



Guía de Esclerosis Múltiple

Cámara Nicaragüense de Ciencias Neurológicas



Título: Guía de Esclerosis Múltiple
Cámara Nicaragüense de Ciencias Neurológicas

Autores:

Dr. Alfonso Cerrato Cuadra, Dr. Adrián Coulson Romero, Dr. Fernando Chávez Hassan, Dr. Walter Díaz Neira, Dr. Octavio Duarte Sotelo, Dr. Luis García Valle, Dr. José Giroud Benítez, Dra. Adilia Guadamuz de Castro, Dr. Julio Hernández Mejía, Dr. Jorge Martínez Cerrato, Dra. Adda Sirias Baca, Dra. Karolina Vega Castro, Dra. Matilde Zamora Peralta.

Portada: Lidice Romero

Edición: Dr. Jorge Martínez Cerrato

Diagramación: 3H Comercial, S.A.

AUTORES

Dr. Alfonso Cerrato Cuadra.

Departamento de Imagenología del Hospital Vivian Pellas.
Managua, Nicaragua.

Dr. Adrián Coulson Romero.

Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón.
Managua, Nicaragua.

Dr. Fernando Chávez Hassan.

Hospital Bautista.
Managua, Nicaragua.

Dr. Walter Díaz Neira.

Hospital Escuela Dr. Antonio Lenín Fonseca.
Managua, Nicaragua.

Dr. Octavio Duarte Sotelo.

Facultad de Ciencias Médicas del Centro Superior de
Estudios Militares. Managua, Nicaragua.

Dr. Luis García Valle.

Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.
Managua, Nicaragua.

Dr. José Giroud Benítez.

Hospital Privado Salud Integral.
Managua, Nicaragua.

Dra. Adilia Guadamuz de Castro.

Hospital Escuela Dr. Antonio Lenín Fonseca.
Managua, Nicaragua.

Dr. Julio Hernández Mejía.

Neurolab Nicaragua,
Neurolab Guatemala.

Dr. Jorge Martínez Cerrato.

Centro de Neurociencias del Hospital Vivian Pellas.
Managua, Nicaragua.

Dra. Adda Sirias Baca.

Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.
Managua, Nicaragua.

Dra. Karolina Vega Castro.

Centro de Neurociencias del Hospital Vivian Pellas.
Managua, Nicaragua.

Dra. Matilde Zamora Peralta.

Centro de Neurociencias del Hospital Vivian Pellas.
Managua, Nicaragua.

ÍNDICE

		Pág
Prefacio	Dr. Jorge Martínez Cerrato	7
Capítulo 1: Epidemiología de la esclerosis múltiple en Nicaragua	Dr. Octavio Duarte Sotelo	9
Capítulo 2: Manifestaciones clínicas de la esclerosis múltiple	Dr. Jorge Martínez Cerrato	13
Capítulo 3: Imagenología de la esclerosis múltiple	Dra. Adilia Guadamuz de Castro. Dr. Alfonso Cerrato Cuadra.	23
Capítulo 4: Potenciales evocados y líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple.	Dra. Matilde Zamora Peralta	35
Capítulo 5: Diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple	Dr. Luis García Valle.	41
Capítulo 6: Esclerosis múltiple y embarazo	Dr. José Giroud Benítez.	49
Capítulo 7: Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferones y acetato de glatiramer	Dr. Fernando Chávez Hassan.	55
Capítulo 8: Tratamiento de la esclerosis múltiple con fármacos orales	Dr. Luis García Valle, Dr. José Giroud Benítez, Dr. Jorge Martínez Cerrato.	65
Capítulo 9: Tratamiento de la esclerosis múltiple con anticuerpos monoclonales	Dr. Julio Hernández Mejía.	77
Capítulo 10: Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple	Dra. Adda Sirias Baca.	89
Capítulo 11: Esclerosis múltiple en pediatría	Dra. Karolina Vega Castro.	99

Capítulo 12: Manifestaciones clínicas y diagnóstico de la neuromielitis óptica	Dr. Adrian Coulson Romero.	109
Capítulo 13: Diagnóstico diferencial y tratamiento de la neuromielitis óptica	Dr. Walter Díaz Neira.	115
ANEXO 1. Lineamientos generales del tratamiento de la esclerosis múltiple	Consenso de los autores.	123

PREFACIO

Dr. Jorge Martínez Cerrato

Neurología, Neurofisiología, Medicina Interna

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta fundamentalmente a la población joven con una multitud de síntomas y signos neurológicos producto de lesiones desmielinizantes diseminadas en tiempo y espacio. La historia clínica y el examen físico son muy importantes pero se requiere de resonancia magnética y otros exámenes para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad. Es necesario un tratamiento temprano para evitar las recaídas, el acúmulo de nuevas lesiones, progresión de la discapacidad y el deterioro cognitivo.

La Cámara Nicaragüense de Ciencias Neurológicas (CNCN) y colaboradores externos han elaborado la presente guía nacional con el fin de que sirva no solo para el conocimiento de la esclerosis múltiple sino para su diagnóstico y tratamiento adecuado. La guía está compuesta de diferentes capítulos elaborados por los autores quienes revisaron la literatura médica y posteriormente dichos capítulos fueron re-revisados en pares y luego, se tuvo una segunda revisión por el comité editorial de las guías.

Agradezco al comité editorial de las guías conformado por el Dr. Walter Díaz Neira, Dr. Octavio Duarte Sotelo, Dr. Luis García Valle y Dr. José Luis Giroud por su conocimiento, tiempo y todo el esfuerzo dedicado en la revisión de las mismas.

CAPITULO 1.
EPIDEMIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS
MULTIPLE EN NICARAGUA

Dr. Octavio Adolfo Duarte Sotelo
Neurología-Medicina Interna

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizada por lesiones desmielinizantes en sustancia gris y blanca, diseminadas en tiempo y espacio, en ausencia de una mejor explicación. La historia clínica y exploración física son el pilar diagnóstico, pero la información complementaria obtenida a través de imágenes de resonancia magnética (RM) y estudios de potenciales evocados visuales se considera en la actualidad otro elemento fundamental de soporte.

Latinoamérica es considerado una región multiétnica, con una población de aproximadamente 600 millones de personas, ancestro caucásico, amerindio y africano. Nicaragua en su gran mayoría es de población mestiza, una mezcla entre genes caucásicos y amerindios. De acuerdo con la historia moderna, los europeos arribaron por primera vez a este país en 1502, durante el cuarto viaje de Cristóbal Colón, explorando zonas del Caribe y zonas del Pacífico en los años 1522 y 1523.

La incidencia anual estimada de la EM en Latinoamérica es de 0.3 a 1.9 casos por 100,000 habitantes, con tasas de prevalencia que oscilan entre 0.75 y 21.5 por cada 100,000 personas. La prevalencia más baja se observa en Ecuador y la más alta en Argentina (1).

Con lo que respecta a Centroamérica la literatura en revistas indexadas acerca de EM es casi inexistente. Se considera una prevalencia entre baja y muy baja, siendo estos: prevalencia baja (5–29 por 100,000), y una prevalencia muy baja (0–4 por 100,000). No negaremos el hecho que existen múltiples factores que influyen en este tipo de estadística, incluyendo el acceso a un neurólogo, estudios de imagen, el tipo de información disponible y la falta de conocimiento de la enfermedad (2).

En Nicaragua el primer caso diagnosticado de EM fue en el año de 1994, un paciente masculino militar de 32 años un primer cuadro clínico con síndrome motor, en ese entonces no se contaba con estudios de RM por lo que se envió a Honduras a realizarse los

estudios de imagen, apareciendo lesiones muy sugestivas de la enfermedad, siendo manejado con corticoides.

La primera terapia inmunomoduladora (IMM) en Nicaragua fue Interferón Beta 1A en el año 1998-1999. Cabe destacar que para entonces solo se contaban con 5 Neurólogos de adultos en el país.

La población actual en Nicaragua es de 6,209,902 habitantes, de los cuales el 49.5% son hombres y el 50.5% son mujeres, siendo la prevalencia de esta enfermedad de alrededor de 2.5 casos por 100,000 habitantes. En el año 2017 se tiene diagnosticado 115 casos de EM con todos los estudios complementarios y bajo terapia IMM (3).

Es importante mencionar que actualmente contamos en el país con diez neurólogos de adulto. Actualmente disponemos de seis terapias IMM (Interferón Sc beta 1b, Interferón IM beta 1a, Interferón Sc beta 1a, Acetato de Glatiramer y Fingolimod, Ocrelizumab), así como estudios de Imagen de RM de alto teslaje y estudios neurofisiológicos que incluyen potenciales evocados, todos bajo cobertura del seguro social y permitiendo así un mejor enfoque diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Correale J, et al. Manejo de la esclerosis múltiple recurrente-remitente en Latinoamérica: recomendaciones prácticas para la optimización del tratamiento. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;339:196–206.
2. Gracia F, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Panama (2000–2005). *Neuroepidemiology* 2009;32:287-293.
3. Gracia F, Armién B, Rivera V, et al. Multiple Sclerosis in Central American and Spanish Caribbean Region: Should it be Recognized as a Public Health Problem?. *J Epid Prev Med* 3(2): 134.

CAPITULO 2.
MANIFESTACIONES CLINICAS
DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dr. Jorge Alberto Martínez Cerrato
Neurología, Neurofisiología, Medicina Interna

INTRODUCCION

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño axonal que conduce a diferentes grados de deterioro neurológico. La EM afecta a personas jóvenes principalmente y es dos a tres veces más frecuente en mujeres. Se ha determinado que hasta un 10% de los pacientes con diagnóstico de EM no tienen la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la EM son variadas y está determinada por su misma naturaleza caracterizada por la diseminación espacial y temporal en el SNC. A la fecha no existen marcadores biológicos, clínicos o paraclínicos suficientemente específicos por lo que el diagnóstico sigue siendo eminentemente clínico y de exclusión.

Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad son: síntomas sensoriales en los brazos o piernas (33%); pérdida visual unilateral (16%); déficit motor lentamente progresivo (9%); diplopía (7%); déficit motor agudo (5%), síntomas múltiples (14%) y otros (19%).

Los síntomas sensoriales son la manifestación de inicio más común y hasta un 87% de los pacientes los presentan en el curso de la enfermedad. El 54% aquejan dolor de tipo neuropático y el signo de Lhermitte se encuentra en un tercio de los pacientes. La debilidad motora afecta más las piernas que los brazos, es predominantemente unilateral, los reflejos pueden estar hiperactivos, presencia de clonos y otros signos de liberación piramidal.

Las manifestaciones clínicas en el tallo cerebral son diversas. Entre ellas puede encontrarse: deterioro de la movilidad ocular, diplopía, oscilopsia, desviación oblicua de la mirada, oftalmoplejía internuclear, disartria, disfagia, vértigo, paresia facial, parestesias faciales, parálisis pseudo-bulbar y otras.

Los síntomas paroxísticos se caracterizan por fenómenos recurrentes, estereotipados de 10 segundos hasta 2 minutos de duración y con una frecuencia de 10 a 40 veces en 24 horas sin pérdida de conciencia, ni alteración electroencefalográfica. Estos pueden ser desencadenados por el movimiento o por la hiperventilación. Entre éstos destacan las crisis tónica, disartria paroxística y la ataxia paroxística. También, puede encontrarse neuralgia glossofaríngea o trigeminal, prurito paroxístico, afasia, hipo, coreoatetosis cinesigénica y mioclonos segmentario.

La disfunción intestinal, vesical o sexual se observa en etapas avanzadas de la enfermedad o temprano en una mielitis. El deterioro cognitivo puede presentarse desde el inicio de la enfermedad o en fase avanzadas de la misma. Entre los síntomas neuropsiquiátricos sobresalen la fatiga, ansiedad y depresión.

PATRONES CLINICOS DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Síndrome radiológico aislado, es un hallazgo incidental en una resonancia magnética (RM) que se envió por otra causa como puede ser por cefalea o por sospecha de cisticercosis y se encuentran lesiones que llenan los criterios radiológicos para EM, pero no tienen los síntomas y los signos de la enfermedad.

Síndrome clínico aislado, es la primera manifestación de la EM sin historia previa de síntomas o signos que sugieran un brote. Las manifestaciones típicas son neuritis óptica, mielitis transversa parcial y síndromes del tallo cerebral y/o cerebelo. En estos casos es necesario realizar RM cerebral para búsqueda de lesiones desmielinizantes que indiquen alto riesgo de desarrollar EM, que oscila entre 60 a 90%.

Los patrones de presentación de la EM pueden ser recaída-remisión (EMRR), secundaria progresiva (EMSP), primaria progresiva (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR). El patrón más frecuente es EMRR en un 85% de los casos con brotes o recaídas caracterizados por un déficit neurológico nuevo o recurrente seguido por una

recuperación completa o parcial. La edad de inicio más frecuente es entre los 20-40 años.

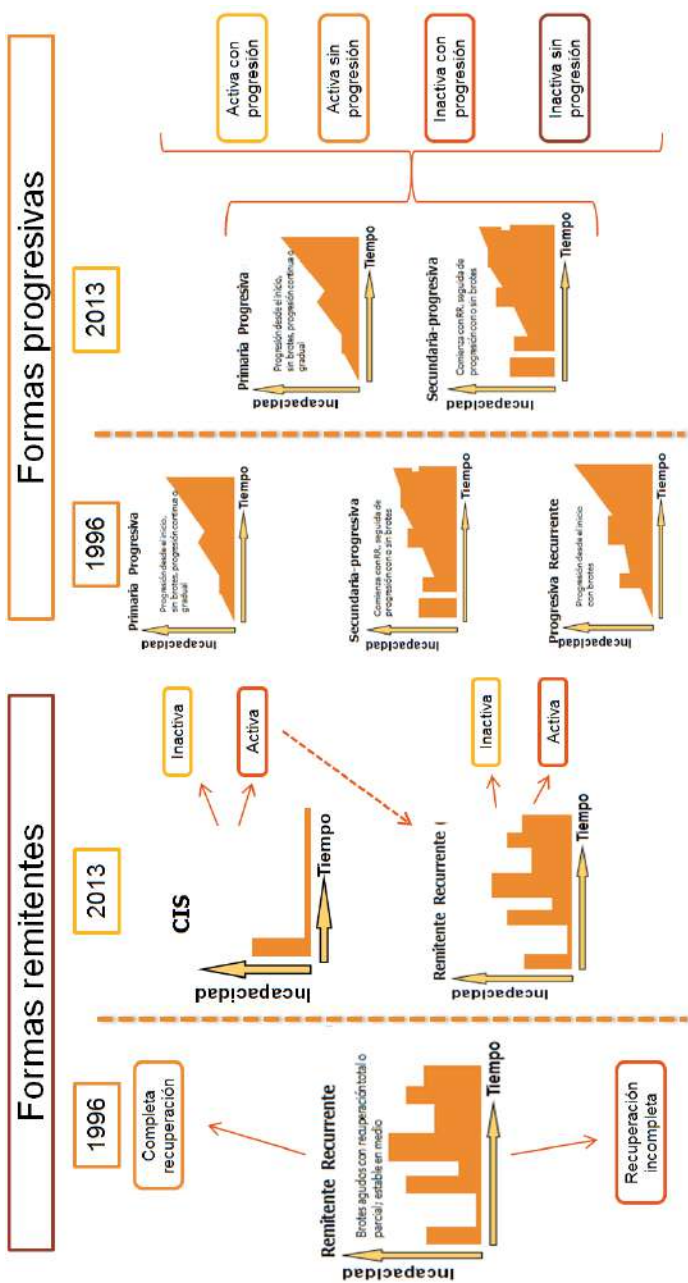
El brote o recaída son los síntomas reportados por el paciente o los signos típicos observados objetivamente de un evento desmielinizante del sistema nervioso central, actual o pasado, con duración mínima de 24 horas, en la ausencia de fiebre, infección o alguna otra enfermedad que justifique esos síntomas (1).

La forma recaída-remisión en un 25 a 40% evolucionan al patrón de EMSP a través del tiempo. EMSP se diagnostica si hay progresión de la enfermedad por lo menos en seis meses y que no es atribuida a ninguna recaída. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el compromiso de la marcha, trastorno del balance, espasticidad, alteración vesical y deterioro cognitivo (2,3).

