

Síndromes mielopáticos

Mielopatía aguda

Los pacientes que presentan una mielitis transversa completa tienen un riesgo citado de EM de solamente el 5-10%. Sin embargo, la mielitis parcial o incompleta es una entidad clínica mucho más frecuente y guarda más relación con la EM. Algunos estudios que examinaron la mielitis parcial aguda como una presentación inicial de la EM encontraron que el 57-72% de estos pacientes tenían alteraciones en la RM craneal compatibles con EM. Un seguimiento de 3 a 5 años encontró que el 60-90% de estos pacientes desarrollaron EM, mientras que el 10-30% de aquellos con RM normal desarrollaron EM. Los estudios del LCR sugieren que los pacientes con enfermedad monosintomática con bandas oligoclonales positivas (BOC) tienen un mayor riesgo de evolución a EM que aquellos sin BOC, aunque los resultados del LCR no ayudan más en el pronóstico cuando se comparan con la RM sola. El análisis del LCR seña más útil en una situación en la que la RM no estuviera disponible.

Mielopatía crónica

El 60-70% de los pacientes con mielopatía progresiva crónica tienen alteraciones en la RM craneal compatibles con EM si no hay evidencias clínicas de enfermedad por encima del nivel de la médula espinal. Lo que no está muy claro es si el restante 30% de pacientes tiene una enfermedad distinta de la EM o si la EM puede manifestarse como una alteración puramente espinal. Probablemente ambas situaciones son aplicables; las técnicas de neuroimagen espinal perfeccionadas podrían ayudar a resolver esta cuestión.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque el diagnóstico de la EM sigue siendo clínico, diversas pruebas complementarias de laboratorio pueden ayudar en su diagnóstico. La neuroimagen, especialmente la RM, suele aportar la información más importante. El análisis del LCR y, en menor grado, los estudios de potenciales evocados (PE) también tienen utilidad diagnóstica.

Neuroimagen

Resonancia magnética

La RM ha cambiado significativamente el diagnóstico de la EM y en este momento es la modalidad de elección como ayuda para el diagnóstico. Las placas de la EM se encuentran generalmente en la región circunventricular, el cuerpo calloso, el centro semioval y, en menor medida, las estructuras de la sustancia blanca profunda y ganglios basales. Las placas de EM características tienen una apariencia ovoide; las lesiones están organizadas en ángulo recto respecto al cuerpo calloso como si irradiasen de él (dedos de Dawson). Las placas aparecen hiperintensas en densidad protónica y secuencias potenciadas en T2 (Fig. 58.9), mientras que, si son visibles, las placas aparecen hipointensas en las imágenes potenciadas en T1. Estas lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros) están asociadas con pérdida axonal además de la desmielinización e indican un peor pronóstico. Las secuencias FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery), en las que el LCR aparece negro, tienden a aumentar la visibilidad de las lesiones circunventriculares y juxtacorticales respecto a las observadas con secuencias de densidad protónica.

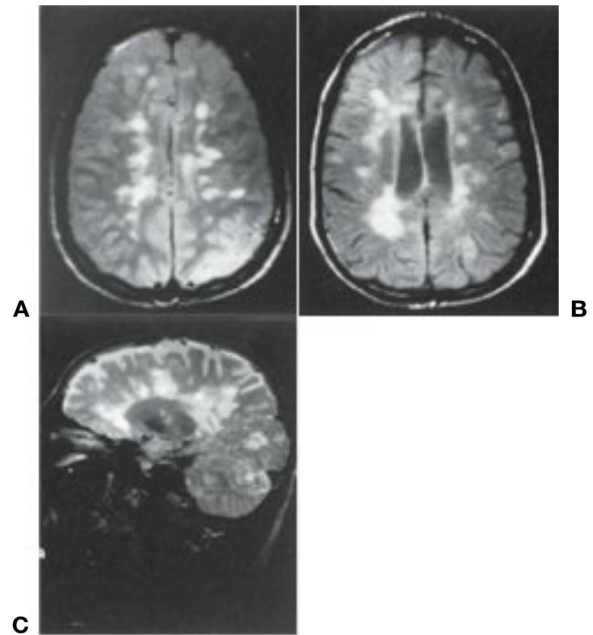


FIGURA 58.9 Estudios de resonancia magnética en un hombre de 29 años. A, Lesiones multifocales en el centro semioval (imagen de densidad de protones). B, Lesiones múltiples y ocasionalmente confluentes en la sustancia blanca que alteran los ventrículos laterales (imagen de densidad de protones). C, Lesiones distribuidas de forma radial desde el cuerpo calloso (dedos de Dawson). También se observa una atrofia cerebral significativa con ventriculomegalia y atrofia cortical (imagen potenciada en T2).

Los primeros estudios de RM craneal en la EM rápidamente establecieron que la RM detectaba muchas más lesiones que la tomografía computarizada (TC). Además, las placas se detectaban fácilmente en regiones que rara vez eran anormales en la TC, como el tronco cerebral, el cerebelo y la médula espinal. La mayoría de lesiones observadas en la RM se relacionan con lesiones observadas en patología. Sin embargo, algunas lesiones que son muy extensas en la RM sólo muestran pequeñas placas en el examen patológico, lo que sugiere que muchas de las señales anormales de la RM pueden ser el resultado de un mayor contenido de agua del cerebro alrededor de tales placas causado por una presumible rotura de la BHE. Esto concordaría con el hallazgo de la disminución del tamaño de placas en estudios seriados de EM utilizando RM.

El mayor efecto de la tecnología de la RM ha sido sobre el diagnóstico. Los pacientes con EM clínicamente definida tienen lesiones en la sustancia blanca características de EM en más del 90% de los casos. Uno debería tener en mente que otras enfermedades del SNC (p. ej., isquemia, LES, enfermedad de Behçet, otras vasculitis, HTLV-1, sarcoidosis) pueden tener lesiones en la RM que parecen similares a la EM. Lo mismo ocurre en las lesiones isquémicas, que hacen los criterios de RM mucho menos fiables para el diagnóstico de EM en pacientes con edad superior a los 50 años. Se han propuesto varios grupos de criterios para determinar si las lesiones observadas en la RM son causadas por EM. Los criterios tienen en cuenta las

localizaciones características de las placas de EM y también consideran el hallazgo relativamente frecuente de señales hiperintensas dispersas en las imágenes potenciadas en T2 observadas en la población más anciana y que se cree que están causadas por enfermedad vascular. Los pacientes con tres lesiones como mínimo (lesiones ventriculares, lesiones en la fosa posterior y lesiones de más de 5 mm) es probable que tengan EM. Los criterios diagnósticos recientemente modificados son más rigurosos (Tintore et al, 2006) (v. Tabla 58.4).

