresa exclusivamente en el SNC y se encuentra en la lámina externa de la vaina de mielina. Los anti-MOG son típicamente del isotipo IgG1, que promueven la desmielinización por citotoxicidad mediada por el complemento, su principal mecanismo de lesión.

Manifestaciones clínicas

La MOGAD tiene un curso recurrente en aproximadamente el 50 % de los casos, dentro de los primeros 2 a 3 años. Sin embargo, la mayoría de las recaídas ocurren en los primeros meses después del primer episodio clínico. Las manifestaciones clínicas se superponen con las del NMOSD, con anti-AQP4 positivos. Además de NO y MTA, sus fenotipos clínicos también incluyen ADEM (especialmente en niños), encefalitis del tronco encefálico, síndromes corticales cerebrales y afectación de pares craneales. La NO es el fenotipo de presentación más frecuente en los pacientes en general, y la ADEM, la más frecuente en los niños. Las características clínicas más importantes de la MOGAD se resumen en la Tabla 1.

Estudios complementarios

Laboratorio y LCR

Los anti-MOG están presentes en el suero de hasta el 40 % de los pacientes seronegativos para el anti-AQP4. Actualmente, en pacientes con MOGAD, se recomienda un seguimien-

to con anti-MOG a los 6 meses, y si estos son positivos, se recomienda repetirlos a los 12 meses. Esto tiene repercusiones en el pronóstico y en el tratamiento.

Durante un episodio agudo, el LCR puede mostrar pleocitosis en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que en el 5-10 % el recuento de linfocitos puede llegar hasta 300 células por mm³. Además, se observa el aumento de proteínas en hasta el 50 % de los casos. La detección de bandas oligoclonales es infrecuente (15 %); estas pueden ser transitorias y desaparecer en el seguimiento.

Resonancia magnética

La RM de cerebro y médula espinal tiene un rol importante en el diagnóstico de la MOGAD. Diversas series reportaron una RM de cerebro anormal en el 45-77 % de los casos con lesiones hiperintensas T2 escasamente delimitadas, con baja carga lesional (≤ 3 lesiones); lesiones bilaterales al inicio (50 %); lesiones talámicas y pontinas que son más frecuentes en comparación con el NMOSD; lesiones más edematosas y extensas en el nervio óptico (en el tercio anterior), en general preservando el quiasma y los tractos ópticos. En niños, las lesiones del pedúnculo cerebeloso o en el tronco encefálico poco delimitadas son altamente sugestivas de MOGAD. Con respecto a la médula espinal, se ha reportado LETM en hasta el 80 % de los pacientes con MOGAD, que afecta típicamente el cono medular, mientras que la STM se informó en alrededor del 50 %. Los hallazgos en la RM se resumen en la Tabla 2.

Tratamiento

El tratamiento de la MOGAD en pacientes adultos se divide en los mismos tres pilares que para el NMOSD.

Tratamiento de las recaídas

El tratamiento más utilizado es la metilprednisolona 1 g i.v. por día, durante 3-5 días, seguida de un curso de corticoides orales (meprednisona 1 mg/kg/día v.o.), con una duración de al menos 6 meses con un descenso lento. Pacientes con recaídas graves o que no responden a la metilprednisolona i.v. deberían tratarse tempranamente con plasmaféresis (o inmunoglobulina i.v.).

Tratamiento preventivo de las recaídas

La duración óptima del TIS inicial, después de la primera recaída, continúa siendo poco clara. Si los anticuerpos anti-MOG persisten positivos a los 6 meses, los corticoides orales pueden mantenerse hasta el año, momento en el que se deberían re-testear. Tanto la azatioprina como el micofenolato pueden usarse ante nuevas recaídas (MOGAD recurrente), ante la persistencia de los anticuerpos anti-MOG a los 12 meses o ante efectos adversos e intolerancia a los corticoides v.o. Otra opción que demostró ser efectiva es la IgG i.v. (2 g/kg dividido en 5 días), seguida de IgG i.v. 1 g/kg mensual. La radiografía de tórax tiene menor efectividad en la MOGAD que en el NMOSD (Tabla 1 y Anexo 1 [algoritmo de tratamiento]).