La EMPP se diagnostica en el 10 a 15% de los pacientes y se caracteriza por un empeoramiento gradual de la función neurológica desde el inicio sin recaídas o remisiones. La tasa de progresión puede variar a través del tiempo, con mesetas ocasionales y mejorías temporales menores. La presentación clínica es una mielopatía progresiva y menos frecuentemente un síndrome del tallo o del cerebelo. Los pacientes tienen mayor edad que los de la forma EMRR y no hay predominio de ningún sexo (4).

La EMPR la padecen solo un 5% de los pacientes y se caracteriza por una actividad de la enfermedad que se empeora gradualmente sin remisiones, pero hay brotes ocasionales evidentes o recaídas de la función neurológica.

En la actualidad se utiliza la clasificación que instauró Fred D. Lublin en 2013 (5). En la siguiente gráfica se puede comparar la clasificación de 1996 y la clasificación del 2013:



CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE EM

Los criterios de diagnóstico deben ser aplicados solo en aquellos pacientes en los cuales la EM es la mejor explicación. El clínico debe tomar en cuenta los criterios de diseminación en tiempo y en espacio (Tabla No.1) (6).

Presentación clínica	Datos adicionales para el Diagnóstico
Al menos dos ataques o evidencia clínica objetiva de al menos dos lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
Al menos dos ataques o evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio (DIS) demostrada por: Más de una lesión en T2 en al menos 2 de 4 de los sitios típicos de lesiones en la RM de la EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal) o esperar un nuevo ataque con compromiso en un sitio diferente del SNC.
Un ataque o evidencia clínica objetiva de dos lesiones	Diseminación en tiempo (DIT) demostrada por: Presentación simultánea de realce con gadolinio asintomática y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 y/o lesión con realce con gadolinio en el seguimiento con RM independientemente del tiempo con respecto al estudio de base inicial o esperar un segundo ataque.
Un ataque o evidencia clínica de una lesión (Síndrome clínico aislado)	DIS o DIT demostrado por Para DIS: Más de una lesión en T2 en al menos dos de cuatro sitios típicos de presentación de EM por RM o esperar un segundo ataque clínico con lesión en sitio diferente. Para DIT: Presencia de lesiones asintomáticas con o sin realce con RM con gadolinio al mismo tiempo o una nueva lesión en T2 y/o lesión con realce con gadolinio en el seguimiento con RM independientemente del tiempo con respecto a estudio de base inicial o esperar un segundo ataque.

Los criterios de diseminación en espacio establecen que se cumpla con evidencia clínica objetiva de involucro de al menos dos sitios del SNC o evidencia clínica de una lesión con evidencia histórica razonable de otro sitio que fue afectado. La evidencia clínica puede ser hallazgos al examen neurológico, anormalidades en los potenciales evocados visuales en un paciente con historia de pérdida visual o evidencia de una lesión desmielinizante en la RM que pueda explicar los síntomas previos.

Los criterios de McDonald 2010 revisados son menos restrictivos que los criterios previos y tienen mayor sensibilidad sin perder la especificidad (7). La especificidad no se compromete si se hace la RM de seguimiento en cualquier momento (8). Los criterios de McDonald 2017 han incorporado unos pocos cambios: 1. Permite que los pacientes con síndrome clínico aislado atípico llenen criterios de diseminación en tiempo con la presencia de bandas oligoclonales en LCR; 2. Las lesiones sintomáticas pueden ser usadas para demostrar DIS y/o DIT; 3. Las lesiones corticales pueden ser usada para DIS; 4. Incorpora la descripción clínica en el diagnóstico (EM, RR, Activa (Clínica y/o RM) en el último año.

ESCALA EXPANDIDA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS) DE KURTZKE

La EM es una enfermedad de evolución impredecible y con una gran variedad de manifestaciones clínicas que resulta difícil su valoración integral. La EDSS es una escala con reconocimiento universal en la evaluación clínica y de seguimiento de los pacientes con EM. Fue desarrollada por Kurtzke en 1983 y cuantifica la afectación de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros), pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación (9).



CONCLUSIONES:

La EM es una enfermedad con manifestaciones clínicas muy variadas y es un diagnóstico de exclusión. Las manifestaciones clínicas típicas son neuritis óptica, mielitis transversa parcial, síndromes de tallo/cerebelo como la oftalmoplejía internuclear. El patrón más frecuente es EMRR. Si la EM es la mejor explicación a las manifestaciones clínicas hay que utilizar los criterios diagnósticos revisados de McDonalds del 2017 que incluye la diseminación en tiempo y la diseminación en espacio. La Escala de Kurtzke debe utilizarse para evaluación de la incapacidad inicial, seguimiento y respuesta a los fármacos utilizados.

BIBLIOGRAFIA

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
2. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006;5(4):343-354.

3. 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;46(4):907-911).
4. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6(10):903-912.
5. Lublin FD, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 Revisions. *Neurology* 2014;83:278–286.
6. Polman CH, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302
7. Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndrome. *Neurology* 2010;74(5):427-434.
8. Tur C, Tintoré M, Rovira A, et al. Very early scans for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(5):631-635.
9. Izquierdo G, Ruiz Peña JL. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol.* 2003;36:145-52.

CAPITULO 3.
IMAGENOLOGIA
DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dra. Adilia Guadamuz de Castro
Neuroradiología, Radiología

Dr. Alfonso Cerrato Cuadra
Neuroradiología, Radiología

La resonancia magnética (RM) es crucial en el diagnóstico de la Esclerosis múltiple (EM), los hallazgos por imagen han servido no sólo para el diagnóstico, sino para el seguimiento, pronóstico y para toma de decisiones respecto al tratamiento a seguir. Las imágenes de RM forman parte de los criterios modificados de McDonald del 2010 (1), ya que determinan la diseminación en el espacio (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios de McDonald de RM para demostración de diseminación en el espacio (1).

La diseminación en el espacio puede ser demostrada por ≥ 1 lesión en al menos 2 de 4 áreas del Sistema Nervioso Central:

Periventricular

Yuxtacortical

Infratentorial

Médula Espinal

Basados en Swanton et al 2006, 2007 (2,3).

El realce de lesiones con gadolinio no es necesario para la diseminación en el espacio.

Si un paciente tiene un síndrome del tallo cerebral o de la médula espinal, las lesiones sintomáticas están excluidas de los criterios y no contribuyen al conteo de lesiones.

El primer paso para llevar a cabo un estudio de neuroimagen dirigido a diagnosticar EM es seguir los protocolos de RM correctos (Tabla 2).

Tabla 2. Protocolo estandarizado de RM cerebral (para diagnóstico y rutina de seguimiento de EM (4)).

Parámetros	Descripción
Potencia del campo	Los estudios deben de ser de buena calidad, con adecuada relación señal/ruido y resolución (pixel $\leq 1 \times 1$ mm).
Parámetros de escaneo	Usar el plano subcaloso para obtener o reformatear secciones axiales oblicuas (Fig. 1).
Cobertura	Cubrir todo el cerebro.
Grosor del corte y separación entre cortes de la selección.	≤ 3 mm, sin separación entre cortes (para adquisiciones 2D o reconstrucciones 3D).

<p>Secuencias esenciales</p>	<p>T1 ecogradiente, preparado inversión recuperación (IR), 3D anatómico (p.ej. Grosor de 1.0-1.5 mm).</p> <p>Una sola dosis de gadolinio 0.1 mmol/kg administrados por 30 segundos^a.</p> <p>3D sagital T2WI FLAIR^b (p.ej. 1.0-1.5 mm de grosor).3D FLASH posterior a la inyección de gadolinio^b (p.ej. 1.0-1.5 mm de grosor).</p> <p>Las series 3D serán típicamente reconstruidas a 3 mm de grosor para su presentación y subsecuente comparación, para el conteo de lesiones.</p>
<p>Secuencias opcionales</p>	<p>Atenuación de protones axial.</p> <p>T1 spin-echo pre o post inyección de gadolinio (para identificar “hoyos negros” crónicos).</p> <p>SWI para identificar la vena central dentro de las lesiones T2.</p>

^a Un mínimo de 5 minutos de retraso antes de obtener el T1 post-inyección de gadolinio.

El FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) 3D sagital puede ser adquirido inmediatamente después de la inyección del medio de contraste y previo a la obtención de las secuencias FLASH (Fast Low Angle Shot).

^b Si no es posible realizar adquisiciones 3D, se pueden adquirir secuencias 2D FLAIR sagital y axial, atenuación de protones axial fast spin-echo/ T2, y T1WI spin-echo axial post-inyección de gadolinio, con un grosor de sección ≤ 3 mm.

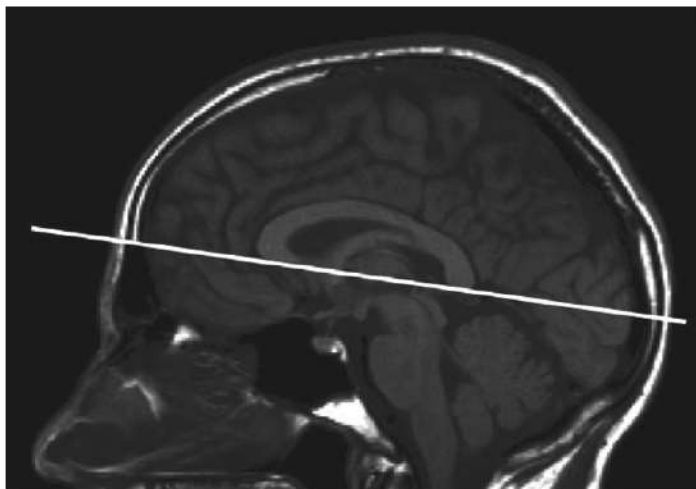


Fig 1. Orientación de las secuencias axiales oblicuas.

La orientación de las secuencias axiales oblicuas debe ser a lo largo de la línea subcallosa, como está indicado en la línea sólida. Las secciones axiales deben de realizarse con un grosor de sección ≤ 3 mm, sin espaciamiento.

Tabla 3. Protocolo de RM para médula espinal (4).	
Parámetros	Descripción
Potencia del campo	Los estudios deben de ser de buena calidad, con adecuada relación señal/ruido y resolución (pixel $\leq 1 \times 1$ mm). Es preferibles magnetos cerradas (cilindro amplio para pacientes con claustrofobia).
Cobertura	Cubrir la médula espinal cervical
Grosor del corte y separación entre cortes de la selección	Sagital: ≤ 3 mm, sin separación entre cortes. Axial: 5 mm, sin separación entre cortes.
Secuencias esenciales	Sagital T2. Atenuación de protones sagital, STIR o PSTI-IR (Phase-Sensitive T1 Inversion Recovery). Axial T2 a nivel de las lesiones.

Secuencias opcionales	<p>Axial T2 en toda la médula espinal cervical.</p> <p>T1 post inyección de gadolinio^b.</p> <p>T1 sagital.</p>
-----------------------	---

^a Se recomienda realizar imagen de la médula torácica y el cono medular, si los síntomas se localizan en esta región, para descartar diagnósticos alternos.

^b Se espera un mínimo de 5 minutos para obtener imágenes de T1 post-inyección de gadolinio. No se necesita administrar gadolinio adicional para realizar estudio de RM de médula espinal si éste se obtiene posterior a un estudio cerebral con contraste.

Tabla 4. Guías Clínicas para la realización de RM cerebral y de médula espinal (4).

Guías
<p>Estudio de base para pacientes con CIS (Síndrome Clínico Aislado) /o con sospecha de Esclerosis Múltiple.</p> <p>Protocolo de RM Cerebral con gadolinio de base y RM de médula espinal si hay datos de mielitis transversa, datos insuficientes en la RM Cerebral para soportar el diagnóstico o paciente mayor de 40 años hallazgos inespecíficos en la RM cerebral.</p> <p>Una RM de médula cervical realizada simultáneamente con una RM cerebral sería ventajoso en la evaluación de pacientes con o sin mielitis transversa, reduciendo el número de pacientes que requieren citas subsecuentes para realizarse RM.</p> <p>RM de órbitas en pacientes con neuritis óptica severa y poca recuperación.</p>

Tiempo para enviar protocolo de RM cerebral de seguimiento para pacientes con CIS y/o sospecha de EM, para buscar datos de Diseminación en el Tiempo.

6-12 meses para pacientes con CIS de alto riesgo (p.ej. ≥ 2 lesiones ovoides en la primera RM).

12-24 meses para pacientes con CIS de bajo riesgo (p.ej. hallazgos normales en

RM cerebral) y/o síndrome clínico incierto con datos sospechosos en la RM (p.ej.

RIS (Síndrome Radiológico Aislado).

Tiempo para enviar protocolo de RM cerebral con gadolinio para pacientes con diagnóstico establecido de EM.

No se cuenta con estudio previo reciente (p.ej. paciente con EM transferido a una nueva clínica).

Post-parto para establecer nueva línea de base.

Previo a iniciar o cambiar terapia modificadora de la enfermedad.

Aproximadamente 6 meses después de cambiar terapia modificadora de la enfermedad, para establecer una línea de base con la nueva terapia.

Cada 1 a 2 años mientras el paciente tenga terapia modificadora de la enfermedad para detectar actividad subclínica de la enfermedad.

Deterioro clínico inesperado o reevaluación del diagnóstico original^a.

Tiempo para realizar protocolo de RM cerebral de vigilancia en leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cada 12 meses para pacientes con anticuerpos séricos negativos para virus JC.

Cada 3 a 6 meses para pacientes con anticuerpos séricos positivos para virus JC y ≥ 18 meses en terapia con natalizumab^b

^a Seguimiento rutinario por RM de médula espinal no es necesario, a menos que síndrome sea mielitis transversa recurrente.

^b El protocolo de RM cerebral para monitorear pacientes con terapia modificadora de la enfermedad incluye secuencias de vigilancia para leucoencefalopatía multifocal progresiva (4).

En RM las lesiones por EM se observan como múltiples hiperintensidades en T2 callososeptales. Se localizan en más del 85% a nivel periventricular/perivenular, 50-90% en la interfase callososeptal, en la región subcortical, en las fibras U, tallo cerebral, pedúnculos cerebelosos medio y médula espinal, así como a nivel infratentorial. Suelen medir entre 5 a 10 mm, pero pueden confluir: las lesiones tumefactas pueden medir varios centímetros (5).

En tomografía computarizada se aprecian iso/hipodensas y pueden presentar realce moderado, con patrón sólido o en anillo (5).

En RM en el T1 las lesiones son típicamente iso/hipointensas, observándose la presencia de hoyos negros que representan destrucción axonal. La hiperintensidad de los núcleos dentados se identifica en las formas secundariamente progresivas.

En T2 las lesiones se aprecian hiperintensas como focos lineales u ovoides que se irradian desde los ventrículos (5).

En FLAIR los primeros hallazgos son hiperintensidades lineales alternantes a lo largo del epéndimo en las imágenes sagitales (signo del “dot-dash”ependimario). Lesiones bilaterales, asimétricas, lineales/ovoides, hiperintensas. Existe extensión perivenular (signo de los “dedos de Dawson”) en el recorrido de las venas medulares profundas (5).

En imágenes de difusión las lesiones agudas pueden presentar difusividad normal o aumentada, algunas placas agudas presentan restricción a la difusión en sus bordes. En general las lesiones de EM presentan una anisotropía fraccional disminuida, lo que refleja la disrupción de la mielina y estructuras axonales (6).

Con la administración del medio de contraste las lesiones con desmielinización activa realzan de forma transitoria (>90 % desaparece en 6 meses). El patrón de realce puede ser nodular, en anillo, semilunar, incompleto, en forma de herradura; menos común es el realce en forma de anillos grandes y tumefactos (5).

En análisis por espectroscopía se observa disminución del NAA (N-Acetilaspártato) (NAA/Cr [Creatina]), aumento del mioinositol. En perfusión se aprecia bajo volumen sanguíneo cerebral relativo, esto puede ayudar a distinguir entre EM tumefacta y lesiones tumorales.