La RM es más sensible y más específica para la predicción de la evolución a una EM clínicamente definida que otras exploraciones paraclínicas como la TC, el LCR o los PE. Las lesiones visualizadas por RM son incluso más sensibles que la historia clínica porque la actividad visualizada en la RM craneal se produce con una frecuencia de 5 a 10 veces superior que los episodios clínicos. Un seguimiento de 2 años de 200 pacientes derivados por sospecha de EM mostró que el 30% (50% de aquellos de edad inferior a 50) habían desarrollado una EM clínicamente definida, de los cuales el 84% tenían una RM inicial que era altamente sugestiva de EM. Los estudios subsiguientes han mostrado tasas incluso mayores de progresión a EM; también han demostrado que el número total de lesiones en la RM y la carga lesional se correlacionaban con el desarrollo subsiguiente de EM, el grado de discapacidad y carga lesional en el seguimiento (Brex et al, 2002).

Continúan los esfuerzos para delinear diferencias en la aparición en la RM de lesiones agudas o activas y lesiones crónicas. Las lesiones agudas tienden a ser mayores, con algunos márgenes mal definidos, y se hacen menores con márgenes definidos cuando se resuelven. Esto presumiblemente refleja la resolución del edema y la inflamación presente en el momento de la formación de la placa aguda, dejando solamente áreas residuales de desmielinización, gliosis y un espacio extracelular agrandado con la evolución de la lesión. La RM craneal en pacientes con EM primariamente progresiva muestra una carga total de enfermedad menor, una mayor preponderancia de lesiones pequeñas, menos lesiones nuevas con captación de gadolinio y la aparición de menos lesiones por unidad de tiempo que la forma secundariamente progresiva de la EM.

El ácido gadolinio-dietilentríaminopentaacético (Gd-DTPA), un agente de contraste paramagnético que solamente puede cruzar la BHE alterada, se ha utilizado para valorar la actividad de las placas. El gadolinio aumenta la intensidad de la señal de las imágenes en T1. La acumulación de gadolinio en las placas está asociada con placas nuevas o recientemente activas y se ha asociado con inflamación aguda confirmada patológicamente en la EM. La captación de gadolinio normalmente persiste durante menos de 4 semanas, pero puede persistir hasta 8 semanas en las placas agudas. La captación de gadolinio disminuye o desaparece tras el tratamiento con corticosteroides, una terapia para restaurar la integridad de la BHE que disminuye la permeabilidad. La presencia de lesiones realizadas con gadolinio es un buen indicador de la actividad de la enfermedad.

La evaluación de la *carga lesional de la enfermedad*, que es el volumen total de cerebro afectado por placas detectadas en imágenes de RM, también se ha usado como criterio de valoración en ensayos clínicos. Varios estudios han demostrado que la carga lesional puede aumentar a lo largo del tiempo en pacientes que no tienen un cambio medido clínicamente (Fig. 58.10).

La extensión de las alteraciones craneales por RM (e incluso patológicamente) no se relaciona necesariamente con el grado de discapacidad clínica. Pacientes con un pequeño número de lesiones pueden estar muy discapacitados, mientras que otros pueden funcionar bien a pesar de una gran carga lesional detectada por RM. Existen varias explicaciones posibles. Las lesiones pueden aparecer en áreas

que son clínicamente silentes y pequeñas lesiones en la médula espinal pueden causar una discapacidad importante. La RM puede pasar por alto lesiones que son clínicamente relevantes, como las situadas en el córtex, los ganglios basales, el tronco cerebral y la médula espinal, y grandes placas detectadas por RM puede que no tengan relación funcional, pero en cambio pueden reflejar un aumento del agua hística sin afectación de la función neurológica.

Varios estudios han mostrado que la cantidad de actividad por RM actual (lesiones nuevas o en crecimiento, lesiones realizadas con gadolinio o ambas) supera la actividad clínica observada por un factor de 2 a 10. Esto puede reflejar no solamente los factores discutidos anteriormente, sino también y parcialmente un infrarregistro de síntomas menores y un infrareconocimiento de signos menores en pacientes con EM. Sin embargo, esto sugiere que la EM es una enfermedad mucho más activa y dinámica, tanto en EM progresiva como remitente-recurrente, que clínicamente aparente y que la RM es esencial para los estudios de tratamiento en la EM.

La utilidad de la RM en relación a las mielopatías espinales se ha tratado en la sección de enfermedad monosintomática. La RM espinal es una tecnología en desarrollo que puede detectar lesiones indicativas de desmielinización en algunos pacientes, aunque no en todos. En parte, la causa puede ser una limitación técnica de la RM espinal, pero también puede reflejar la afectación de pequeños tractos en una estructura relativamente pequeña. Muchas de las lesiones patológicas se extienden verticalmente en el tracto afectado y estas lesiones se pueden detectar mejor mediante una imagen transversa. Las nuevas tecnologías detectan lesiones en el 75% de los pacientes con EM definida. La frecuencia de señales alteradas en individuos normales es solamente del 3%; la señal hiperintensa en T2 que no es de EM que se observa en pacientes ancianos en la RM craneal no parece ocurrir en la médula espinal.