Encefalomiелitis diseminada aguda

Introducción

La ADEM es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante e inmunomediada del SNC, que suele seguir a la vacunación o a un evento infeccioso, que no siempre es detectado, y a un cuadro febril. Típicamente presenta un cuadro monofásico de afectación encefálica y medular, de inicio agudo o subagudo, con déficit neurológico multifocal, y por lo general presenta una adecuada recuperación. Sin embargo, se ha portado ADEM multifásica, por lo que constituye un importante diagnóstico diferencial de la EM. Teniendo en cuenta que la ADEM no tiene un biomarcador para su diagnóstico, en el año 2013 un grupo de expertos definieron los criterios diagnósticos para esta entidad clínica.

Epidemiología y patogenia

La ADEM ha sido identificada en todos los continentes y razas. La incidencia y prevalencia de ADEM es mayor en poblaciones pediátricas que en adultos, con una proporción hombre:mujer de hasta 2,3:1, y con una edad media de comienzo a los 6,5 años. La incidencia estimada es de hasta 0,6 por 100.000 habitantes en la población menor de 20 años. El 70-90 % de los pacientes pueden tener una infección viral, bacteriana, parasitaria o haber sido vacunados 7 a 14 días antes de la manifestación de ADEM. Sin embargo, una infección inespecífica del tracto respiratorio superior es el evento precedente más frecuente asociado con la ADEM.

La fisiopatología no se conoce aún en detalle. Sin embargo, los mecanismos descritos más importantes fueron el mimetismo molecular o la infección directa del SNC, que lleva a una cascada inflamatoria secundaria similar a lo que ocurre en la encefalitis autoinmune experimental (EAE), que induce una enfermedad desmielinizante en animales. Se ha observado que los anticuerpos anti-MOG inducen la desmielinización en algunas ADEM que progresan a la EM, pero se desconocen los mecanismos implicados.

Manifestaciones clínicas

La ADEM típicamente es un trastorno monofásico que afecta a niños (entre 5 y 8 años), aunque puede presentarse a cualquier edad, y es excepcional en adultos mayores. Sin embargo, 2 episodios compatibles con ADEM, separados por al menos 3 meses o más, se consideran ADEM multifásica. Generalmente, estos pacientes recaen dentro de los primeros 6 meses o luego de la suspensión de los corticoides orales. El diagnóstico de ADEM se realiza ante un paciente con un cuadro de encefalopatía multifocal de inicio agudo o subagudo (muchas veces precedido de catarro de vías aéreas o vacunación) (Tabla 4). La encefalopatía es una característica necesaria para el diagnóstico de ADEM, pero no es una característica típica de EM. La leucoencefalopatía hemorrágica aguda (síndrome de Weston-Hurst) es una variante de esta entidad, con elevada tasa de morbimortalidad. Los criterios diagnósticos de ADEM y su espectro clínico se resumen en la Tabla 5.

Tabla 4. Características clínico-radiológicas de la ADEM.

Características clínicas
<p>Encefalopatía definida por: 1) Cambio agudo del comportamiento, como irritabilidad o confusión, o 2) Alteración de la conciencia, que va desde somnolencia hasta coma</p> <p>Primer ataque clínico de enfermedad inflamatoria o desmielinizante en el SNC</p> <p>Aparición aguda o subaguda</p> <p>Compromiso de zonas multifocales del SNC: neuritis óptica o mielitis transversa</p> <p>Presentación polisintomática</p> <p>El ataque debe ser seguido por la mejoría clínica o neurorradiológica (RM)</p> <p>Las recaídas pueden presentar un déficit residual</p> <p>Ausencia de otras etiologías que puedan explicar el evento</p> <p>Las recaídas/recidivas de la ADEM que ocurran dentro de los tres meses siguientes al primer episodio se consideran parte del mismo evento agudo. Asimismo, las recaídas de la ADEM que se producen durante el tratamiento con esteroides o dentro de las cuatro semanas de completar el tratamiento con esteroides se consideran parte del episodio inicial de ADEM.</p>
Características de las lesiones en RM (en secuencia T2 y FLAIR)
<p>Lesiones grandes, que típicamente incluyen al menos una lesión >1 a 2 cm de tamaño, multifocales, hiperintensas, bilaterales, asimétricas en la sustancia blanca supratentorial o infratentorial. En menor frecuencia, la RM de encéfalo puede mostrar una lesión única grande (≥ 1 a 2 cm) que afecta predominantemente la sustancia blanca.</p> <p>La sustancia gris puede estar comprometida, especialmente los ganglios de la base y el tálamo.</p> <p>Captación de contraste variable (puede observarse captación simultánea de las lesiones, pero no es requerido*).</p> <p>En la médula espinal, la RM puede mostrar lesión(es) intramedulares confluentes de refuerzo variable, además de las anomalías en la RM cerebral.</p> <p>Ausencia de evidencia radiológica de cambios destructivos previos en la sustancia blanca.</p>

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada; **RM:** resonancia magnética; **SNC:** sistema nervioso central.
 *Cuando se observa captación simultánea de todas las lesiones, aumenta la sospecha diagnóstica de ADEM; sin embargo, se deberían descartar otros diagnósticos diferenciales (ej., linfoma o vasculitis).