El diagnóstico diferencial por imagen de la EM incluye la encefalomielitis diseminada aguda, la neuritis óptica, vasculitis autoinmune, CADASIL, Enfermedad de Lyme y el síndrome de Susac.

Imágenes características de la EM y sus variantes se pueden apreciar a continuación:

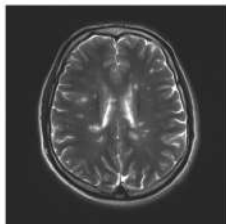


Fig. 2 T2 axial. Lesiones típicas de EM⁷.

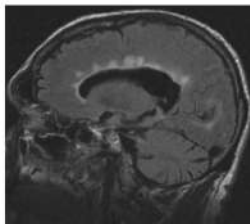


Fig. 3 FLAIR Sagital. Signo de los "Dedos de Dawson"⁷.

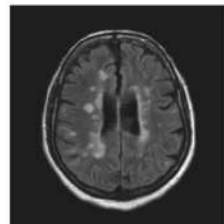


Fig. 4 FLAIR axial. Lesiones típicas de EM⁷.

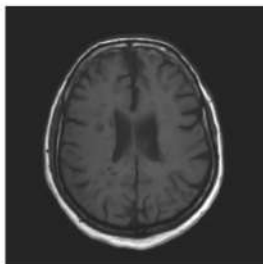


Fig. 5 T1 axial. "Black Holes"⁷.

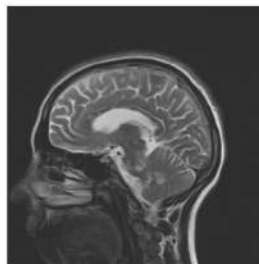


Fig. 6 T2 sagital. Lesiones en tallo cerebral y cerebelo⁷.



Fig. 7 T2 sagital. Lesiones en médula espinal cervical⁷.



Fig. 8. T1 sagital con gadolinio. Lesiones en médula espinal cervical con realce⁷.

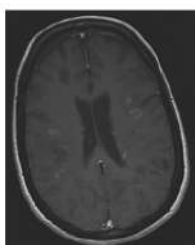


Fig. 9. T1 axial con gadolinio. Lesiones con realce⁷.

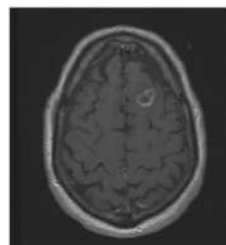


Fig. 10. T1 axial con gadolinio. Lesiones con realce⁷.

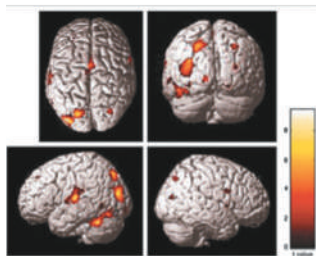


Fig. 11. Razonancia Magnética Funcional BOLD, en paciente con EM⁹.

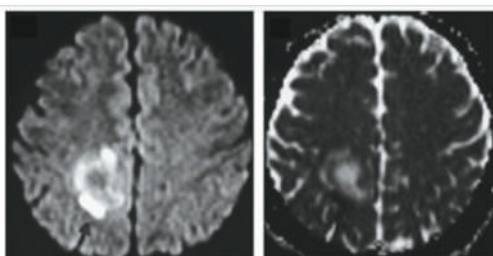


Fig. 12. Imágenes por difusión y mapa de ADC en paciente con EM que muestra restricción a la difusión en la periferia de la lesión⁹.

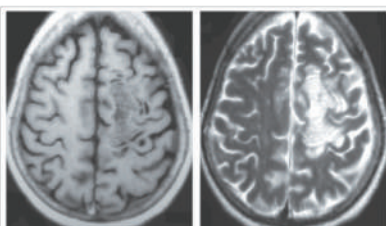


Fig. 13. EM variante de Baló⁹.

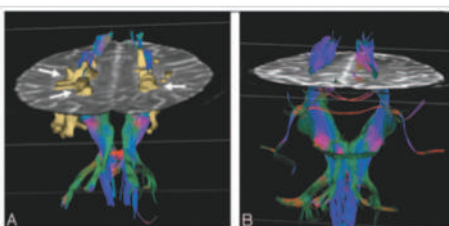


Fig. 14. Tractografía en paciente con EM en la Imagen A, donde se nota la disminución de las fibras al atravesar las lesiones desmielinizantes en comparación con la imagen de un paciente normal, imagen B¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Chris H. Polman et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
2. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677–686.
3. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830–833.
4. A. Traboulsee et al. J. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI

Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* March 2016, 37 (3) 394-401.

5. A. Osborn, K. Salzman, M. Jhaveri. *Diagnostic Imaging Brain*. Third Edition. 2016. Elsevier. 756-759.
6. L. Celso Hygino da Cruz Jr et al. Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimag Clin N Am* 21 (2011) 71-88.
7. <https://radiopaedia.org/articles/multiple-sclerosis>.
8. Massimo Filippi, M.A. Rocca. Functional MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimag Clin N Am* 19 (2009) 59-70.
9. Todd A Hardy, David H Miller. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 740-46.
10. Yulin Ge. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 27:1165-76.

CAPITULO 4.
POTENCIALES EVOCADOS
Y LIQUIDO CEFALORAQUIDEO
EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dra. Matilde Zamora Peralta
Neurofisiología clínica, Pediatría, Neumología pediátrica

POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados multimodales (visuales, somatosensoriales y auditivos) son de utilidad clínica en la evaluación de las enfermedades desmielinizantes, ya que permiten demostrar anormalidades en vías aferentes en pacientes sintomáticos y en asintomáticos, valorar la distribución anatómica del compromiso y realizar el seguimiento funcional de ciertas lesiones (1).

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

Los PEV consisten en la respuesta eléctrica evocada de la corteza occipital provocada por estimulaciones visuales. Este examen explora la integridad de la vía visual desde los foto-receptores (especialmente del área central) hasta la corteza occipital, pasando por las células bipolares y las células ganglionares (2).

Los PEV son una prueba sensible que permite detectar lesiones sintomáticas y asintomáticas (subclínicas) del nervio óptico. Se puede evidenciar de forma objetiva el compromiso causado por la pérdida de mielina a nivel del nervio óptico. Además, el resultado de los potenciales evocados está vinculado con el grado de discapacidad y también con el nivel de respuesta al tratamiento, de manera que tiene valor pronóstico para evaluar como está evolucionando la esclerosis múltiple (EM) a lo largo del tiempo.

La estimulación con patrón reversible es el método más fiable de estimulación y con el cual se obtienen mejores resultados, observándose una positividad del 85%. En los pacientes con neuritis óptica la positividad de este examen es del 95%. En lesiones visuales clínicamente silenciosas se observa una positividad del 57% (3).

La anormalidad más común es la prolongación de la latencia de la onda P100 con prolongaciones mayores a 10 milisegundos del límite superior, en este caso se considera una EM posible y una prolongación mayor de 30 milisegundos se considera una EM definitiva. La diferencia de latencia interocular es el indicador más sensible de disfunción del nervio óptico, valores superiores a 6

milisegundos sugieren la presencia de una alteración incipiente. La amplitud de la P100 tiene poco valor clínico por la gran variabilidad interindividual.

En comparación con otros estudios como la agudeza visual, campimetría, fundoscopia y la respuesta pupilar, los potenciales son claramente superiores en detectar anormalidad cuando aquellos son normales. Si bien la sensibilidad de los potenciales es alta en la detección de anormalidad, su especificidad es baja cuando se trata de diferenciar con anormalidades producidas por compromiso desmielinizante de otras causas, tales como afecciones degenerativas, u otras que involucren el nervio óptico como lupus, sarcoidosis, déficit de vitamina B12, neurosífilis, paraparesia espástica tropical, ataxia espinoocerebelosa o lesiones retinianas (4).

La correlación clínica de los potenciales visuales con la progresión del compromiso o la mejoría tampoco está clara. Se ha documentado que la ausencia de respuestas en el PEV y el retinograma en la fase aguda de la neuritis óptica son de mal pronóstico para la recuperación clínica del paciente. Las alteraciones en la amplitud del potencial P100 mejoran en forma paralela a la recuperación visual probablemente por resolución del bloqueo de conducción asociado al edema.

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL (PEATC)

Los PEATC es la respuesta provocada por estímulos auditivos continuos a diferentes intensidades, denominado click. Este examen evalúa la vía auditiva, desde el receptor hasta núcleos de la vía auditiva ubicados en el tallo cerebral. Habitualmente se evalúan las latencias de las 5 primeras ondas (I-II-III-IV-V).

La proporción de pacientes con EM y anormalidades en los PEATC varían entre 30-80% y en aquellos sin evidencia de lesión clínica del tallo en 20-55%. Los PEAT son los potenciales menos sensibles en la detección de EM (4,5).

POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES (PESS)

Los potenciales somatosensoriales (PESS) junto con los PEV, son los que tienen el mayor índice de positividad en EM. Existen varios tipos de PESS, los más importantes en la EM, son los de tibial posterior y los del mediano, debido a que evalúan lesiones clínicas o subclínicas a nivel de los cordones posteriores medulares.

La proporción de pacientes con EM y síntomas sensitivos que presentan anomalías en los PESS de miembros superiores varía entre 60-80%, comparados con el 40% de asintomáticos. El 70% de los pacientes con síntomas en miembros inferiores presentan anomalía en los PESS del nervio tibial posterior (6).

LIQUIDO CEFALORAQUIDEO

El estudio del líquido cefaloraquídeo (LCR) tiene una evidencia de soporte potencial para el diagnóstico de EM y para valorar otras etiologías en el caso de dudas diagnósticas. En LCR se busca de manera rutinaria la presencia de bandas oligoclonales (BOC). El citológico es normal o solo directamente elevado (<50 células) de predominio linfocitario.

El índice IgG en LCR se encuentra en un 65-70% de los pacientes y un valor mayor de 0.77 sugieren EM. Las BOC son encontradas hasta en un 80 a 90% en LCR pero no en suero, son sensibles pero no específicas y pueden encontrarse en otras enfermedades, tales como neuroborreliosis, neurosífilis, neurosarcoidosis y panencefalitis esclerosante subaguda.

La determinación de BOC es particularmente útil para el diagnóstico de EM primaria progresiva, en pacientes de edad avanzada que presenten un desarrollo de los síntomas en años posteriores, ya que las lesiones en RM se han podido atribuir en un primer momento a su edad y no al resultado de la desmielinización inflamatoria. También, es importante en aquellos casos en que la primera manifestación clínica es atípica y la RM no es claramente patológica (7).

BIBLIOGRAFIA

1. Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potentials studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:1197-1202.
2. Evoked Potentials in Clinical Medicine. In Chiappa KH col. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
3. Toro J, Vallejo E, Cuellar Z, Guzman M. Estudio Clínico de Potenciales evocados y bandas oligoclonales en esclerosis múltiple. *Acta Médica Colombiana* 1985;10(4):145-154.
4. Ojeda E. Neurofisiología y esclerosis múltiple. *Guía Neurológica 7 de la asociación colombiana de neurología*. Capítulo 16:135-137.
5. Chiappa KH. Pattern shift visual, brainstem auditory and short latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980;30:110-123.
6. Davis SL, Aminoff MJ, Panitch HS. Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1985;35:359-365.
7. García-Sánchez MI, Gamero MA, Izquierdo G. El LCR y su actual importancia en la esclerosis múltiple. *Revista española de Esclerosis Múltiple* 2007;4:15-28.

CAPITULO 5.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dr. Luis Alberto García Valle
Neurología, Medicina Interna

La esclerosis múltiple (EM) ha sido percibida como una enfermedad que es particularmente difícil de diagnosticar y el listado de patologías que con frecuencia plantean problemas de diagnóstico diferencial es extremadamente extenso e incluye enfermedades: inflamatorias, vasculares, infecciosas, metabólicas, genéticas, neoplásicas, otras enfermedades desmielinizantes y enfermedades psiquiátricas (1).

Cuando las manifestaciones neurológicas son sugerentes de EM debe considerarse la forma de presentación y características del paciente debido a que existen formas típicas y atípicas. Dentro de las primeras se encuentran: la neuritis óptica unilateral (NO), la mielitis transversa y los síndromes de tallo cerebral. En el segundo grupo, encontramos: los síndromes hemisféricos de inicio agudo o subagudo, las formas de inicio puramente cognitivas o de inicio esfinteriano, las que presentan un curso preferentemente larvado y progresivo (2).

También se hace diagnóstico diferencial según la evolución de la enfermedad y la manera como se presentan las lesiones de la sustancia blanca en los estudios de resonancia magnética. En el caso de las formas de esclerosis múltiple remitente recurrente, el diagnóstico diferencial incluye todas las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas multifocales y recurrentes.

En este contexto, aún en los casos en que el diagnóstico pueda parecer muy obvio, resulta imprescindible descartar sistemáticamente las enfermedades autoinmunitarias sistémicas tales como: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolípido y vasculitis del SNC (3, 4).

En el caso de las formas primarias progresivas, las posibilidades son más variadas y es donde más dudas diagnósticas suelen surgir, debiéndose considerar enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas, ataxias, paraplejas hereditarias y enfermedades desmielinizantes congénitas.

Por último, meses antes de la presentación del primer brote clínico, los pacientes pueden experimentar fatiga intensa de causa desconocida y/o fenómenos paroxísticos, los que son definidos como episodios de disfunción neurológica de duración, por lo general inferior a 1 minuto y de evolución recurrente, ejemplos de ellos son: neuralgia del trigémino, disartria, ataxia, parestesias y prurito. Estas manifestaciones, frecuentemente retrasan el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe ser realizado, considerando prevalencia e incidencia de las alternativas diagnósticas de acuerdo al lugar, momento y características epidemiológicas propias de cada paciente y centro asistencial.

En ausencia de características clínicas patognomónicas o una prueba definitiva de laboratorio, la EM sigue siendo en última instancia un diagnóstico de exclusión. Desafortunadamente, la tasa de diagnósticos erróneos se mantiene alrededor del 5% -10%, lo que indica que 1-2 de cada 20 pacientes que se sospecha EM, tiene en cambio una condición diferente.

Las enfermedades a menudo confundidas con EM pueden ser: inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis, sarcoidosis, enfermedad de Behçet), infecciosas (enfermedad de Lyme, sífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, infección por HTLV-1, herpes zóster), genéticas (trastornos lisosómicos, adrenoleucodistrofia, trastornos mitocondriales, CADASIL), enfermedades metabólicas (deficiencia de vitamina B12), neoplásicas (linfoma del SNC) y espinales (malformaciones degenerativas y vasculares) (5,6).

La resonancia magnética cerebral y espinal suele ser suficiente para confirmar el diagnóstico cuando las lesiones características acompañan a un síndrome clínico típico, pero en algunos pacientes, se obtiene más información de los estudios de apoyo como líquido cefalorraquídeo y pruebas neurofisiológicas.

El diagnóstico diferencial es importante, sobre todo de otras enfermedades en las que la desmielinización es una característica como la neuromielitis y encefalomyelitis aguda diseminada y de trastornos no desmielinizantes tales como enfermedad crónica de vasos pequeños y otras causas inflamatorias, granulomatosas, infecciosas, metabólicas y genéticas que pueden imitar la esclerosis múltiple. Los avances en la resonancia magnética, las pruebas serológicas y genéticas han aumentado enormemente la precisión en distinguir la esclerosis múltiple de estos trastornos, pero aun así puede producirse un diagnóstico erróneo (7).