La tecnología de RM convencional proporciona excelentes imágenes, pero se hace difícil distinguir el edema de una placa aguda de gliosis y la desmielinización de una placa crónica. Mediante la fosforespectroscopia por RM puede obtenerse información sobre el metabolismo fosfolipídico, mientras que la espectroscopia de protones por RM puede generar información acerca de otros componentes metabólicos, como el iV-acetilaspártato (NAA), un marcador exclusivamente neuronal, el creatina fosfato (Cr) (marcador de energía), la colina (componente de la membrana) y el ácido láctico. Los cerebros de pacientes con EM crónica tienen una cantidad reducida de NAA en comparación con la colina y el Cr; un índice NAA/Cr reducido es una forma frecuente de expresar esta reducción. Este índice reducido implica una pérdida de neuronas o axones, lo que concuerda con estudios patológicos y parece paralelo a la discapacidad en la EM (Caramanos et al, 2005) (Fig. 58.11). En lesiones de EM agudas estudiadas por espectroscopia por RM, la razón o índice NAA/Cr puede estar reducido transitoriamente, mientras que los niveles de colina y ácido láctico pueden estar elevados, quizá relacionados con la alteración de la membrana de mielina y la acidosis hística asociada con la formación de la placa aguda. Algunos investigadores han encontrado un pico de lípidos anormal en la espectroscopia por RM, lo que sugiere una desmielinización aguda. La utilización de estos parámetros metabólicos puede conducir a un mejor conocimiento de la evolución de las placas in vivo y ser útil como más medidas adjuntas de progresión de la enfermedad que avance la discapacidad clínica. Varios nuevos avances tecnológicos, incluida la imagen por transferencia de magnetización y el tensor de difusión, parecen aumentar probablemente todavía más la capacidad de conocer la patogénesis del proceso de la enfermedad.

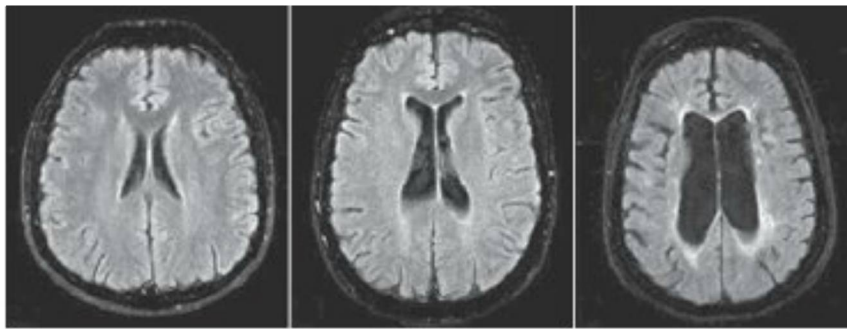
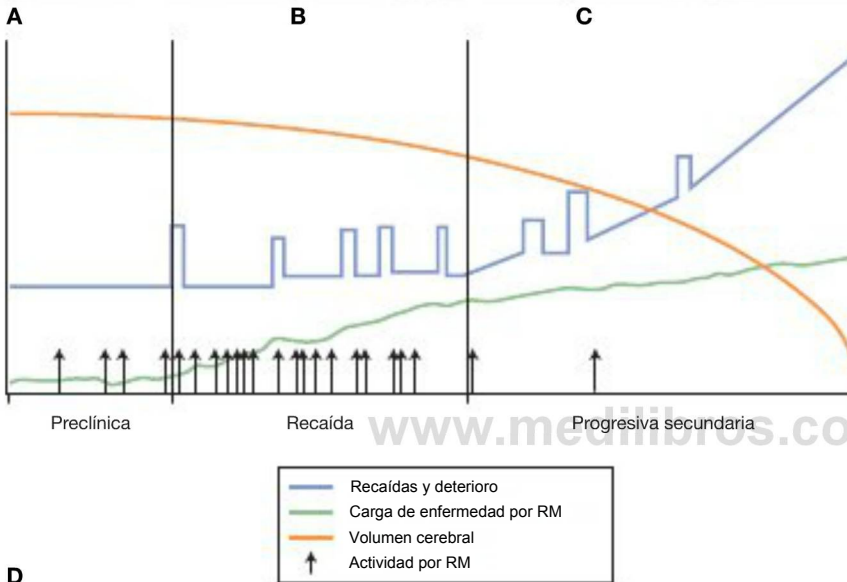


FIGURA 58.1 0 Cambios en las imágenes de resonancia magnética con la duración de la enfermedad. A, B y C, Comparación de tres imágenes de pacientes con enfermedad de diferente duración, que indica la aparición de atrofia y dilatación ventricular con el tiempo. D, A medida que aparece la atrofia cerebral, es habitual observar un descenso del número de lesiones realizadas con gadolinio.



D

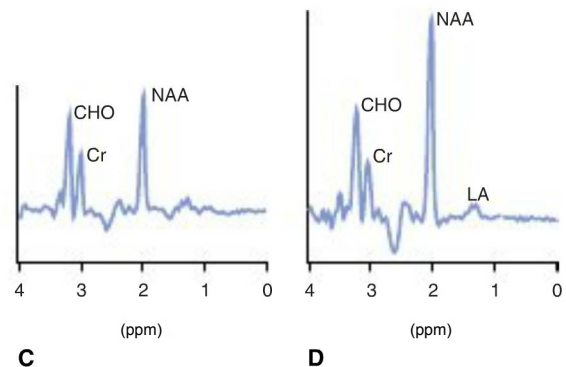
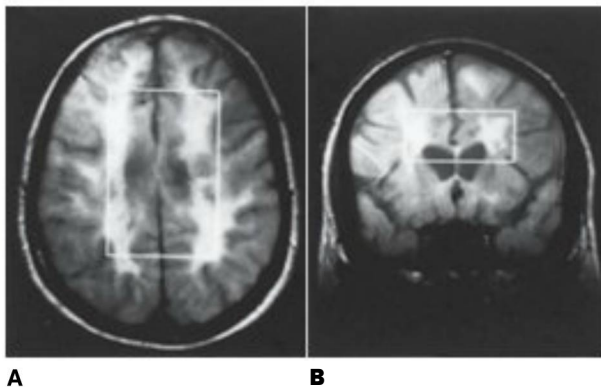


FIGURA 58.1 1 A y B, Áreas de desmielinización confluyente en un paciente con esclerosis múltiple progresiva con afectación grave. Los recuadros muestran los volúmenes de interés seleccionados para el estudio por espectroscopia. C, Espectros obtenidos mediante la espectroscopia por protones en este paciente. D, Espectros del cerebro normal. Obsérvese la altura reducida del pico de *N*-acetilaspartato (NAA) con la reducción resultante en el índice NAA/creatina (Cr). CHO: colina; LA: ácido láctico.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

Los hallazgos del LCR por sí solos no pueden confirmar o excluir el diagnóstico de EM, pero pueden ser útiles junto a los criterios clínicos. A grandes rasgos, el LCR es normal en la EM, presenta un aspecto claro e incoloro y una presión normal. El recuento total de leucocitos es normal en dos tercios de los pacientes, con cifras de 15 células/nl en menos del 5% de los pacientes y con más de 50 células/nl en casos infrecuentes (un hallazgo que debe levantar sospechas de otra etiología). El tipo celular predominante es el linfocito, la vasta mayoría de los cuales son células T.