Tabla 5. Criterios diagnósticos de ADEM*.

Primer evento clínico polifocal de disfunción del SNC de presunta causa desmielinizante
Encefalopatía (no explicado por fiebre, enfermedad sistémica o estado posictal)
RM de cerebro con lesiones coincidentes con desmielinización durante el período agudo (3 meses)
Ningún evento clínico o lesión nueva en la RM luego de 3 meses del inicio clínico

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada; **RM:** resonancia magnética; **SNC:** sistema nervioso central.
 *Todos son requeridos.

Estudios complementarios

Laboratorio y LCR

Aproximadamente el 60 % de los pacientes con un fenotipo clínico de ADEM tienen anticuerpos anti-MOG en el suero. Recientemente, la ADEM se observó en alrededor del 40 % como presentación típica en niños con anti-MOG, particularmente en menores de 8 años.

El LCR es de fundamental importancia para el diagnóstico diferencial. Durante un episodio agudo puede mostrar pleocitosis en el 28-86 % de los casos. Además, el aumento de proteínas se observa en el 23-66 % de estos. La detección de bandas oligoclonales es infrecuente (10-15 %), las cuales pueden ser transitorias y desaparecer en el seguimiento.

Resonancia magnética

La RM de cerebro y médula espinal tiene un rol importante en el diagnóstico de ADEM. En pacientes con ADEM se registran frecuentemente lesiones cortico-subcorticales extensas, bilaterales y poco diferenciadas. Se recomienda RM de control a los 3 meses y luego a los 9-12 meses, con el fin de evaluar actividad que lleve a descartar otro diagnóstico diferencial, como EM. Los hallazgos en la RM se resumen en la Tabla 4.

Tratamiento

El tratamiento incluye, además de las medidas de sostén, el uso de pulsos de metilprednisolona en igual esquema que para el NMOSD. El descenso de la metprednisona oral se realiza en 4-6 semanas. La interrupción temprana de los esteroides (<3 semanas) puede aumentar el riesgo de recaída. Los casos con nula o escasa respuesta a corticoides requieren inmunoglobulinas (2 g/kg por vía i.v., administrados en 5 días) o plasmaféresis (similar al NMOSD).

Puntos de aprendizaje

- Los diagnósticos diferenciales de la EM son variados. Debido a las similitudes clínicas y radiológicas con la EM, es importante pensar en NMOSD, MOGAD o ADEM antes del diagnóstico de EM.
- El NMOSD es típicamente recurrente y las presentaciones clínicas más frecuentes incluyen: NO, MTA y síndrome de área postrema.
- Entre el 70-80 % de los pacientes son seropositivos para el anticuerpo anti-AQP4. La RM de cerebro y médula espinal tiene un papel fundamental en el diagnóstico de NMOSD.
- La presencia de anticuerpos anti-MOG positivos puede discriminar entre pacientes seronegativos para anti-AQP4 y pacientes con EM. La MOGAD tiene frecuentemente un curso recurrente y afecta principalmente a la población pediátrica.
- Las manifestaciones clínicas de la MOGAD se superponen con las del NMOSD y la ADEM. Los anticuerpos anti-MOG están presentes hasta en el 40 % de los pacientes seronegativos para el anticuerpo anti-AQP4.
- La ADEM típicamente es un trastorno monofásico que afecta a niños (entre 5 y 8 años), aunque puede presentarse a cualquier edad. La encefalopatía es una característica obligatoria para el diagnóstico de ADEM.

Referencias

Para NMOSD

Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Daccach Marques V, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Oct;45:102428.

Jarius S, Paul F, Weinschenker BG, Levy M, Kim H, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):85.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89.

Para MOGAD

Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale R, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018 May 3;15(1):134.

Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol*. 2019 Jun;19(3):187-95.

Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019 Feb;15(2):89-102.

Para ADEM

Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45.

Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36.



Material para uso exclusivo del profesional.
Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes,
consumidores y/o al público en general
AG2212150513