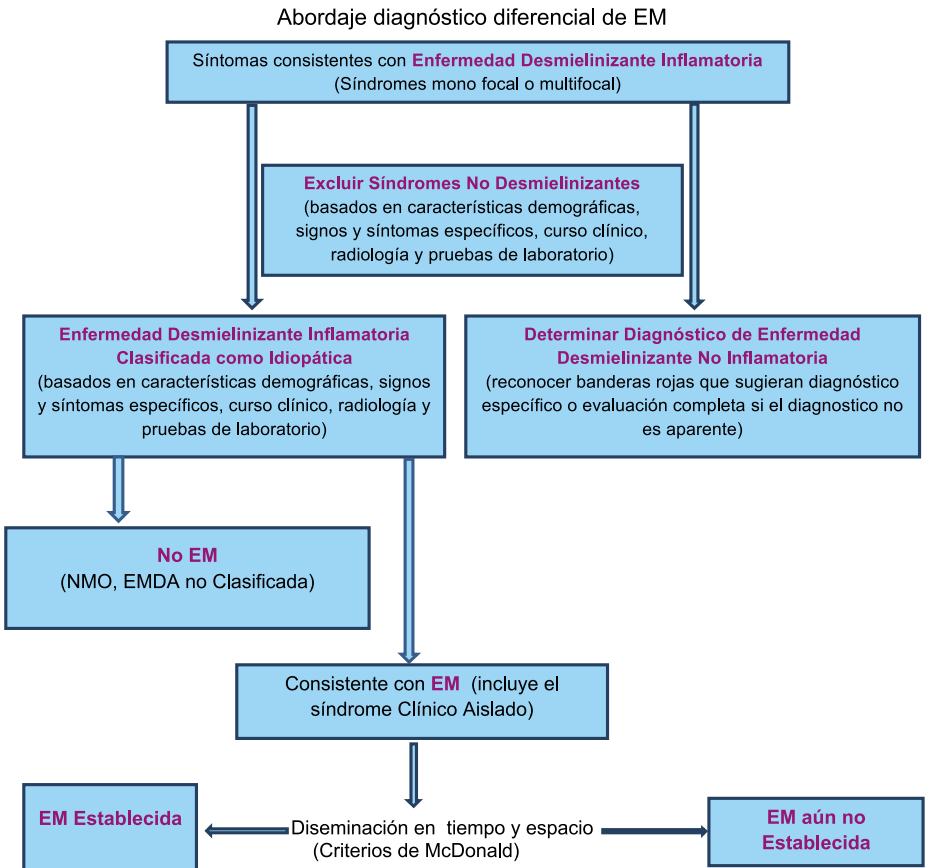
Hay una serie de enfermedades que pueden imitar la EM y que incluye cualquier proceso patológico que puede reflejar lesiones del sistema nervioso central ya sea de forma transitoria o progresiva. Por lo general, la EM se presenta en individuos jóvenes, generalmente alrededor de los 30 años pero en ocasiones se puede ver en pacientes de 60 años. Sin embargo, en retrospectiva, muchos de estos pacientes podrían haber tenido manifestaciones sutiles en años atrás.

La pérdida visual puede ser una manifestación de isquemia retiniana, migraña retiniana o NO que puede o no evolucionar en un cuadro clínico compatible con la EM. La neuropatía craneal, los signos de afección de vías largas, la alteración sensorial y/o la ataxia de la marcha pueden estar relacionados con diversos procesos como el uso de drogas ilícitas, la neurosarcoidosis, la neuro-enfermedad de Behcet, la neuroborreliosis, la enfermedad relacionada con el VIH, la neurosífilis y la enfermedad vascular oclusiva incluyendo vasculitis, trastornos del tejido conectivo, encefalomyelitis aguda diseminada (ADEM), mielitis transversa idiopática, neuromielitis óptica (NMO) o paraparesia espástica tropical.

Además, en otro contexto, cuando un paciente presenta una constelación de síntomas, con escasos hallazgos objetivos que los justifiquen, junto con imágenes de resonancia magnética normales, resultados de líquido cefalorraquídeo normal y potenciales evocados con respuestas normales, podrían identificar un trastorno de

conversión o posiblemente una simulación (8). Con el advenimiento de la terapia inmunomoduladora, es importante diagnosticar eficazmente la esclerosis múltiple (9).

Abordaje diagnóstico diferencial de EM



EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Exámenes obligatorios	Exámenes adicionales
Biometría hemática completa	B12
Velocidad de eritrosedimentación	HIV
Glucosa, creatinina, perfil hepático	Ac IgM Borrelia
Examen general de orina	ANCA-c, ANCA-p
Anticuerpos antinuclear por IFI	Anti SSA, Anti SSB
Anticardiolipinas (IgM, IgG)	Anti cuaporina-4 (AQP4)
Anticoagulante lúpico (IgM, IgG)	Estudios genéticos
Anti B2 glicoproteína 1 (IgM, IgG)	Biopsia
VDRL o RPR	

BIBLIOGRAFIA

1. Carmosino MJ, Brousseau KM, Arciniegas DB, et al. Initial evaluations for multiple sclerosis in a university multiple sclerosis center: outcomes and role of magnetic resonance imaging in referral. *Arch Neurol* 2005 62(4):585-90.
2. Gasperini, C. Differential diagnosis in multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2001; 22(suppl 2):93-97.
3. Trojano M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* 2001; 22(suppl 2):98-102.
4. Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004; 70(10):1935-44.
5. Levin N, Mor M, Ben-Hur T. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:489-490.

6. Christopher Eckstein, Shiv Saidha, Michael Levy J. A differential diagnosis of central nervous system demyelination: beyond multiple sclerosis. *J Neurol* 2012 may; 259 (5): 801.
7. Wallace J Brownlee, Todd A Hardy, Franz Fazekas, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet Neurology* 2016 nov; 389: 1336-1346
8. Halim Fadil, Roger E Kelley, Eduardo Gonzalez-Toledo. Differential diagnosis of multiple sclerosis. *International review of neurobiology* 2007; vol.79: pag 393-422.
9. DH Miller, BG Weinshenker, M Filippi. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus Approach. *Review. Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1157-174.

CAPITULO 6.
ESCLEROSIS MULTIPLE
Y EMBARAZO

Dr. José Luis Giroud Benítez
Neurología, Medicina Integral

INTRODUCCION

La elevada frecuencia de la esclerosis múltiple (EM) en el sexo femenino hace prestar especial interés a la planificación del embarazo, gestación y lactancia. Durante muchos años se desconocía la relación existente entre la EM y el embarazo, por eso se desaconsejaba en las pacientes con este diagnóstico. En el año 2004 se publicaron los resultados de un estudio en el cual se exponía la reducción de la incidencia de brotes durante el embarazo, y el incremento en las etapas del puerperio inmediato (1).

Algunas pacientes temen salir embarazadas por la limitación que les puede generar los síntomas que presentan, miedo a representar una carga para su pareja o familiar y por el miedo a que se le transmita a su hijo (2). Los estudios hasta el momento afirman, que no hay alteraciones directas de la enfermedad sobre el feto. Los índices de circunferencia cefálica, peso al nacer y malformaciones congénitas no difieren de la población en general.

DECISION DE EMBARAZO

Es necesario planificar adecuadamente el embarazo en las pacientes con EM, con el objetivo de minimizar los riesgos y una de las primeras recomendaciones es suspender la medicación inmunomoduladora en el momento que la paciente manifieste su deseo de salir embarazada.

GESTACION. INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD

Aunque los estudios revisados fueron de tipo retrospectivo (3,7), lo cuales tienen limitaciones en la significancia estadística, el hecho de tener EM no implica mayor número de abortos ni de partos pretérminos. Existe la tendencia a un número más elevado de cesáreas y mayor necesidad de recurrir a técnicas de reproducción asistida, en aquellas que presentan una mayor discapacidad, motivado básicamente por el mayor grado de espasticidad y fatiga (5,6).

La lactancia materna no se limita en las pacientes con una enfermedad poco activa sin brotes en el año previo al embarazo, en ellas se recomienda dosis suplementarias de vitamina D. En las pacientes que tienen una enfermedad activa, con brotes en el año previo al embarazo debe evitarse la lactancia materna y se comenzará inmediatamente con el tratamiento inmunomodulador.

INFLUENCIA DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL FETO

No existen problemas con el peso ni malformaciones fetales en los hijos nacidos de pacientes con EM, hayan o no estado tratadas con inmunomodulador respecto a la población sana (4). Es necesario conocer las diferentes categorías de los medicamentos que se utilizan habitualmente y su repercusión sobre el feto.

Según la FDA existen diversas categorías de medicamentos usados en el tratamiento inmunomodulador y/o sintomático de la EM:

Categoría B (fármacos en los que los datos en animales no muestran daño al feto, pero no hay datos de su efecto en humanos): acetato de glatiramer, pemolina y oxibutinina.

Categoría C (fármacos que no tienen estudios controlados en humanos, pero los estudios animales han revelado efectos adversos en el feto). Estos medicamentos son usados durante el embarazo sólo si no hay otras opciones seguras disponibles o si el beneficio justifica el riesgo conocido: corticoides, interferones beta, baclofeno, amantadina, tizanidina y carbamazepina.

Categoría D (fármacos que se sabe causan daño fetal cuando son administrados a mujeres embarazadas). Estos no deben ser usados durante el embarazo sin sopesar bien los riesgos versus los beneficios: azatioprina, cladribina, mitoxantrona.

Categoría X (fármacos contraindicados en el embarazo): metotrexato y teriflunamida.

CONCLUSIONES

La planificación adecuada del embarazo contribuye a minimizar los riesgos de los pacientes con EM. La enfermedad no produce

incremento del riesgo de abortos, partos prematuros, o malformaciones congénitas. Los pacientes con EM de baja actividad se recomienda la lactancia materna.

BIBLIOGRAFIA

1. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(6):1353-1360.
2. Prunty M, Sharpe L, Butow P, et al. The motherhood choice: themes arising in the decision-making process for women with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:701-704.
3. Fernández Liguori N, Klajn D, Acion L, et al. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and Barth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina. *Multiple Sclerosis* 2009;15:555-562.
4. Jalkanen A, Alanen A, Airas L and the Finnish Multiple Sclerosis and Pregnancy Study Group. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Multiple Sclerosis* 2010;16:950-955.
5. Finkelsztein A, Fragoso YD, Ferreira MLB, et al. The Brazilian database on pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg* 2011;113:277-280.
6. Van der Kop M, Pearce M, Dahlgren L, et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70:41-51.
7. Dahl J, Myhr K, Daltveit A, et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-1963.

CAPITULO 7.
INTERFERONES Y ACETATO DE
GLATIRAMER EN EL TRATAMIENTO
DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dr. Fernando Chávez Hassan
Neurología, Epileptología, Medicina Interna

INTERFERONES

Hasta el año de 1993 el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) había sido sintomático, a partir de ese momento en Estados Unidos se introduce por primera vez el Interferón- β (IFN- β) y dos años después en Europa, lo cual hizo posible mejorar el curso natural de esta enfermedad.

El mecanismo de acción del IFN- β es complejo y parcialmente conocido. El IFN- β 1b se ha evidenciado que incrementa los niveles de mediadores anti-inflamatorios (IL-10, IL-4), el IFN- β 1a disminuye la producción de citoquinas pro-inflamatorias claves como la IL-17 y la osteopontina y limita la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica.

Los IFN- β ayudan en la reparación y recuperación de los daños en el sistema nervioso central promoviendo la expresión del factor de crecimiento nervioso, así como aumentando la producción de las células linfocitarias asesinas (1,2).

ENSAYOS CLINICOS

Los estudios clínicos han demostrado los beneficios de la intervención temprana con IFN- β - 1a, a dosis de 44 o 22 microgramos (μ g) tres veces a la semana versus placebo. Los pacientes que recibieron IFN- β -1a tuvieron significativamente menos recaídas durante 2 años en comparación con placebo, con un número medio de recaídas por paciente de 1,73 para 44 μ g y de 1,82 para 22 μ g, a diferencia del grupo placebo que fue de 2.56 (3,4).

En estos estudios se evaluó el número de lesiones T2 activas en las imágenes de resonancia magnética (IRM) durante 2 años, mostrando mejoría significativa los pacientes que utilizaron IFN- β -1a, en comparación con el placebo. La carga lesional medida con IRM demostró un cambio en la mediana para la misma de 3,8% para 44 μ g y 1,2% para 22 μ g, en comparación con un aumento medio del 10,9% en el tratamiento con placebo (3,4). Después de 2 años, los pacientes que habían recibido inicialmente placebo, se les inició tratamiento

con IFN β -1a (grupo con tratamiento retardado) mientras que los pacientes que iniciaron con IFN β -1a lo continuaron (intervención temprana). A los 4 años, los pacientes tratados desde un inicio con IFN β -1a tuvieron resultados significativamente mejores, que los que inicialmente recibieron placebo (tratados tardíamente). Los pacientes libres de recaída fueron 19,0% para 44 μ g, 14,4% para 22 μ g y apenas 6,7% para los que iniciaron tratamiento con IFN β -1a de forma tardía; y el tiempo hasta la segunda recaída fue 16,9 y 8,3 meses más para 44 y 22 μ g, respectivamente, en comparación con los tratados tardíamente (3). En los pacientes con EM con progresión secundaria el IFN β -1a no modificó significativamente la progresión de la discapacidad a los 3 años en comparación con los tratados con placebo, por lo tanto es menos efectivo en estadios tardíos de EM (3,4).

Otro de los resultados obtenidos fue la reducción de la tasa anual de recaídas con la utilización de IFN β -1a s.c. que fue del 32% ($p < 0.0001$), IFN β 1b s.c. del 34%, IFN β - 1a I.M. del 32% (5).

Los resultados en cuanto a reducción relativa de la carga lesional a los 2 años con IFN β -1b fueron de 40%, reducción de lesiones captantes de gadolinio de 52% con IFN beta 1a I.M. y con IFN β -1a s.c. se encontró una reducción de 78% en lesiones activas en T2 (3,4). Estos datos derivan de los estudios pivotaes de cada uno de los interferones y no representan una comparación entre ellos, considerando que los objetivos primarios y secundarios y las poblaciones en estudio no son las mismas.

En 2015 se realizó un estudio comparativo de interferones y acetato de glatiramer en el que se sugiere que el IFN β -1a s.c. tiene un efecto ligeramente superior al IFN β -1a intramuscular y al IFN Beta 1b en la reducción de la frecuencia de las recaídas pero no en el retraso de la acumulación de discapacidad neurológica irreversible, para lo cual son similares (5).

La evidencia científica hasta este momento, aprueba el uso de fármacos inyectables de primera línea para la EM, estos incluyen IFN- β 1a, IFN- β 1b. El tratamiento con IFN- β debe ser utilizado lo más pronto posible en el curso de la enfermedad, los estudios analizados también indican que las dosis altas administradas con mayor frecuencia son más eficaz que las dosis bajas administradas con menor frecuencia (3,6).

Los IFN- β muestran una reducción del índice de recurrencia de aproximadamente un 30%, demoran la progresión de la enfermedad, reducen el número de lesiones de la IRM, son seguros a largo plazo, pero existe una tasa media de discontinuación, que oscila entre el 16 y 27% debido a la presencia de efectos adversos (EA) que presentan y al modo de administrarse.

Los EA más frecuentes fueron síntomas seudogripales como fiebre, mialgia, cefalea, fatiga, y escalofríos. Estos inician 3 ó 4 horas tras la inyección, hasta un día y están relacionados a la regulación a la alza de citoquinas inflamatorias. Se estima que resuelven en los primeros meses en la mayoría de pacientes, y mejora con el uso de antiinflamatorios no esteroides una hora antes de la aplicación. Otros como las reacciones en el sitio de aplicación que se notificaron en el 44,0% de los pacientes. La anomalía hepática más común fue elevación asintomática de los niveles de alanino aminotransferasa, afectando el 8,4% de los pacientes, superior a lo observado durante otros tratamientos (7).

Se debe tener en cuenta el potencial de hepatotoxicidad, mielotoxicidad, tiroiditis autoinmune, microangiopatía y crisis epilépticas, siendo estos efectos adversos raros del tratamiento (8).

A manera de resumen exponemos en la siguiente tabla el tratamiento con IFN β en los pacientes con EM:

	IFN- beta 1b	IFN-beta 1a	
Vía de Administración	s.c.	i.m.	s.c.
Dosis	250 μ g	30 μ g	22 μ g 44 μ g
Frecuencia	Días alternos	Una vez por semana	Tres veces por semana
Efectos adversos			
Reacción local en el área de inyección (%)	69	7	42
Fiebre (%)	58	23	12

Las contraindicaciones para el uso del IFN β son (5):

Hipersensibilidad al IFN β , albúmina u otro componente natural o recombinante de la formulación

Insuficiencia hepática grave

Depresión mayor

Embarazo

Los interferones son fármacos de primera línea, con efectividad moderada pero un perfil de efectos adversos favorable (en relación a los de segunda línea), deben ser utilizados en estadio tempranos de la enfermedad, con EA no graves, y constituye para las variantes clínicas de la EM, tipo recurrente y síndromes clínicos aislados (9,10).