El nivel de proteínas o albúmina del LCR es normal en la mayoría de los pacientes con EM. Las determinaciones de albúmina son preferibles porque la albúmina no es sintetizada en el SNC y así da una mejor indicación de alteración de la BHE que las proteínas totales, algunas de las cuales pueden ser sintetizadas en el SNC (p. ej., la inmunoglobulina). Los niveles de albúmina están elevados en el 20-30% de los pacientes, aunque menos del 1% tienen un nivel del doble de lo normal (Tabla 58.8). Un hallazgo frecuente en la EM es una elevación de la concentración de inmunoglobulina del LCR en relación a otros componentes proteicos, lo que implica una síntesis intratecal. La inmunoglobulina que aumenta es sobre todo la IgG, pero la síntesis de IgM e IgA también es mayor de lo normal. La IgG muestra un exceso de IgG1 y cadenas ligeras. El nivel de IgG puede expresarse como un porcentaje de proteína total (normal < 11%), como un porcentaje de albúmina (normal < 27%), mediante la utilización del índice IgG (valor normal < 0,66), o por la utilización de la fórmula para la síntesis intra-BHE de IgG. Una alteración de la producción de IgG del LCR medida por el índice de IgG o la tasa de síntesis de IgG se encuentra en más del 90% de pacientes con EM clínicamente definida; hay diferentes fórmulas que parecen tener diferencias de sensibilidad y especificidad. La sensibilidad de la IgG como porcentaje de proteína o albúmina es ligeramente menor (v. Tabla 58.8).

Unido a la elevación de la IgG está el hallazgo de BOC en la región catódica de un análisis electroforético del LCR. Cuando el LCR normal se somete a electroforesis, la región catódica muestra solamente una banda homogénea de inmunoglobulina. En la EM y en otras alteraciones normalmente asociadas con inflamación o una respuesta inmunitaria, el análisis electroforético muestra varias bandas discretas distintas del fondo; estas bandas representan un exceso de anticuerpos producido por uno o más clones de células plasmáticas. En la panencefalitis esclerosante subaguda, la mayoría de estas BOC representan anticuerpos dirigidos contra el patógeno, el virus del sarampión. Sin embargo, en la EM todavía no se ha identificado un antígeno específico de la enfermedad contra el que se dirigen la mayoría de bandas. El patrón de la banda permanece relativamente constante en pacientes individuales durante el curso de la enfermedad, aunque pueden añadirse bandas más tarde. Ocasionalmente, los pacientes con EM definida probada por autopsia no tienen BOC.

Un método frecuente para electroforesis utiliza geles de agarosa, pero un método más sensible es la utilización de isoelectroenfoque en geles de poliacrilamida. Las BOC se encuentran en el 85-95% de los pacientes con EM clínicamente definida (Tabla 58.9), pero la frecuencia, determinada por algunos laboratorios comerciales, parece inferior. Hasta el 8% de las muestras de LCR de pacientes sin EM muestran BOC; la mayoría son de casos de infecciones crónicas del SNC, síndromes víricos y neuropatías autoinmunitarias. La presencia de BOC en pacientes monosintomáticos predice una tasa significativamente mayor de progresión a EM que la ausencia de bandas: el 25% frente al 9% a los 3 años de seguimiento. Sin embargo, no se debe asumir que la presencia de BOC es equivalente a un diagnóstico de EM, dado el número de resultados positivos falsos que pueden aparecer y la variabilidad en la técnica e interpretación en diferentes laboratorios.

La presencia de componentes de mielina y anticuerpos antimielina en el LCR y otros fluidos corporales se ha utilizado de forma limitada como una medida de la destrucción de mielina del SNC y la actividad desmielinizante supuesta en el SNC (Berger et al, 2003), aunque aún se está evaluando la especificidad de estas medidas.

Potenciales evocados

Los PE son los sucesos eléctricos del SNC generados por la estimulación periférica de un órgano sensitivo (v. Capítulo 35A). Son útiles para detectar alteraciones de función del SNC que pueden ser clínicamente indetectables. En el caso de la EM, la detección de una lesión subclínica en una localización remota de la región de la disfunción clínica apoya un diagnóstico de enfermedad multifocal. Los PE también pueden ayudar a definir el lugar anatómico de la lesión en tratos no visualizados fácilmente por imagen (nervios ópticos, columna dorsal). Los tres PE utilizados más frecuentemente son el somatosensorial (PESS), el visual (PEV) y los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC). Debido a su sensibilidad superior y a su capacidad de aportar información anatómica, la RM ha eliminado en gran medida la utilidad de los PE en el diagnóstico de la EM (v. Tabla 58.9).

Los PESS tienen resultados anormales en el 65-80% de los pacientes con EM, incluida aproximadamente la mitad de los pacientes con EM que no tienen signos o síntomas sensitivos. Algunos pacientes con evidencia clínica de disfunción de la columna posterior pueden tener PESS normales. Mediante el uso de un patrón cambiante PEV, se detectan alteraciones en más del 90% de los pacientes con una historia de NO, incluso cuando la agudeza visual ha vuelto a la normalidad. Los pacientes con EM clínicamente definida tienen PEV anormales con una frecuencia del 85%. El PEV es particularmente útil en los pacientes que carecen de una evidencia clínica clara de disfunción por encima del agujero magno, como aquellos con mielopatía progresiva crónica. Los trastornos oculares o retinianos deben excluirse antes de atribuir un PEV anormal a la

TABLA 58.8 Alteraciones del líquido cefalorraquídeo en la esclerosis múltiple

| | ALBÚMINA IgG/PT | IgG/ALBÚMINA | ÍNDICE IgG | BANDAS OLIGOCLONALES DE Ig | |
|---|-----------------|--------------|------------|----------------------------|--------|
| Esclerosis múltiple clínicamente definida | 23% | 67% | 60-73% | 70-90% | 85-95% |
| Controles normales | 3% | | 36% | 3% | 7%* |

*Otras enfermedades neurológicas.
IgG/PT: valor IgG/proteínas totales.