ACETATO DE GLATIRAMER

Es un péptido sintético creado por la polimerización de 4 aminoácidos. Fue utilizado por primera vez en la EM en la década de los 90. Está indicado en los pacientes con EMRR, se considera un fármaco categoría 1, o de eficacia moderada, por lo tanto no debe ser usado en pacientes con EMRR muy activa.

Su mecanismo de acción en la EM, no está totalmente claro, pero actúa modificando los procesos inmunológicos, como la inducción de linfocitos T supresores, regulando la inflamación del sistema nervioso central en la EM e inhibe los linfocitos específicos contra mielina (11).

La dosis usada es de 20 mg una vez al día, por la vía subcutánea o 40mg tres veces por semana. Siempre se trata de no inyectarse en las mismas regiones, por lo tanto se han establecido, áreas como las partes posteriores de los brazos, muslos, hipogastrio, glúteos y éstas a su vez se dividen en superiores, medias e inferiores, lo cual permite que no se repita el área de inyección.

La eficacia en recaídas, carga lesional por IRM, la discapacidad medida por la escala de EDSS y la atrofia cerebral es similar a la de los interferones (12).

Las reacciones adversas muy frecuentes son: gripe, cefalea, nerviosismo, ansiedad, artralgia y astenia. En sentido general es un fármaco seguro y con escasos efectos adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. Hartung HP, Meergans M, Tracik F, Ortler S. Interferon- β 1b in der Multiple-Sklerose-Therapie. Übersichten. *Nervenarzt* 2013; 84; 679-704.
2. Kieseier BC. The Mechanism of Action of Interferon-b in Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2011; 25 (6): 491-502.
3. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Uitdehaag BM, de Vos M, and et al. Subcutaneous interferon β -1a in the treatment of clinically isolated syndromes: 3-year and 5-year results of the phase III dosing frequency-blind multicentre REFLEXION study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):285-29
4. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):33-41.
5. Freedman FS. Efficacy and safety of subcutaneous interferon-b-1a in patients with a first demyelinating event and early multiple sclerosis. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2014) 14(8):1207-1214.
6. Carlson RJ, Doucette JR, Knox K, et al. Pharmacogenomics of interferon-b in multiple sclerosis: What has been accomplished and how can we ensure future progress? *Cytokine & Growth Factor Reviews* 26 (2015) 249–261.
7. Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis, MS Coalition, July 2014.

8. Kalincik T, Jokubaitis V, Izquierdo G, et al. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal MSJ*. 2015. Vol. 21(9) 1159–1171.
9. Freedman FS, Present and emerging therapies for Multiple Sclerosis, *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013; 19(4):968–991.
10. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment Strategies for Multiple Sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* 2015 16; 3(7): 545-555.
11. Scolding N, Barnes D, Cader S et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol* 2015;15:273–279.
12. Melendez-Torres, G. J. Armoiry X, Court R, et al. Comparative effectiveness of beta-interferons and glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis: systematic review and network meta-analysis of trials including recommended dosages. *BMC Neurology* 2018 18:162.

CAPITULO 8.
TRATAMIENTO DE LA
ESCLEROSIS MULTIPLES
CON FARMACOS ORALES

Dr. Luis García Valle

Neurología, Medicina Interna

Dr. José Giroud Benítez

Neurología, Medicina integral

Dr. Jorge Martínez Cerrato

Neurología, Neurofisiología, Medicina Interna

FINGOLIMOD

Es un análogo estructural de la esfingosina derivada de metabolitos fúngicos, actúa como antagonista funcional de los receptores de 1-fosfato de esfingosina acoplado a proteína G (S1P).

Indicado en el tratamiento de las formas recurrentes de la esclerosis múltiple (EMRR) en su forma nativa o EMRR no respondedores a interferones y el síndrome clínico aislado con criterios radiológicos de alta actividad, siendo sus efectos retener reversiblemente las células T de memoria y las células T vírgenes en los ganglios linfáticos, reduciendo así la recirculación de los linfocitos auto reactivos al sistema nervioso central. Tiene efectos diferenciales sobre la función de los subtipos de células B y las células asesinas naturales en la sangre periférica y el SNC.

La evidencia experimental apoya cada vez más una acción directa de fingolimod dentro del SNC en las células cerebrales, proporcionando protección contra el componente neurodegenerativo de la esclerosis múltiple recurrente (1).

Fingolimod fue el primer tratamiento oral modificador de la enfermedad. Desde su aprobación en 2010, existe una creciente experiencia con su uso en la práctica clínica, pero también con agonistas de los receptores de esfingosina-1 de próxima generación en ensayos clínicos en curso. Otros estudios son esenciales para discutir beneficios adicionales en formas progresivas en la esclerosis múltiple (2).

Los hallazgos de eficacia y seguridad a la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día, produjo reducciones significativas en la recaídas versus comparadores en los estudios FREEDOMS (54%), FREEDOMS II (48%) y TRANSFORMS (52%), respectivamente.

Los datos del estudio de extensión FREEDOMS sugieren que el tratamiento a largo plazo con fingolimod podría tener un efecto beneficioso sobre la progresión de la discapacidad. Al final del

estudio de extensión de 2 años, las proporciones de pacientes libres de progresión de discapacidad confirmada a 3 y 6 meses fueron del 74% y 80%.

Los efectos adversos más frecuentes de un grupo de seguridad de 4001 pacientes son nasofaringitis (9.9%), linfopenia (9.5%), leucopenia (6.1%), efectos cardíacos del tipo bradicardia después de la administración de la primera dosis, infecciones, elevaciones de enzimas hepáticas, edema macular y riesgo fetal. La evidencia sugiere que el diagnóstico de neuromielitis óptica debe excluirse antes del inicio de la terapia con fingolimod porque puede ser perjudicial en esta enfermedad.

Los requisitos de seguimiento de primera dosis: dejar en observación a todos los pacientes para detectar bradicardia durante al menos 6 horas después de la primera dosis midiendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Obtener un electrocardiograma antes de la dosificación y al final del período de observación.

Los pacientes que desarrollen una frecuencia cardíaca de menos de 45 latidos por minuto, bloqueo atrio ventricular de segundo grado o más, o en quienes la frecuencia cardíaca posterior a la dosis más baja se encuentre al final del período de observación, deben ser monitoreados hasta su resolución.

Si se produce una bradicardia sintomática, comience la monitorización continua del electrocardiograma hasta que se resuelva. Si se requiere intervención farmacológica, continúe con este monitoreo durante la noche y repita el monitoreo de la primera dosis para la segunda dosis.

Los pacientes con mayor riesgo de bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco, o intervalo QT corregido prolongado, o que toman medicamentos con riesgo conocido de torsades de pointes deben observarse durante 24 horas.

Las contraindicaciones para su uso son: pacientes que en los últimos 6 meses sufrieron infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca clase III / IV, historia o presencia de Mobitz tipo II de segundo o tercer grado de bloqueo AV o síndrome de seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos que funcione, intervalo QTc de línea base ≥ 500 milisegundos y tratamiento con anti arrítmicos de clase Ia o clase III.

Los estudios clínicos han indicado que existe un riesgo bajo de edema macular con fingolimod, que ocurre en el 0,5% de los pacientes que reciben la dosis de 0,5 mg en los estudios controlados con placebo, predominantemente en los primeros 3 a 4 meses de terapia. El inicio de fingolimod en la EM se ha asociado con un aumento moderado y relativamente rápido del volumen macular, según lo evaluó la tomografía de coherencia óptica durante un período de seguimiento de 5 meses, todos los pacientes deben tener un examen del fondo de ojo, incluido el macular, y entre los 3 y 4 meses después de comenzar el tratamiento, y nuevamente en cualquier momento después de que un paciente informe sobre alteraciones visuales durante la terapia con fingolimod a meses de seguimiento regulares (3).

DIMETILFUMARATO

Fue aprobado a finales de 2016 como el sexto fármaco modificador de la enfermedad para la esclerosis múltiple en Japón. Dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, fase III (DEFINIR y CONFIRMAR) mostraron efectos beneficiosos en pacientes en países occidentales, con esclerosis múltiple recaída-remisión (EMRR).

Algunos de los beneficios incluyeron una disminución en la tasa de recaída anual, inhibición de la actividad de la enfermedad (que se muestra mediante imágenes de resonancia magnética cerebral) y una disminución en la proporción de pacientes con progresión confirmada de la enfermedad.

El estudio APEX que incluyó pacientes japoneses mostró resultados similares, pero informó algunos efectos adversos: enrojecimiento y eventos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, y diarrea) que ocurren dentro de 1 mes después del inicio del tratamiento y son las principales causas de la interrupción del fármaco.

El evento adverso más grave es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se informó en cuatro pacientes tratados con Dimetil Fumarato (DMF) en todo el mundo. La linfopenia de grado 3 (menos de 500 / mm) debida a la apoptosis se produce en algunos pacientes con EM tratados con DMF y es más frecuente entre los pacientes mayores.

Una reducción en las células T CD8 es más pronunciada que en las células T CD4. Los pacientes con linfopenia de grado 3, mayores de 50 años, corren un riesgo de desarrollar LMP y necesitan estudios adicionales para determinar la dosis final adecuada y un método aceptable de aumento de la dosis para el tratamiento y prevenir o disminuir los efectos adversos en pacientes (4).

En los ensayos grandes, doble ciego, multinacionales, de 2 años de DEFINE y CONFIRM realizados en más de 2,600 pacientes adultos con esclerosis múltiple recaída –remisión se utilizó DMF oral dos veces al día en dosis de 240 mg siendo eficaz para reducir la proporción de pacientes con esclerosis múltiple que recaen a los 2 años (punto final primario de DEFINE) y la tasa de recaída anualizada (punto final primario de CONFIRM) en comparación con el placebo, con una progresión reducida de la discapacidad también observada con el fármaco versus placebo en DEFINE.

El DMF también redujo las medidas de actividad de la enfermedad en relación con el placebo en estos ensayos, según lo evaluado por imágenes de resonancia magnética. La eficacia a largo plazo y la tolerabilidad del DMF actualmente se está investigando en el ensayo ENDORSE, con resultados provisionales que demuestran que se

asoció con una eficacia continua durante hasta 4 años de tratamiento, sin nuevos problemas de tolerabilidad (5).

CLADRIBINA

Este fármaco es una prodroga análoga de deoxiadenosina que depleta selectivamente los linfocitos periféricos sin un efecto mayor en las células del sistema inmune innato. La reducción de los linfocitos es gradual y tiene mayor impacto en las células B que en las T y es seguido por una reconstitución de los conteos de linfocitos periféricos en varios meses.

Es una formulación oral que se administra en dos ciclos de corta duración separados casi por un año (primer ciclo se administra 4-5 días en la primera y quinta semana y el segundo ciclo se administra 4-5 días en la semana 48 y la semana 52, con una dosis acumulativa de 3.5 mg/kg). El estudio fase 3 CLARITY y su extensión demostró que reduce la tasa de recaídas, progresión de la enfermedad y la actividad de la enfermedad evaluada por resonancia en pacientes con EMRR. El beneficio es mayor en pacientes con enfermedad alto grado de actividad, a pesar de suspender el medicamento la eficacia se mantiene. Además, hay reportes de su uso en el síndrome clínico aislado.

El perfil de tolerabilidad es aceptable aunque la infección por herpes zoster es más común en pacientes con grados mayores de linfopenia. Los efectos adversos más frecuentes son linfopenia, leucopenia, alopecia e infecciones virales del tracto respiratorio superior. La cladribina es poco probable que incremente el riesgo de malignidad a corto y mediano plazo.

Actualmente están carentes los datos de eficacia y de seguridad a largo plazo. Cladribina no puede ser utilizada durante el embarazo y la lactancia (6,7).

LAQUINIMOD

Es un fármaco que se ha propuesto su uso como modificador de

la enfermedad, por su efecto inmunomodulador y protector del sistema nervioso central y periférico a una dosis diaria de 0,6 mg por vía oral.

Hasta el momento no ha sido aprobado su uso por las autoridades reguladoras internacionales (FDA). Ha demostrado ser seguro, con algunos efectos adversos menores, como cefalea, artralgia, diarrea, tos, y náuseas.

Hay dos estudios (ALLEGRO y BRAVO) que demuestran a corto plazo no existen efectos adversos severos, pero sin haber demostrado la eficacia en el tratamiento en la EM (8,9).

TERIFLUNAMIDA

Existen antecedentes del uso de la Teriflunamida para la artritis reumatoide por sus propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias, y a partir del 2012, por la evidencia científica, se aprueba su uso en la EMRR, por la FDA y un año más tarde por la European Medicines Agency.

Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (10), y la reducción de la activación y proliferación de los linfocitos B y T, aunque el mecanismo exacto en relación a la esclerosis múltiple, no se conoce a profundidad.

Existen estudios con dosis de 7 mg y de 14 mg al día, pero solo el de 14 demostró eficacia, con la reducción significativa de la tasa de recaídas anuales, disminuciones de las lesiones cerebrales por resonancia magnética, disminución de lesiones activas y la prolongación del tiempo hasta el segundo episodio. Los ensayos clínicos que avalan estas conclusiones fueron: TENSA, TOWER y TOPIC (11).

Los efectos secundarios fueron leves tales como diarreas, náuseas alopecia, neutropenia y linfopenia.

En el estudio Teri-RADAR study publicado apenas en febrero del 2019, se demostró que la Teriflunamida, en comparación con el dimetil-fumarato es superior en cuanto a la reducción de la atrofia cerebral, y similar en la reducción de las lesiones en resonancia magnética (12).

Según los estudios la teriflunamida se usa en el síndrome clínico aislado para disminuir el riesgo de conversión a EM (13).

SIPONIMOD

El siponimod es un modulador del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P). Se une a los receptores 1 y 5 del receptor S1P y bloque el egreso de linfocitos de los ganglios linfáticos y puede disminuir la migración de éstos al sistema nervioso central. Está indicado para síndrome clínico aislado, EMRR y EMSP activa.

La dosis de inicio requiere titulación y la dosis de mantenimiento puede ser de 2 mgs día si es un genotipo CYP2C9 *1/*1, *1/*2 o *2/*2 o 1 mgs día si es genotipo *1/*3 o *2/*3. No se requiere ajuste de dosis si hay insuficiencia renal o hepática. Antes de iniciar el tratamiento se requiere enviar: anticuerpos para virus varicela-zoster, examen oftalmológico, genotipo CYP2C9, electrocardiograma, biometría hemática, transaminasas y bilirrubinas. La primera dosis requiere monitoreo electrocardiográfico por 6 horas.

Los efectos adversos más frecuentes son la cefalea, hipertensión, incremento de transaminasas y caídas. Menos frecuentes son el edema periférico, náusea, mareos, diarrea, bradicardia, dolor en extremidades, eventos vasculares y crisis.

En las mujeres en edad fértil se recomienda anticoncepción efectiva. Se recomienda no usar en el embarazo y en la lactancia (14).

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter SF, Bowen JD, et al. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2016; 30:135–147.
2. Thomas K, Proschmann U. hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2017;18(15):1649-1660.
3. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):130-47.
4. Tanaka M, Shimizu Y. Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis. *Brain Nerve*. 2017;69(9):1041-1046.
5. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014;28(4):373-87.
6. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-887
7. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr KM. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1627-1635).
8. Stasiulek M, Linker RA, Hayardeny L, et al. Immune parameters of patients treated with laquinimod, a novel oral therapy for the treatment of multiple sclerosis: results from a double-blind placebo-controlled study. *Immun Inflamm Dis* 2015;3:45–55.
9. Vollmer T, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL; BRAVO Study Group. A randomized placebocontrolled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J Neurol* 2014;261:773–783.