TABLA 58.9 Comparación de la sensibilidad de las pruebas de laboratorio en la esclerosis múltiple

| | PEV | PEATC | PESS | BOC | RM |
|---|---------|--------|--------|--------|--------|
| Esclerosis múltiple clínicamente definida | 80-85%* | 50-65% | 65-80% | 85-95% | 90-97% |

*Las cifras muestran el porcentaje de pacientes con resultados anormales en el estudio.
BOC: bandas oligoclonales; PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; PEV: potencial evocado visual; RM: resonancia magnética.

desmielinización en las vías ópticas. Las alteraciones de respuesta evocada auditiva del tronco cerebral son menos frecuentes en la EM que las alteraciones PEV o PESS y están presentes en el 50-65% de los pacientes con EM. El PEV es la prueba más útil para demostrar la enfermedad subclínica.

VARIANTES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una afectación con formas muy variables, pero en la mayoría de casos los signos y síntomas habituales descritos anteriormente se aprecian fácilmente, y con la confirmación apropiada de laboratorio, el diagnóstico no es difícil. Sin embargo, existen otros trastornos desmielinizantes inflamatorios que guardan una relación desconocida con la EM. Son listados allí como variantes de la EM, más que como enfermedades separadas, porque con frecuencia, tras un largo seguimiento, la enfermedad parece tener características más propias de EM.

Neuropatía óptica recurrente

Existen pacientes cuya enfermedad clínica completa se limita a los nervios ópticos. Pueden tener una afectación secuencial de un nervio, y entonces el otro, o pueden tener una pérdida de visión bilateral simultánea, un estado que es bastante infrecuente en la EM clásica. En algunas situaciones, la RM craneal muestra (además de lesiones de los nervios ópticos) lesiones dispersas intracerebrales, o un examen del LCR muestra BOC, indicando algún grado de diseminación de las lesiones. Los niños y pacientes preadolescentes es más probable que tengan una neuropatía óptica recurrente a simultánea que los adultos. Raras veces existe una neuropatía óptica lentamente progresiva, parecida a la observada con tumores de la vaina del nervio óptico, como el meningioma. La distinción de una variante de EM puede ser bastante desafiante. En la NO bilateral la sarcoidosis es frecuentemente una consideración diagnóstica.

Enfermedad de Devic (neuromielitis óptica)

Una combinación de neuropatía óptica bilateral y mielopatía caracteriza este trastorno, que la mayoría de expertos clasifican ahora como una entidad separada en lugar de una variante de la EM. La mielopatía tiende a ser más grave que la que suele producirse en la EM, con menos probabilidades de recuperación. Los hallazgos neuropatológicos en la autopsia son de una lesión necrótica mucho más grave de la médula más que de una desmielinización incompleta. En algunos pacientes la neuropatía óptica y la mielopatía ocurren al mismo tiempo, y en otros uno u otro componente se encuentra retrasado. Hallazgos recientes de un anticuerpo contra el canal de agua aquaporina 4 en una alta frecuencia de pacientes con características clínicas de enfermedad de Devic y baja frecuencia en la EM

clásica, sugieren que pueden ser patologías diferentes (Weinshenker et al, 2006). Además, en trabajos recientes se ha ampliado el espectro clínico de neuromielitis óptica más allá de la presentación clásica (Wingerchuk et al, 2006).

Mielopatía lentamente progresiva

Un síndrome de disfunción de la médula espinal lentamente progresivo puede presentar un gran desafío diagnóstico. Si no existen signos o síntomas sensitivos, la entidad conocida como *esclerosis lateral primaria*, una forma de enfermedad de la motoneurona, puede ser la causa. La infección por HTLV-1, la deficiencia de vitamina B₁₂ y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, todos ellos pueden excluirse con pruebas adecuadas. Una fistula arteriovenosa dural espinal puede causar una mielopatía continua o escalonada, normalmente en los segmentos espinales inferiores. También debe considerarse la adrenomieloneuropatía, un trastorno recesivo ligado al X.

Un número de pacientes permanece sin encajar en estas categorías y su RM espinal resulta ser repetidamente negativa. Los PEV, BOC del LCR y la RM craneal no muestran signos de desmielinización en otros lugares. No es posible un diagnóstico claro. Algunas pruebas de que la EM está presente las puede proporcionar un signo de Lhermitte de naturaleza fluctuante o una alteración de la sensibilidad a la temperatura elevada. El grado de compresión de la médula cervical por una discopatía es con frecuencia el problema en un paciente de mediana edad, ya que muchas personas tienen algún grado de discopatía y tras un traumatismo aquí puede existir una señal brillante en T2 en la médula debido a la contusión. Existen pocas dudas de que algunas laminectomías se han realizado por una espondilosis cervical cuando la EM era el diagnóstico final correcto.

La mielopatía progresiva causada por una EM es parte del grupo de la EM primariamente progresiva y conlleva el mal pronóstico de este grupo. La elección del tratamiento es difícil, porque en los ensayos clínicos ninguna medicación ha demostrado ser eficaz.

Esclerosis múltiple aguda pseudotumoral

Algunos pacientes con enfermedad desmielinizante se presentan con una gran lesión aguda de un hemisferio (Fig. 58.12) o rara vez en otras localizaciones, como la médula espinal. Puede aparecer un efecto masa, con compresión del ventrículo lateral y desplazamiento a través de la línea media. Las alteraciones clínicas en estos pacientes son variables: pueden ser ligeras incluso en un paciente con una lesión masiva, mientras que pueden observarse confusión, hemiparesia o síndrome de negligencia en otros pacientes con una lesión que no aparenta ser diferente. Gran parte del volumen de la lesión brillante en T2 frecuentemente está causado por el edema y puede responder rápidamente a los corticosteroides. (Este cambio con los corticosteroides también puede