10. Baumann P, Mandl-Weber S, Volkl A, et al. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor A771726 (leflunomide) induces apoptosis and diminishes proliferation of multiple myeloma cells. *Mol. Cancer Ther* 2009;8:366–375.
11. Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2015;37(10):2366-80.
12. Zivadinov R, Kresa K, Weinstock B, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate in patients with relapsing forms of MS in the retrospective real-world Teri-RADAR study. *J Comp Eff Res.* 2019 Feb 13. [Epub ahead of print]
13. Rae-Grant A, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(17):777-788.
14. Crre BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol.* 2019 Apr9.doi: 10-1097/WC0.0000000000000700 [Epub ahead of print.]

CAPITULO 9.
TRATAMIENTO DE LA
ESCLEROSIS MULTIPLE CON
ANTICUERPOS MONOCLONALES

Dr. Julio César Hernández Mejía
Neurología, Medicina Interna, Epileptología

Los objetivos terapéuticos en esclerosis múltiple (EM) consisten en modificar las funciones del sistema inmunológico por diferentes medios. Lo cual muchas veces es limitado debido al elevado perfil de efectos adversos de las drogas utilizadas. La modulación inmunológica sólo es parcialmente efectiva, alcanzando sus mejores niveles de efectividad en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando predominan las recaídas y remisiones.

Históricamente la piedra angular del tratamiento de EM empezó con esteroides y algunos inmunosupresores, los cuales han sido utilizados, especialmente en las etapas de recaídas y remisión, logrando por momentos disminuir la tasa de “recaídas” y manteniendo algún grado de “remisión” por algunos períodos de tiempo. Este hecho previo cambió con el desarrollo de los interferones, el acetato de glatiramer y posteriormente el mitoxantrona, para las formas remitentes-recurrentes y algunos pacientes en transición hacia formas más progresivas. Hechos que han sido ampliamente discutidos y demostrados en estudios de fase III, y que tomaron auge con el mayor conocimiento de la inmunopatología de la enfermedad y los avances en la resonancia magnética cerebral (RM), sin embargo han fallado en demostrar un beneficio a largo plazo en las formas progresivas primarias y secundarias.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los efectos terapéuticos de los Anticuerpos Monoclonales (AM) están marcados por la naturaleza de su molécula blanco y su función, tomando en consideración que hablamos de moléculas moduladoras del sistema inmunológico o de marcadores para células que pueden jugar un rol importante en dicho sistema (1). Los AM alcanzan el sistema nervioso central (SNC) aproximadamente en 0.1% y esto es superior en los casos de disrupción de la barrera hematoencefálica. Natalizumab fue el primer AM, que recibió aprobación para su utilización en EM, seguido de alemtuzumab, daclizumab y ocrelizumab.

NATALIZUMAB

Se considera un AM humanizado, que tiene como blanco la cadena alfa-4 de la alfa-4-beta-1 integrina, y otras moléculas de adhesión conteniendo alfa-4 integrinas. La alfa-4-beta-1 integrina es expresada en la superficie de los leucocitos y esta misma molécula a su vez es conocida como antígeno de acción muy tardía-4 (VLA-4), y esta molécula es deteriorada en su capacidad de adherirse a VCAM-1 y fibronectina entre otras moléculas de adhesión, lo cual como consecuencia final lleva a una dificultad de los leucocitos de adherirse a las paredes vasculares y migrar subsecuentemente a través de la BHE en el sistema nervioso central (2,3).

Dos estudios en fase III demostraron la utilidad de esta droga en pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR). El primer estudio (AFFIRM) evaluó natalizumab vs placebo en pacientes con EMRR.

La tasa de recaídas fue reducida en el grupo de natalizumab por 68% ($P < 0.001$) comparado con el grupo placebo en 1 año, y la tasa de progresión sostenida evaluada mediante EDSS fue de 42% ($P < 0.001$) en el grupo de tratamiento a los 2 años. Esta droga llevó a una reducción de 83% en lesiones nuevas hiperintensas y en lesiones con aumento de tamaño (4). En pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento con interferón IFN- β 1a, natalizumab o placebo fue dado como terapia adjunta a IFN- β 1a (SENTINEL). La terapia de combinación llevó a una tasa anual de recaída (ARR) sobre 2 años con IFN- β y placebo (0.34 vs 0.75 $P < 0.001$). El grupo de natalizumab mostró una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad por 24% ($P = 0.02$) comparado al grupo de IFN- β más placebo (5).

En relación a sus potenciales efectos adversos, se han reportado más de 300 casos de LMP hasta la fecha. Existen herramientas para estratificar el riesgo para adquirir la infección por virus John Cunningham (VJC), y los factores de riesgo identificados consisten en positividad para anticuerpos anti JC, la duración del tratamiento con natalizumab (más de 24 meses de infusiones) y tratamiento previo con inmunosupresores como ciclofosfamida (2).

El riesgo difiere desde $<1/10,000$ en pacientes con test negativo para VJC, sin tratamiento inmunosupresor y menos de 24 meses de infusiones, hasta $11/1000$ en pacientes que cumplen con estos factores de riesgo.

El protocolo de actuación en caso de sospecha de LMP, debe establecer confirmación mediante RM cerebral y PCR en LCR para VJC, se debe suspender de forma inmediata la droga y se debe realizar recambio plasmático para acelerar la eliminación del fármaco. Deterioro clínico puede ser esperado como consecuencia del síndrome de reconstitución inflamatoria inmunológica (IRIS), hecho que también puede ocurrir en pacientes con infección por VIH y esteroides deben ser dados de forma inmediata (2).

Otros efectos adversos potenciales pueden ser cefalea, fatiga, artralgias, infecciones, rash y dolor abdominal. Se deben revisar las enzimas hepáticas ante el riesgo de hepatotoxicidad. Tomar en consideración el riesgo de anafilaxis. No existen estudios de seguridad en pacientes embarazadas. Los pacientes tratados pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes, lo cual puede disminuir la eficacia del fármaco, infección por VIH y tuberculosis entre otras.

En relación al pronóstico, el natalizumab es una droga muy potente. A todos los pacientes se les debe informar acerca del riesgo de desarrollar LMP. Después de los 24 meses de tratamiento, todos los pacientes deben ser reevaluados, tomando en consideración que hasta un tercio de los pacientes pueden reactivar la enfermedad después de la supresión del fármaco (6,7). Las recaídas evidenciadas por lesiones captantes, ocurrieron entre los 4 y 7 meses posteriores a la supresión de esta droga (8).

No existe una regla de oro sobre como retirar el natalizumab. Muchos estudios han sido evaluados utilizando acetato de glatiramer solo o en combinación con esteroides pulsados y se evidenció una tasa de recaída en un tercio de los pacientes una vez omitido el natalizumab (6,9). En relación a fingolimod después de un período de lavado de

3 meses, la tasa de progresión se incrementó hasta en un 50% de los pacientes (10). Sin embargo el hecho de iniciar fingolimod dentro de los tres meses después de retirado natalizumab presenta un menor riesgo de recaídas, que si esta droga se inicia después de tres meses (11).

ALEMTUZUMAB

Constituye un AM de tipo IgG1 kappa humanizado, cuyo blanco es el antígeno CD52 en la superficie de linfocitos maduros, monocitos, células dendríticas y granulocitos, pero no en células madre. Los principales efectos del alemtuzumab son: citólisis celular mediada por anticuerpos y por complemento, así como apoptosis celular (2). Este fármaco ha sido evaluado en diferentes estudios de EM. En un estudio en pacientes con EM secundaria y primaria progresiva, fue administrada la droga, logrando una significativa reducción de las lesiones nuevas ($P < 0.001$) medidas por RM. En otro estudio en donde se evaluaron pacientes con EM secundariamente progresiva, las lesiones captantes en un período de seguimiento de 18 meses se suprimieron hasta en un 90%, sin embargo la discapacidad medida por EDSS progreso en más de la mitad de los pacientes y también un incremento de la atrofia cerebral (11,12).

Entre sus efectos adversos destacan: púrpura trombocitopénica inmune (PTI), enfermedad tiroidea autoinmune, infecciones, reacciones infusionales, linfoma de Burkitt y enfermedad de Goodpasture (13).

Alemtuzumab parece ser un candidato para terapia de inducción, significando ésto que el tratamiento es iniciado con una droga y el mantenimiento concluido con otra.

Cabe desatacar que no existen casos de LMP reportada en pacientes con EM, excepto en casos aislados de pacientes tratados por leucemia linfocítica crónica. Sin embargo todos los pacientes tratados con este fármaco deben ser evaluados en busca de infección por VJC.

DACLIZUMAB

AM humanizado IgG1 y se liga a la subunidad alfa de alta afinidad del receptor IL-2 (CD25) en los linfocitos activados para inhibir dicha interleucina, como consecuencia se inhibe la activación de las células T (2). Su mecanismo de acción se desconoce, pero juega un rol importante en las células asesinas y CD56.

Este fármaco ha sido evaluado en pequeños estudios en pacientes con EM sobre todo cuando no ha existido respuesta completa al tratamiento. Daclizumab administrado a la dosis de 1mg/kg IV cada segunda semana en el primer mes y después cada 4 semanas con un total de siete infusiones llevó a un decrecimiento de nuevas lesiones captantes en 78% de los casos y de la carga total de lesiones captantes en 70% (14). El estudio CHOICE es un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, a doble ciego; el cual evaluó pacientes con EM que presentaban recaídas y utilizaban interferón beta, demostrando que daclizumab redujo el número de lesiones nuevas o de aquellas que se incrementaron y reforzaron con gadolinio, en comparación a los pacientes que utilizaban interferón sólo (15).

En una revisión de Cochrane se demostró que Daclizumab es bien tolerado en combinación con interferón y es más efectivo que placebo para disminuir nuevas lesiones que refuerzan con gadolinio, sin embargo el peso de la evidencia es insuficiente para considerar la verdadera efectividad del fármaco y se necesitan más estudios al respecto (16).

Los efectos adversos más comunes son rash, linfadenopatía y fiebre. Otros pueden incluir cefalea, parestesias, fatiga, estreñimiento, elevación transitoria de las pruebas de función hepática, infecciones y depresión (2).

RITUXIMAB

Se considera un AM quimérico, el cual ha sido aprobado para artritis reumatoide. Depleta los receptores CD20 en los linfocitos B, pero no depleta las células plasmáticas o las células madres en la médula ósea

(13). Parece ser que el objetivo primario es lograr la inhibición de los linfocitos B, cuando con anterioridad la mayoría de los tratamientos, se centraban en la inhibición de los linfocitos T; hecho que se ha reafirmado con la investigación de ocrelizumab.

Este fármaco ha reducido el número de lesiones captantes en pacientes con EMRR, pero no ha logrado disminuir la progresión de la enfermedad (17, 18).

Los efectos adversos potenciales no difieren mucho de los otros AM y se debe tomar en cuenta el riesgo real para desarrollar LMP.

OCRELIZUMAB

En el año 2017 fue aprobado por la Food Drug Administration (FDA), y sus indicaciones son para la EMRR de alto grado de actividad y EM progresiva primaria. Su efecto también reduce el número de recaídas en un 46 a 47% en relación a los interferones así como el número de nuevas lesiones captantes de contraste en un 94 a 95%, otro efecto es que reduce en un 40% la progresión de discapacidad. (OPERA I y II). Esta medicación se usa por vía parenteral y no tiene mayor incidencia en la aparición de cáncer que el de la población en general. Se inicia con 2 dosis: una de 300 mg IV y se repite a las dos semanas. Las dosis subsecuentes son de 600 mg IV cada 6 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) son infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones de la piel y neutropenia. La dosis de infusión se modificará en base a la severidad de las reacciones adversas durante su administración y se suspende definitivamente si hay peligro para la vida del paciente.

Se recomienda antes de iniciar Ocrelizumab realizar exámenes para determinar hepatitis B. Si hay actividad confirmada se contraindica su uso. Si es portador del virus se recomienda una valoración por un experto en enfermedades hepáticas.

La vacunación con vacunas vivas y vivas atenuadas no es recomendada durante el tratamiento ni después de la suspensión hasta que haya conteo normal de células B. Se puede administrar todas las inmunizaciones al menos 4 semanas previas a la iniciación, con vacunas atenuadas vivas y al menos dos semanas para las no vivas (19,20).

CONCLUSIONES

Los AM deben ser usados como terapia de inducción o como alternativas en pacientes no respondedores a los fármacos previamente utilizados. En relación a su perfil de seguridad, se debe estar monitorizando los Ac contra VJC, principalmente en el tratamiento con natalizumab.

Rituximab y Ocrelizumab son AM con mecanismo de acción sobre linfocitos B.

BIBLIOGRAFIA

1. Fountura P. Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis: Paradigm shifts and emerging challenges. *Landes Biosci J* 2010; 2(6): 670-681
2. Rommer PS et al. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3): 373-384
3. Engelhardt B and Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2008;5:16-22
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910
5. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:911-923

7. Havla J, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol*. 2011;258:1665–1669
8. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2008;70:1150-1151.
9. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76:1858–1865
10. Magraner MJ, Coret F, Navarré A, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol*. 2011;258:1805–1811
11. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing–remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler*. 2012;18:1640–1643
12. Tackenberg B, Hellwig K, Meinl I, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260:1382–1387
13. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46:296–304
14. Helliwell C and Coles A. Monoclonal antibodies in MS treatment: current and future steps. *Ther Adv Neurol Disord* 2009. 2(4):195-203
15. Bielekova B et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 1001:8705-8

15. Wynn D et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):381-90
16. Liu J et al. Daclizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;(4):CD008127
17. Calabresi P. B-Cell Depletion — A Frontier in Monoclonal Antibodies for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:280-282
18. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–87.
19. Juanatey A, Blanco-Garcia L, Tellez N. Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2018 Jun 16;66(12):423-433.
20. Stephen L. Hauser MD et.al Ocrelizumab versus interferon Beta 1a in relapsing multiple sclerosis. *NEJM.* 2017;376:22-34.

CAPITULO 10.
TRATAMIENTO SINTOMÁTICO
DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Dra. Adda Vanessa Sirias Baca
Neurología, Neurofisiología

El manejo de la esclerosis múltiple (EM) actualmente es multidisciplinario, se debe tener en cuenta que es una enfermedad progresiva, de curso fluctuante e impredecible, con potencial de recuperación espontáneo (1,2).

El tratamiento debe ser individualizado e integral con metas y plazos acordados con el paciente y/o su familia y debe ir adecuándose a los cambios que se presentan en la evolución de la enfermedad en dicha persona (3). Desde el primer brote deben tratarse de manera integral, a fin de prevenir déficit secundario, entrenar nuevas habilidades para mantener una determinada función o compensar con ayudas técnicas. Una vez hecho el diagnóstico de EM, el equipo de profesionales responsable del tratamiento, debe mantener una comunicación fluida con el paciente, su familia y cuidador. En lo posible, debe acompañarse de material audiovisual y reforzar la información periódicamente.

FATIGA E INTOLERANCIA AL CALOR

La fatiga se define como la falta subjetiva de energía física y mental percibida por la persona en su entorno y que interfiere en el desarrollo de sus actividades habituales. En el 40 a 70 % de los casos se presenta diariamente y es de predominio vespertino (4). Se caracteriza por empeoramiento relacionado con el ejercicio, la exposición a altas temperaturas, el estrés y depresión. Este síntoma mejora con el descanso, el sueño y las experiencias positivas. Su mecanismo patológico es desconocido, puede que sea multifactorial. Hay que considerar que algunos de los fármacos usados en el tratamiento de otros síntomas de la EM, pueden producirla, entre ellos: baclofeno, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, diazepam e interferón (5). Debe diferenciarse de la depresión, con la cual puede coexistir en algunos casos y de la fatiga no causada directamente por la EM, pudiendo ser secundaria a infecciones, estados depresivos, patología del sueño, alteraciones hidroelectrolíticas, enfermedades metabólicas y deshidratación.