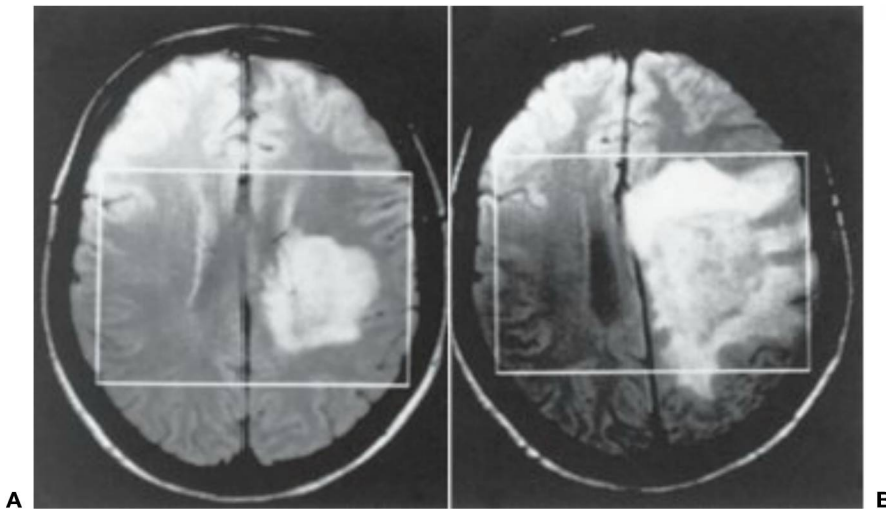


FIGURA 58.12 A, Imagen de resonancia magnética que muestra una extensa lesión en la sustancia blanca, inicialmente sin efecto masa, en una mujer joven con hemiplejía derecha desarrollada a lo largo de 5 días. **B,** Notable aumento del tamaño de las lesiones con efecto masa y edema asociado 1 mes después mientras se encontraba en tratamiento con corticosteroides y en el momento en que las deficiencias mostradas en la exploración clínica estaban mejorando. La biopsia mostró evidencias de desmielinización.

aparecer en el glioma o el linfoma del SNC y, por tanto, no es un criterio diagnóstico útil.) La biopsia puede ser necesaria para establecer un diagnóstico correcto.

En una serie de 31 pacientes, el pronóstico fue bueno, la mayoría se recuperaron bien clínicamente y el volumen de su lesión disminuyó rápidamente. En 24 de los pacientes, la lesión desmielinizante era solitaria, mientras que en los otros existían uno o más nódulos satélite. Seis de los pacientes eran mayores de 57 años. En el seguimiento, 28 de los pacientes no desarrollaron pruebas adicionales de actividad desmielinizante durante un período de 9 meses a 12 años. Otros autores han publicado una mayor tasa de recurrencia de la enfermedad, en particular una conversión a tipos más usuales de EM, por criterios clínicos y de RM.

TRATAMIENTO Y CONTROL

En décadas anteriores, numerosos médicos y pacientes adoptaban una actitud nihilista y pesimista sobre la EM al no disponer de un tratamiento efectivo para esta enfermedad de adultos jóvenes, con frecuencia progresiva. Esta perspectiva ha cambiado completamente gracias a tratamientos sintomáticos más efectivos y a la aparición, en los últimos 14 años, de seis fármacos capaces de modificar el curso de la enfermedad, que recibieron una publicitada aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Aunque aún hay numerosos problemas, particularmente el tratamiento de la EM progresiva, existen claras razones para la esperanza.

El tratamiento de la EM debe dirigirse hacia estos objetivos básicos:

- Aliviar o modificar los síntomas.
- Acortar la duración o limitar los efectos residuales de una recaída aguda.
- Reducir la frecuencia de brotes.
- Prevenir la progresión o enlentecer su paso.
- Apoyar a la familia y al paciente, aliviar los efectos económicos y sociales de la enfermedad y defender a los pacientes discapacitados o con minusvalía.

Monitorización de la actividad de la enfermedad

Resonancia magnética

En algunos ensayos clínicos se ha observado que las terapias disponibles actualmente (como interferón β -1a y β -1b, acetato de glatirámico, natalizumab y mitoxantrona) reducen la acumulación de lesiones en la RM, además de aportar un beneficio clínico. Puesto que la RM ha aportado un claro indicativo de la efectividad en ensayos clínicos, ahora es claramente un pilar en el control terapéutico de la EM. No obstante, aún hay problemas y la utilidad de la RM, sin un cambio clínico correspondiente en la monitorización del tratamiento de la EM, sigue teniendo un valor incierto. Los datos de los ensayos de los National Institutes of Health sobre la EM recidivante demuestran que es necesario obtener imágenes frecuentes de un paciente para tener información fiable, si es posible una vez al mes, un programa que es improbable seguir en el ámbito clínico habitual. Con imágenes infrecuentes pueden pasar desapercibidas lesiones que han aparecido y desaparecido. En pacientes con EM progresiva, la carga de lesión en la RM craneal puede permanecer sin cambios, aunque el paciente empeore constantemente, con frecuencia por una enfermedad medular progresiva, de la que tampoco pueden obtenerse imágenes. Un pequeño grupo de pacientes con EM, quizás hasta el 5%, no tiene ninguna lesión en la RM característica de EM.

En ciertas circunstancias, la RM craneal puede ser especialmente útil. En las primeras fases de la enfermedad, en concreto en el caso del síndrome clínicamente aislado, la RM puede ayudar a predecir el riesgo de desarrollar EM. En pacientes tratados que presentan actividad de la enfermedad y en los que se observa un cambio de tratamiento, la RM puede aportar pruebas adicionales, en contra o a favor del cambio. Por desgracia, por el momento no hay acuerdo general sobre la definición del fracaso del tratamiento.

Datos inmunológicos

Hasta ahora existen pocos datos relevantes acerca de los niveles de citocinas o subgrupos de células T como medida de actividad de la enfermedad.

Examen clínico

La medida del resultado satisfactorio de los tratamientos de la EM es el estado clínico del paciente. Cada estudio clínico incluye estos datos como un objetivo primario o secundario. Las dificultades de las mediciones clínicas están ejemplificadas por el número de escalas e índices que se utilizan. Los problemas de la EDSS se han señalado anteriormente. Un punto de aumento o disminución en la EDSS se toma con frecuencia como objetivo; esto puede necesitar un entrenamiento especial de los observadores, e incluso entonces se da una variabilidad de las observaciones. El Ambulation Index, una valoración directa de la deambulación, o el tiempo en caminar 25 pies, es útil en muchos de los pacientes. La frecuencia de recaídas también aporta pruebas clínicas de la actividad de la enfermedad.

Alivio o modificación de síntomas

Espasticidad

La espasticidad enteltee los movimientos voluntarios, empeora el equilibrio y la marcha y puede causar espasmos dolorosos en flexión o extensión. El control parcial es posible con frecuencia, aunque la recuperación de la fuerza motora es infrecuente.