Se ha intentado controlar este síntoma con múltiples fármacos, pero solo amantadina tiene soporte de estudios clínicos randomizados. Este posee un efecto dopaminérgico central, el mecanismo por el que mejora la fatiga se desconoce (6,7). Así mismo el tratamiento de la fatiga contempla ejercicio aeróbico leve a moderado, evitando el agotamiento, con intervalos de reposo de 15 a 30 minutos, hidroterapia con temperatura del agua de 24 a 27,5° y la educación en técnicas de eficiencia energética. Según el grado y el momento de evolución, se contempla la indicación de órtesis de apoyo para la marcha (bastón, andaribel, entre otros). Finalmente, dada la intolerancia al calor que presentan las personas portadoras de EM, se recomienda intentar manejar la temperatura en el ambiente (8-10).

ESPASTICIDAD

La espasticidad tiene una frecuencia que oscila entre el 40% y 75%. Se define como aumento del tono muscular y reflectividad medular relacionada con la hiperexcitabilidad de los reflejos de estiramiento. El tratamiento farmacológico se puede iniciar con baclofen oral a dosis de 75-100 mg/día o bien otros medicamentos como la clonidina, dantroleno, benzodiazepinas y en algunos casos severos, se puede utilizar la toxina botulínica o el baclofen intratecal, también por cirugía realizando neurectomía y tenotomía (11).

El tratamiento rehabilitador incluye movimientos pasivos y activos, así como empleo de estimuladores mecánicos.

ATAXIA Y TEMBLOR

La ataxia o incoordinación aparece en un 75% de los pacientes, y se asocia a temblor. En algunos pacientes el temblor puede producir incapacidad.

Los fármacos más frecuentes utilizados en el tratamiento del temblor: propranolol a dosis de 40-160 mg/día, clonazepam 0,5-2 mg/día, diazepam 5-15 mg/día, primidona 250mg hasta 750mg, y cuando el temblor se asocia a rigidez se puede usar biperideno 4mg a 8mg

diario. Existen otros fármacos como hidroxicina y el cannabinoide. El tratamiento quirúrgico incluye la cirugía funcional a nivel de ganglios de la base bien sea por ablación o por estimulación profunda talámica por medio de la implantación de un marcapaso. La incidencia de complicaciones por estas intervenciones es baja, las más comunes son hematomas, déficits motores transitorios, disartria y alteraciones cognitivas (12)

FENOMENOS PAROXISTICOS

Estos fenómenos son episodios de disfunción o déficit neurológico de duración breve que ocurren en la EM. Se agrupan en: a) trastornos por dolor: neuralgia del trigémino; b) trastornos por déficit de la sensibilidad: parestesias, prurito y el signo de Lhermitte; c) trastornos visuales: diplopía, signo de Unthoff; d) trastornos motores: pérdida súbita de fuerza, espasmos tónicos; e) trastornos de la coordinación de la marcha y del habla: ataxia paroxística, disartria.

El tratamiento está dirigido en base al síntoma predominantemente y la duración del mismo. Se pueden utilizar fármacos como carbamazepina, fenitoína, baclofen, amitriptilina y otros (13).

DISFUNCION DEL TRACTO URINARIO

Los síntomas urinarios son frecuentes en los pacientes con EM, presentándose en alrededor del 70% al 80%, en algún momento de la enfermedad. Habitualmente son permanentes y por lo general, se asocian a signos piramidales de miembros inferiores y a altos grados de discapacidad. Existen condiciones independientes de la EM causantes de alteraciones urinarias: infecciones, alteraciones del piso pélvico en las mujeres. Los trastornos urológicos pueden dividirse en tres tipos, de acuerdo a las manifestaciones clínicas:

1. Síndrome irritativo: caracterizado por poliaquiuria, urgencia miccional o incontinencia urinaria. Representa el 60% de las alteraciones urinarias.

2. Síndrome de retención urinaria: caracterizado por dificultad para iniciar o mantener la micción, con volúmenes residuales altos. Representa un 35% de las alteraciones urinarias.
3. Síndrome mixto o disinergia del detrusor: caracterizado por la coexistencia de alteraciones irritativas y de retención. Representa el 15% de las alteraciones urinarias. Es importante considerar que tanto la incontinencia como la nicturia puede ser causada por debilidad de los músculos del piso pelviano, disfunción del esfínter o disfunción de la vejiga o una combinación de ellos.

Se ha usado distintos fármacos anticolinérgicos, sin embargo, la oxibutinina, aunque no es la más selectiva, ha demostrado una efectividad levemente superior a otros fármacos, aumentando además la capacidad vesical. Las dosis utilizadas van de 2,5 mg hasta 20 mg cada 24 horas, en dos tomas. Los efectos adversos son sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y náuseas (14,15).

El uso de desmopresina en el manejo de la nicturia, las dosis usadas son 1 comprimido de 0.2 mg orales o aplicación de nebulizador nasal de 10 microgramos/noche, su uso diurno debe evitarse.

La incontinencia severa puede ser de recurso quirúrgico. No hay evidencia que indique que una técnica específica sea más efectiva que otra (15).

DISFUNCION INTESTINAL

Se presenta en hasta un 68% de las personas con EM, el 43 al 54% presenta constipación y el 25 al 51% presenta incontinencia en algún momento de su evolución, todas presentan gran impacto en la calidad de vida de las personas. El tratamiento incluye las siguientes medidas: incremento del consumo de fibras e ingesta de agua, actividad física regular, educación del hábito intestinal, masaje abdominal, estimulación digital perianal, supositorios intrarectales y lubricantes (16).

PARESTESIAS Y DISESTESIAS

No hay tratamiento específico para las parestesias y disestesias. El dolor puede ser neuropático y relacionado con la lesión del músculo esquelético (17). Han demostrado efectividad los antidepresivos y neuromoduladores (18).

DISFUNCION COGNITIVA

La disfunción cognitiva es causada por lesiones cortico subcorticales, efectos de fármacos, fatiga y depresión (19). El tratamiento recomendado son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, rehabilitación cognitiva y pueden ser utilizados en etapas tempranas (20). Si usamos en forma temprana los inmunomoduladores estaremos previniendo la aparición de la disfunción cognitiva.

DISFUNCION SEXUAL

Es más frecuente en hombres que en las mujeres con EM. En distintos estudios la prevalencia en el sexo masculino es de un 73 a un 78% y en el sexo femenino de un 37 a un 56%. En el hombre puede presentarse como disfunción eréctil o de la eyaculación. En la mujer se manifiesta como resequeidad vaginal; en ambos sexos como hipo o anorgasmia y disminución de la libido (21).

El tratamiento con los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa como sildenafil, vardenafil y tadalafil han sido ampliamente utilizados y se ha estudiado su eficacia en la EM (18). Para la mujer con resequeidad vaginal hay lubricantes de uso local. En la disfunción sexual es necesario la valoración integral con rehabilitación, psicólogo y urólogo (20).

BIBLIOGRAFIA

Guía nacional para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Neuroeje 2015; 28(2);68.

Patti F, Ciancio MR, Reggio E, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. J. Neurol 2002; 249:1027-33.

Aisen ML, Sevilla D, Fox N. Inpatient rehabilitaci3n for multiple sclerosis. J. Neurol Rehabil 1996; 122:871-82.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guideline. Fatigue and multiple sclerosis. Evidenced based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington DC: Paralyzed Veterans of America;1998.

Brañas P, Jordan R, Fry-Smith A, et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. Health Technol Assess. 2000; 4(27):1-61.

Pucci E, Branás P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD002818.

Schwid SR, Murray TJ. Treating fatigue in patients with MS: one step forward, one step back. Neurology. 2005;12;64(7):1111-1112.

Samkoff LM, Goodman AD. Symptomatic management in multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011; 29:449-463.

Patti F, Ciancio MR, Cacopardo M, et al. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis: a randomised controlled trial. J Neurol 2003; 250:861-866.

Terré-Boliart R., Orient-López F. Tratamiento Rehabilitador en la Esclerosis Múltiple. Rev Neurol 2007; 44:426-431.

Multiple Sclerosis Consensus Conference organized by the French Federation for Neurology. Rev Neurol 2001; 713-721.

Mills Rj, Yap L, Young CA. Tratamiento de la ataxia en la esclerosis múltiple (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 938- 952

Harvey MA, Baker K, Well BA. Tolterodine versus oxybutinyn in the treatment of urge urinary incontinence: a meta-analysis. *American Journal Obstetrics and Gynecology*. 2001;185:57-61.

Bladder Management for Adults with Spinal Cord Injury. Consortium for Spinal Cord Medicine. August 2006.

Terré-Boliart R, Orient-López F. Tratamiento Rehabilitador en la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol* 2007;44 :426-31.

McCleane G. Pharmacological Management of Neuropathic Pain. *CNS Drugs* (14):1031-1043, 2003.

Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z et al. Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-965.

Markowitz C. Symptomatic therapy of multiple sclerosis. *Continuum Neurol* 2016;16(5)

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al. A multi-center randomized clinical trial of donepezil to treat memory impairment in multiple sclerosis [AAN abstract S21.004]. *Neurology* 2010;74 (suppl 2):A294.

Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999 Dec;5(6):418-27.

CAPITULO 11.
ESCLEROSIS MULTIPLE
EN PEDIATRIA

Dra. Ana Karolina Vega Castro
Neurología pediátrica, pediatría

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad con mayor frecuencia de la edad adulta pero puede debutar en la infancia con un impacto a nivel individual, familiar y social significativo. En la edad pediátrica puede haber retraso en el diagnóstico de EM debido a la expresión diferente de la misma en la infancia y al diagnóstico diferencial más amplio que en los adultos. Hay escasa experiencia con los fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores en este grupo de pacientes, así como la falta de grandes ensayos aleatorizados.

EPIDEMIOLOGIA

La EM en niños es rara con una incidencia que va desde 0,13 hasta 0,6 casos por 100.000 niños por año (1). Aproximadamente 3-5% de las personas con EM son diagnosticadas durante la infancia y el 0,3% se diagnostica antes de los 10 años de edad (1,2). En el momento del diagnóstico, el 6-8% de los pacientes tienen antecedentes familiares de EM, aunque a largo plazo hasta un 20% tendrá uno o más familiares afectados (3).

PATOGENESIS

Se han estudiado múltiples factores de riesgo o desencadenantes para el desarrollo de la EM en los niños. Se ha encontrado asociación con polimorfismos de varios genes en estudios aislados pero sin confirmarse posteriormente. También se ha intentado asociar a agentes infecciosos o vacunas con resultados contradictorios entre los estudios, excepto en el caso del virus Epstein Barr (VEB) (4,5). Los niños diagnosticados con EM tienen una probabilidad muy alta de haberse infectado por el VEB en el pasado. El VEB predispone al desarrollo de EM, sea por mecanismos de mimetismo molecular o por un efecto activador patológico y prolongado sobre los linfocitos B. Otras posibilidades son que la propia EM predisponga a la infección por el VEB o que un mecanismo común aumente la susceptibilidad, tanto para la EM como para la infección por el VEB (6).

Una fuerte evidencia respalda la interacción de factores genéticos y ambientales para la etiología del inicio de esclerosis múltiple en pediatría. La EM tanto pediátrica como en el adulto comparten

muchas variantes genéticas que sugieren procesos biológicos similares: variantes de MHC más allá de HLA DRB1*15:01 and HLA-A*02 también están asociados para el inicio de EM en la edad, pero todavía los estudios están en marcha (7).

FORMAS CLINICAS

La EM de inicio en edad pediátrica con frecuencia debuta de forma atípica. Entre el 50-70% de los casos sufren un primer episodio multifocal con o sin encefalopatía, condicionando un ingreso hospitalario por su gravedad (2). En segundo lugar puede ser monofocal y una cuarta parte de los niños menores de 10 años puede tener fiebre en el primer brote (12-15). Las crisis epilépticas ocurren en el 5% de los casos y más frecuentemente en menores de 10 años (16). Dentro los síntomas crónicos, la fatiga es muy frecuente en los niños y adolescentes con EM. La afectación cognitiva probablemente se subestima.

RIESGO DE EM TRAS UN EPISODIO DESMIELINIZANTE

Entre el 15% y el 45% de los niños con síndrome de desmielinización adquirida, se confirma en última instancia que tienen EM (8,9). Hay varios factores de riesgo asociados con la EM, que incluyen sexo femenino, presentación después de la edad de 11 años, sobrepeso corporal según índice de masa (IMC), menor edad en la menarca (10), de segunda mano exposición al humo, alelos de antígeno leucocitario humano (HLA) -DRB1 * 15: 01, evidencia serológica de infección por virus de Epstein-Barr (VEB) y baja concentración sérica de vitamina D (8,11,12).

CURSO DE LA EM EN LA INFANCIA

Más del 95% de los pacientes pediátricos con EM manifiestan una EMRR y con la evolución un 50% llegan a ser una EM progresiva secundaria (EMSP), con una mediana de 20 años después del primer ataque (1).

En los primeros años de la enfermedad, los pacientes pediátricos tienen mayores tasas de recaída que los adultos, y en las mujeres, el inicio antes la menarca se asocia con mayores tasas de recaída (1). El inicio prepuberal de la EM se da en 20-30% de los pacientes pediátricos, multifocal, no hay predominio de sexo, las lesiones en resonancia magnética (RM) son más grandes y mal definidas, las bandas oligoclonales se encuentran solo en un 43% y puede haber pleocitosis a expensas de neutrófilos. El inicio postpuberal es muy similar al paciente adulto con EM.

DIAGNOSTICO

Los criterios de diagnóstico para EM incorporan hallazgos clínicos y de RM, así como la acumulación de nuevos ataques clínicos o nuevas lesiones en la RM a través del tiempo. El diagnóstico de EM según los criterios de McDonald 2010, así como los criterios clínicos actuales en pediatría, pueden confirmarse sobre la base de dos ataques clínicos, cada uno de más de 24 horas e involucrando diferentes regiones del SNC (13). El diagnóstico de EM también se puede realizar al momento de un primer evento desmielinizante siempre que las características específicas de RM estén presentes.

En varios estudios han aplicado los criterios de McDonald 2010 a pacientes pediátricos con un ataque inicial desmielinizante y han encontrado que son sensibles y específicos para la EM pediátrica (14,15).

TRATAMIENTO

Para los pacientes con EM generalmente hay cuatro pilares: tratamiento de recaídas agudas, tratamiento modificador del curso de la enfermedad, manejo de síntomas y cuidados multidisciplinarios centrados en la familia y el paciente.

MANEJO DE RECAIDAS AGUDAS

Para recaídas asociadas con deterioro clínico, se administra succinato de metilprednisolona intravenosa 20-30 mg/kg/dosis por día durante 3-5 días (16). Si los síntomas no resuelven por completo, un esquema de esteroides orales en reducción se puede dar por 10-14 días.

En escenarios donde los esteroides están contraindicados se puede usar inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) (17). Sin embargo, la evidencia para apoyar el uso de IgIV en niños con enfermedad desmielinizante es limitado a series de casos, principalmente en ADEM (18,19). Hay evidencia de nivel 1A en adultos para el uso de plasmaféresis para tratar recaídas severas de EM que son refractarias a los esteroides IV (20). Se considera para niños con ataques severos que involucran la médula espinal o tronco encefálico (21,22).

TERAPIA MODIFICADORA DE LA ENFERMEDAD

Existen muchos medicamentos aprobados para EMRR en adultos, ensayos clínicos en la EM pediátrica apenas comienzan, sin embargo, el tratamiento inmunomodulador en la EM pediátrica es actualmente prescrito sin aprobación de las entidades reguladoras, excepto fingolimod que ha sido aprobado para niños mayores de 10 años (23). Hay datos sustanciales para respaldar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de varios tratamientos a largo plazo en pacientes pediátricos con EM (24). Los medicamentos usados en edad pediátrica son los mismos que en la población adulta con iguales dosis y el mismo perfil de efectos adversos.

MANEJO DE LOS SINTOMAS

La fatiga es reportada en un tercio de los pacientes pediátricos con EM que se maneja con modificación del estilo de vida, modafinilo o amantadina (25,26). Los otros síntomas, tales como depresión, deterioro cognitivo, espasticidad, incontinencia urinaria, dolor y síntomas sensoriales son tratados de forma similar al adulto.

CONCLUSIONES

La EM en pediatría es poco frecuente, sin embargo es una enfermedad importante de identificar con el fin de iniciar una atención rápida y efectiva. El objetivo de la atención es tratar las recaídas agudas, terapia moduladora del curso de la enfermedad, manejo de síntomas y proporcionar apoyo emocional al paciente y a la familia.

BIBLIOGRAFIA

Eliza Gordon-Lipkin and Brenda Banwell. An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017;13:10, 975-989.

Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887-902.

Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20:17-29.

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis: vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.

Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130:1105-10.

Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004;291(15):1875-9.

Gianfrancesco MA, Stridh P, Shao X, et al. Genetic risk factors for pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 1-10.

Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10(5):436-445.

Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. 2004;127(9):1942-1947.

Chitnis T, Graves J, Weinstock-Guttman B, et al. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(12):897–907.

Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, et al. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 2013;80(6):548–552.

Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011;76(23):1989–1995.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292–302.

Hummel H-M, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, et al. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler.* 2013;19(10):1330–1335.

Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72(2):211–223.

Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol.* 2011;26(6):675–682.

Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev.* 1999;21(4):279–282.

Murthy SNK, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):e21.

Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci.* 1999;165(1):56–61.

Weinshenker B, Keegan B. Therapeutic plasma exchange for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Therapeutics, Third Edition.* 2007;551–565.

Dale R. Treatment choices in optic neuritis: corticosteroids, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or other? *Neuropediatrics.* 2016;47(03):137–138.

Yeshokumar AK, Banwell B, Philadelphia CH, et al. Management of children with multiple sclerosis. *US Neurol.* 2017;13(01):42.

Chitnis T, Arnold DL, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta 1-a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl Med.* 2018; 379(11):1017-1027.

Salzer J, Lycke J, Wickström R, et al. Rituximab in pediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol.* 2016;263(2):322–326.

Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1989;46(6):676–680.

Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(2):179–183.

CAPITULO 12.
MANIFESTACIONES CLINICAS
Y DIAGNOSTICO DE LA
NEUROMIELITIS OPTICA

Dr. Adrián Coulson Romero
Neurología, Medicina Interna

DEFINICIÓN

La Neuromielitis Óptica (NMO) es un desorden inflamatorio autoinmune con predilección en el nervio óptico y la médula espinal (1). La NMO es un diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple (EM) que amerita una revisión particular. Con el descubrimiento de los anticuerpos anti- aquaporina-4 (AQP4) se separó totalmente esta entidad de la EM.

Algunos pacientes que se presentan con mielitis longitudinalmente extensa, neuritis óptica recurrente, lesiones de tallo y cerebrales tienen AQP4 presentes lo que ha llevado al término de “Desórdenes del espectro NMO”.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La NMO se caracteriza por episodios severos agudos de neuritis óptica y/o mielitis transversa; la mayoría de los pacientes presentan frecuentes recaídas (1). De manera temprana pueden identificarse pacientes con NMO quienes sólo presentan afección del nervio óptico o la médula espinal y en un 40% de los casos hay síntomas del tallo encefálico (2). En algunas ocasiones puede haber formas muy localizadas como hipo, vómitos intratables o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética cuando hay afección del hipotálamo.

La fase progresiva es poco común y la discapacidad sobreviene por el daño severo al nervio óptico o la médula espinal posterior a los ataques agudos (3).

ESTUDIOS AUXILIARES

Resonancia magnética: Hiperintensidades extensas en el nervio óptico, quiasma óptico, tallo cerebral o afección de 3 o más segmentos medulares con predominio cérico-dorsal.

Líquido cefaloraquídeo: Es anormal frecuentemente con incrementos de proteínas, altos conteos celulares y aumento de bandas oligoclonales, sin embargo, estas anomalías se observan en el 30% de los casos (4).

Potenciales evocados visuales: Muy sensible para detectar compromiso de la conducción nerviosa de la vía visual. Otras técnicas utilizadas en la evaluación visual: Tomografía con coherencia óptica, electroretinograma y oftalmoscopia laser con exploración confocal permiten la evaluación de la integridad de la retina y el nervio óptico (5).

Serología: Los AQP4 son altamente específicos (99%) y los falsos positivos son extremadamente raros. La sensibilidad realizada con técnicas adecuadas oscila entre 70 a 80% (6). Recientemente se ha identificado un anticuerpo dirigido contra un nuevo antígeno de mielina (MOG) en aquellos pacientes seronegativos para AQP4.

Los criterios establecidos para el diagnóstico de NMO son:

- Neuritis óptica
- Mielitis aguda

Al menos 2 de los siguientes:

- Lesiones continuas en resonancia magnética que se extiende por 3 o más segmentos de la médula espinal.
- Resonancia magnética cerebral no compatible con esclerosis múltiple.
- AQP4 positivo (7).

BIBLIOGRAFIA

J. de Séze, L. Kremer, N. Collongues. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept, *Neuro*1627; No. of Pages 7, March 2016.

Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler J* 2014;20: 843–847.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805–815.

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–1114.

JL Bennett, J de Seze, M Lana-Peixoto, Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography, *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(6) 678–688.

Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al. Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 2013;80:2194–2200.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10):1485-1489.

CAPITULO 13.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
Y TRATAMIENTO DE LA
NEUROMIELITIS OPTICA

Dr. Walter Samuel Díaz Neira
Neurología, Medicina Interna

La identificación de un biomarcador como la inmunoglobulina LG contra el antígeno acuaporin-4 (AQP4), y que tiene mayor expresión a nivel de nervio óptico, tallo y medula espinal, sin duda que ha mejorado el diagnóstico de la neuromielitis óptica (NMO) y a la aparición de un espectro clínico relacionado con la autoinmunidad del AQP4 (1). La NMO se puede presentar sólo como neuritis óptica y años después, afectación medular con una evolución monofásica ó multifásica.

El diagnóstico diferencial de la NMO incluye a la esclerosis múltiple, Desórdenes del Espectro de la NeuroMielitis Optica (DENMO), sobre todo cuando los AQP4 son negativos, así como la sarcoidosis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis y enfermedad tiroidea (2).

También la neuritis óptica puede ser parte de una esclerosis posterior, maculopatía, retinopatía, neuropatía óptica hereditaria de Leber, atrofia óptica tipo 1 y 3 con mutaciones en el brazo largo del cromosoma 3 (3).

Las lesiones desmielinizante en sustancia blanca de los pacientes con esclerosis múltiple se diferencian más fácilmente según los criterios de McDonald revisados en el 2010 (4), aquí las lesiones medulares no abarcan más de 3 segmentos en longitud y no se afecta todo el grosor de la médula como en la NMO, en la cual puede existir realce en anillo post-gadolinio, e hipointensidad en T1 y afectarse toda la medula. Clínicamente en la NMO habrá un nivel sensitivo por debajo de la lesión con afectación de esfínteres.

Los DENMO incluye: neuromielitis óptica, formas incompletas de NMO (mielitis transversa longitudinalmente extensa recurrente o monofásica), esclerosis múltiple corticoespinal asiática, neuritis óptica ó mielitis transversa longitudinalmente extensa asociada a enfermedad autoinmune, o asociada a lesiones cerebrales típicas para NMO sea en el cerebro o el tallo cerebral (5). Los DENMO pueden afectar el quiasma óptico y en la resonancia magnética

aparecer lesiones con alta captación de gadolinio a ese nivel. La mielitis en la DENMO puede producir afectación extensa de la médula desde nivel cervical hasta el cono medular, con afectación central, y extendiéndose a las vías nociceptivas, clínicamente puede producir dolor y espasmos musculares que mejoran con el uso de carbamacepina (6).

No todos los pacientes con mielitis transversa tienen NMO, se puede presentar en infartos medulares, fistulas arteriovenosas, lesiones compresivas, enfermedad de Alexander, déficit de vitamina B12 y deficiencia de cobre.

El síndrome del área postrema que se manifiesta como hipo intratable, náuseas y vómitos puede presentarse en el 46% de los pacientes con DENMO (7), estos síntomas tienden a ser confundidos por patología gastrointestinal. Además, el síndrome agudo del tallo cerebral puede ser parte de un DENMO que se caracteriza por náuseas, vómitos, hipo, alteración de los movimientos oculares, prurito, pérdida de audición, parálisis facial, neuralgia del trigémino y más raramente vértigo y ataxia vestibular.

Otras formas son la narcolepsia sintomática y síndrome diencefálico agudo, alteración de la regulación de la temperatura, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, anorexia, obesidad y otras alteraciones endocrinológicas. Si el tálamo está afectado puede presentarse alteraciones de conciencia. Las lesiones hemisféricas pueden producir encefalopatía así como síntomas focales con lesiones en la resonancia magnética que pueden verse tumefactas o siguiendo un tracto corticoespinal en la sustancia blanca parecida a una banda. Se ha descrito también encefalopatía posterior reversible.

Por último, otros síntomas que se han atribuido a la autoinmunidad del AQP4 es la fatiga y debilidad generalizada asociada a elevación de la creatinquinasa (CK) (8).

TRATAMIENTO

El uso de corticoides y plasmaféresis son las terapias más empleadas para el tratamiento de la NMO en su fase aguda, también se ha usado la inmunoglobulina G. El medicamento recomendado es la metilprednisolona a dosis de 1 gramo diario por 5 días, seguido por tratamiento oral durante 2 a 6 meses. El protocolo para el uso de plasmaféresis es el de 1 a 1.5 volúmenes de plasma cada 2 días para un total de 5 intercambios. Las reacciones adversas incluyen las producidas por el uso del catéter central, hipocalcemia por el uso de citratos o alcalosis metabólica. También se pueden presentar anafilaxias, daño pulmonar relacionado con transfusión, e infecciones transmitidas por los fluidos de restitución. El uso de la inmunoglobulina humana se sugiere a dosis de 0,4 gramos/Kg/día por 5 días, para una dosis total de 2 gramos/Kg.

La terapia modificante del curso de la NMO se justifica por su discapacidad y progresión que tiene, las recaídas son a menudo severas y hay poca recuperación a pesar de los tratamientos agresivos, además un simple ataque puede dejar ciego o parapléjico al paciente o en el peor de los casos producir la muerte por paro respiratorio. Es de hacer notar que de los tratamientos recomendados ninguno tiene la aprobación de la FDA, esto por la falta de estudios prospectivos y doble ciego debido a la muestra pequeña de casos. Las recomendaciones de los tratamientos utilizados son por casos reportados y los consensos de expertos (9).

Las terapias comúnmente prescritas incluyen azatioprina, micofenolato y rituximab.

Azatioprina: las dosis de este medicamento se calculan a 2 mg/kg/día a veces se asocia a corticoides, se recomienda iniciar con 25 mg/día (cuando no se dispone de la detección de la actividad de la tiopurina metiltransferasa) y luego se incrementa hasta las dosis ya descrita, también se puede combinar con los corticoides debido a que el inicio de su efecto es tardío (10).

Micofenolato mofetil: las dosis de inicio son de 500 mg/día con incrementos de 500 mg semanal hasta alcanzar la dosis de 2000 mg/día (se divide en dos dosis de 1 gramo), en algunos casos se puede llegar a 3 gramos/día para alcanzar el conteo absoluto de linfocitos menor de 1500/ul, por lo que se debe monitorizar dos veces al mes los primeros tres meses y luego una vez por mes por el resto del año. Es importante recordar que las infecciones oportunistas incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) podrían presentarse, aunque éste no ha sido reportado en la NMO (11).

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, un marcador expresado por los linfocitos B y está ausente en las células plasmáticas. La evidencia de su eficacia en la NMO viene de un estudio realizado en el 2005 (12) y 2011 (13), las dosis recomendadas es iniciar con 1000 mg seguida por una segunda dosis de 1000 mg dos semanas después, alternativamente se puede usar 375 mg/m² en dosis semanales por cuatro semanas, con dosis de mantenimiento cada seis meses o según el conteo de CD19 (1% o más). Se recomienda el uso de succinato de metilprednisolona 1 gramo el día previo a la primera dosis y el día que se inicia debido a que el rituximab puede incrementar el factor de necrosis tumoral que es familia del factor activador de células B (BAFF) y esto va a aumentar la producción de AQP4. En la segunda infusión de Rituximab se administra una dosis de succinato de metilprednisolona de 1 gramo y se continúa con 20 mg de prednisona por dos semanas. El rituximab puede reactivar la hepatitis B después de su primera infusión así como LMP, reacciones cutáneas y arritmias cardíacas.

BIBLIOGRAFIA

Lennon VA, Wingerchuk DM, Krynes TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis Optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106– 2112.

Wingerchuk DM, Weinshenker BG, The emerging relationship between neuromyelitis optica and Systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult scler* 2012;18:5-10.

Izumi Kawachi. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. *Clinical and experimental Neuroimmunology*. 8(suppl.1). 2017:8-16.

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

Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.

Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic Utility and clinical characteristic. *Arch Neurol* 2012;69 (8):1026-1031.

Misu t, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccups and nausea with periaqueductal lesions in Neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65 (9):1479-1482.

Guo Y, Lennon VA, Popescu BF, et al. Autoimmune aquaporin-4 myopathy in neuromyelitis Optica spectrum. *JAMA Neurol* 2014;71(8):1025-1029.

Katz Sand I. Rewie Article. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum* 2016; 22(3):864-896.

Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti EM, et al. Azathioprine tolerability, efficacy, and predictors of Benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77(7):659-666.

Huh SY, Kim SH, Hyun JW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2014;71(11):1372-1378.

Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64(7):1270-1272.

Kim SH, Kim W, Li XF, et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011;68(11):1412-1420.

ANEXO 1.

LINEAMIENTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Síndrome radiológico aislado	No requiere tratamiento. Realizar evaluación clínica y RM cada año. Si hay un brote clínico: ver manejo de recaída y decidir si es apto para terapia modificadora de la enfermedad.
Síndrome clínico aislado agudo	Succinato de metilprednisolona a dosis de 1 gramo IV x 3 a 5 días (niños 20-30 mg/kg/dosis). Ver manejo de una recaída.
Síndrome clínico aislado con RM normal	No iniciar tratamiento neuromodulador
Síndrome clínico aislado más lesiones de RM con criterios radiológicos de EM de baja actividad	Iniciar tratamiento: Interferon B-1 ^a intramuscular Interferon B-1b Sc Interferon B-1a Sc Acetato de Glatiramer Sc Teriflunomida
Síndrome clínico aislado más lesiones de RM con criterios radiológicos de EM de alta actividad	Fingolimod Cladribina Siponimod
EMRR de bajo grado de actividad	Interferon B-1 ^a intramuscular Interferon B-1b Sc Interferon B-1a Sc Acetato de Glatiramer Sc Teriflunomida

EMRR de alto grado de actividad, no respuesta al tratamiento inicial, baja tolerabilidad al tratamiento inicial	Fingolimod Cladribina Anticuerpos monoclonales (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, daclizumab, rituximab) Siponimod
EMPP	Ocrelizumab
EMSP	Siponimod
Tratamiento de una recaída	Succinato de metilprednisolona a dosis de 1 gramo IV x 3 a 5 días (niños 20-30 mg/kg/dosis). En caso de no respuesta a esteroides, considerar el uso de plasmaféresis. Si los síntomas son sensoriales y no incapacitantes: manejo sintomático.
EM en paciente embarazada	Suspender tratamiento modificador de la enfermedad
EM en pediatría	Fingolimod en pacientes mayores de 10 años. Los otros fármacos no tiene aún aprobación por entidades regulatorias, pero pueden usarse a criterio personal del médico tratante.
EM con Ac monoclonales	Realizar Anticuerpos contra el virus JC cada 12 meses. Si tiene más de 2 años: realizar cada 3 meses.

Factores de riesgo de EM de alta actividad o progresiva al momento de la presentación inicial	Mas de un ataque moderado o severo Efecto severo sobre las actividades de la vida diaria. Mas de un sistema funcional afectado Compromiso severo a nivel motor, cerebeloso o de tallo cerebral Disfunción esfinteriana Disfunción cognitiva Recuperación incompleta de la recaída después de 6 meses Edad de inicio mayor Sexo masculino Raza afrolatinoamericana
---	--