El baclofeno es un agonista del ácido γ -aminobutírico que puede aliviar de forma eficaz los espasmos pero que tiene efectos modestos a la hora de mejorar el funcionamiento. Se utilizan dosis diarias divididas de 20-120 mg y ocasionalmente más. Una dosis demasiado alta puede causar somnolencia o una hipotonía suficiente para aumentar el grado de debilidad, especialmente en los individuos que requieren cierto grado de espasticidad para ponerse en pie y para las transferencias. El baclofeno por vía intratecal mediante una bomba implantada puede ser eficaz contra la espasticidad en algunos pacientes. La bomba puede estar regulada electrónicamente para liberar baclofeno en pequeñas dosis constantes o variables durante 24 horas para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios. Su efectividad se ha demostrado en varios estudios controlados y los efectos secundarios son pocos.

La tizanidina, un agonista α_2 -adrenérgico activo central, puede utilizarse solo o en combinación con el baclofeno porque el mecanismo de acción es diferente. La medicación podría aumentarse gradualmente, empezando con 2 mg por la noche. Los efectos secundarios son similares a los del baclofeno. Sin embargo, un estudio prospectivo ciego en pacientes con EM mostró que aliviaba la espasticidad sin afectar a la fuerza.

Las benzodiazepinas contribuyen al control de la espasticidad, aunque la sedación y la posible drogodependencia son factores limitantes.

El dantroleno sódico, un fármaco que actúa en los músculos acoplado la excitación-contracción, se utiliza en escasas ocasiones debido al riesgo de lesión hepática. Si se administra, la dosis se debe ajustar desde 25 mg diarios hasta 100 mg tres veces al día.

La 4-aminopiridina y la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) son compuestos que bloquean los canales de potasio en el axolema. Un estudio a doble ciego demostró mejoría en la fuerza motora. El riesgo de crisis comicial ha limitado el uso de estos compuestos. Se está estudiando una formulación de liberación prolongada.

La toxina botulínica tipo A también ha demostrado ser eficaz en casos seleccionados.

Temblor

Uno de los síntomas más discapacitantes y difíciles de tratar en la EM es el temblor. Los temblores apendiculares se observan, de

forma habitual, en la acción o en la intención y pueden limitar las actividades de la vida diaria. Algunas opciones no farmacéuticas son los brazaletes pesados para las muñecas y los utensilios especialmente adaptados. La mayoría de intentos para mejorar farmacológicamente el temblor fracasan. La isoniazida (800-1.200 mg por día) con piridoxina (100 mg por día) puede tener un éxito insignificante. Los antiepilépticos también se han probado con escaso éxito en el temblor. Se puede intentar la primidona (125-250 mg dos o tres veces por día). El vértigo, la somnolencia y las náuseas son los principales efectos secundarios. La carbamazepina en dosis divididas hasta 800 mg por día también se ha utilizado. La gabapentina en dosis diarias divididas hasta 3.600 mg ha demostrado algún beneficio y hay datos anecdóticos de beneficio del topiramato.

El clonazepam (0,5-2,0 mg de una a cuatro veces al día) puede ser ligeramente efectivo. Sin embargo, los efectos secundarios, incluida la ataxia, los cambios conductuales, la confusión y la depresión respiratoria, deberían tenerse en mente cuando se trata a los pacientes.

El propranolol (20-40 mg dos o tres veces al día) es otra opción. Debe tenerse precaución en pacientes con trastornos cardíacos, circulatorios o respiratorios concomitantes.

El ondansetron (4-8 mg una o dos veces al día) se ha declarado eficaz en estudios de casos de pacientes con EM. Los efectos secundarios incluyen diarrea, cefalea y aumento de las enzimas hepáticas.

La talamotomía quirúrgica o la estimulación cerebral profunda pueden utilizarse en pacientes con enfermedad refractaria.

Fatiga

La fatiga se observa en un número elevado de pacientes (78%) e interfiere con las actividades diarias. La fatiga debería diferenciarse de la depresión, los efectos secundarios de la medicación o el agotamiento físico derivado de las alteraciones de la marcha.

La amantadina (100 mg dos veces al día) tiene relativamente pocos efectos secundarios y es bien tolerada por la mayoría de pacientes. Hay que tener precaución con los pacientes con insuficiencia renal o epilepsia. Los estudios han demostrado una tasa de eficacia del 40%.

El modafinilo es un fármaco promotor de insomnio que es química y farmacológicamente distinto de los estimulantes del SNC, aunque el mecanismo preciso de acción es desconocido. El modafinilo se aprobó recientemente para su utilización en la narcolepsia. Existen estudios abiertos que muestran que el modafinilo es eficaz para la fatiga en pacientes con EM. Un estudio cruzado a ciego simple sugirió una mejoría, aunque no se observó ningún beneficio en un estudio a doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos. La dosis oral se inicia con 200 mg por la mañana y puede aumentarse a 400 mg.

Algunos pacientes también pueden responder al metilfenidato (10-60 mg/día divididos en dos a tres dosis) pero se debe actuar con precaución con este fármaco.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, especialmente los que tienen propiedades activadoras, además de tratar los síntomas depresivos asociados a la EM, se han utilizado para tratar la fatiga. La fluoxetina (10-20 mg una o dos veces al día) tiene un perfil de efectos secundarios que incluyen náuseas, cefalea, efectos extrapiramidales, hipotensión y manía. El bupropión, un nuevo anti-depresivo, también puede mejorar la fatiga a veces, incluso si no hay una depresión manifiesta. El fármaco debe evitarse en pacientes con antecedentes de epilepsia.

Disfunción vesical

La disfunción vesical sintomática puede identificarse en algún momento del curso de la EM en el 50-80% de los pacientes. La gravedad de los síntomas vesicales no está relacionada con la duración de la enfermedad, pero con frecuencia es paralela a la gravedad de otros síntomas medulares. La diferenciación entre espasticidad vesical e hipotonía es importante antes del inicio del tratamiento debido a las diferentes medicaciones que se emplean para cada trastorno. Las alteraciones frecuentes, como las infecciones del tracto urinario, el cáncer de próstata y de vejiga y la hiperplasia benigna de próstata pueden imitar los síntomas de disfunción neurológica y deben excluirse.

Los pasos iniciales en el tratamiento de la disfunción vesical incluyen el control de líquidos, la micción programada y los dispositivos en la cabecera del enfermo.

Con frecuencia se usan anticolinérgicos en pacientes con hiperreflexia vesical sin obstrucción de salida. La oxibudina se usa como fármaco de primera línea porque se encuentra genéricamente a un coste relativamente bajo y se ha usado muy extensamente. La dosis oscila de 2,5 a 5,0 mg una a tres veces al día. Actualmente está disponible una formulación de liberación sostenida. Deben observarse las precauciones generales y el perfil de efectos secundarios de los anticolinérgicos. Las medicaciones más nuevas con una acción similar incluyen la tolterodina, el trospium, la darifenacina y la solifenacina.

La imipramina, un antidepresivo tricíclico (50-300 mg en dosis diarias divididas) también es útil, especialmente con la enuresis. Los efectos secundarios son similares a los de los anticolinérgicos. Esta medicación tiene el doble efecto del tratamiento concomitante de la depresión.

La desmopresina también es eficaz en la vejiga hiperreflexia sin obstrucción de salida, especialmente cuando se toma al acostarse. Se sugieren dosis de 20-40 (jg diarios. Los efectos adversos incluyen náuseas, enrojecimiento y cefalea.

La hiperreflexia del detrusor con obstrucción de salida puede responder a las maniobras de Credé, las medicaciones antiespásticas o los anticolinérgicos en combinación con fármacos bloqueantes α -adrenérgicos como la terazosina hidrocloreto. La dosis de mantenimiento es de 2-10 mg diarios. Los efectos adversos incluyen taquicardia, vértigo, síncope, cefalea y astenia.

La arreflexia del detrusor puede responder a las maniobras de Credé, los fármacos bloqueantes α -adrenérgicos o el cloruro de betanecol. La dosis normal es de 10-50 mg tres o cuatro veces al día con un perfil de efectos secundarios que incluye diarrea, lagrimeo excesivo y enrojecimiento de la piel. Esta medicación se encuentra contraindicada también en muchas afecciones médicas frecuentes.

El sondaje intermitente, con frecuencia realizado por el mismo paciente, puede ser muy útil en individuos con vaciado vesical inadecuado. Ocasionalmente se puede precisar un sondaje permanente crónico, a pesar de sus riesgos potenciales. La metaplasia escamosa de vejiga fue significativamente superior en pacientes que habían sido cateterizados durante más de 10 años (80%), en comparación con los cateterizados durante menos de 10 años (42%) y aquellos sin catéter (20%). La corrección quirúrgica, como el aumento de la capacidad de la vejiga con un asa exteriorizada de intestino, es otra alternativa en pacientes apropiados cuando han fallado otras medidas.

Depresión

Las tasas de prevalencia de depresión en pacientes con EM oscilan en un 14-57% comparado con el 1,3-3,7% en la población general.

La prevalencia de depresión a lo largo de la vida en un grupo de pacientes con trastornos médicos crónicos fue del 12,9%. La naturaleza de una enfermedad neurológica debilitante crónica contribuye a los síntomas depresivos y a los problemas de afrontamiento. Los pacientes que toman múltiples fármacos son propensos a la depresión y el perfil de efectos secundarios de la medicación interferirán (3 incluye la depresión.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son la medicación de elección para los síntomas depresivos en pacientes con EM. Además de la fluoxetina, cualquiera de las otras medicaciones de esta clase puede utilizarse.

La amitriptilina (25-100 mg diarios) u otro antidepresivo tricíclico a dosis equivalente es una elección de segunda línea debido a los efectos secundarios anticolinérgicos. Sin embargo, las propiedades anticolinérgicas pueden ser útiles en pacientes con síntomas de espasticidad vesical o dolor crónico, evitando así la polimedicación.

Disfunción sexual

Los estudios sugieren que el 45-74% de las mujeres con EM tienen disfunción sexual. Estos síntomas se han asociado con depresión, disfunción intestinal, fatiga, espasticidad y debilidad del suelo pélvico. No se ha encontrado relación entre la duración y el tipo de enfermedad, las exacerbaciones recientes o las puntuaciones de discapacidad. La disfunción eréctil en hombres es frecuente, especialmente en pacientes con afectación de la médula espinal. Los efectos adversos de la medicación o los problemas psicológicos también se pueden asociar a una disfunción sexual.

El sildenafil y medicaciones similares han sustituido a los abordajes tradicionales para la disfunción eréctil en hombres, que incluían la papaverina intracavernosa, la prostaglandina E. la fentolamina, los mecanismos de vacío y las prótesis penéales. Dosis de 25-100 mg 1 hora antes de la relación sexual se pueden utilizar con mínimos efectos secundarios, que incluyen cefalea, enrojecimiento, dispepsia y dolor musculoesquelético. Los estudios sugieren precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Deterioro cognitivo

Los problemas con la cognición se están reconociendo como un importante déficit que afecta a los pacientes con EM. Algunos estudios han encontrado una relación entre la demencia y la carga lesional en la RM, así como con la atrofia del cuerpo calloso. En un estudio de pacientes con EM progresiva a los que se realizó una RM y una batería de pruebas neuropsicológicas, los que estaban afectados de acuerdo con la batería de pruebas neuropsicológicas tenían significativamente más lesiones cerebrales que los que se consideraban no afectados. El tratamiento de los déficits cognitivos consiste en estrategias de apoyo, mejora de las estrategias de afrontamiento y tratamiento de la depresión.

Síntomas paroxísticos

Los síntomas paroxísticos en la EM consisten en episodios breves, la mayoría estereotipados, que ocurren con frecuencia y que habitualmente son desencadenados por movimientos o estímulos sensitivos. Probablemente, están originados por una transmisión efáptica de impulsos nerviosos a localizaciones de actividad previa de la enfermedad. Estos síntomas incluyen (aunque no están limitados a éstos) neuralgia del trigémino, dolor, parestesias, debilidad, crisis tónicas, disartria y ataxia, prurito, diplopia, acinesia y distonía y espasmo hemifacial.

Se han usado antiepilépticos a dosis habituales o inferiores con cierto beneficio. Las benzodiazepinas también son eficaces en algunos pacientes.

El baclofeno, la acetazolamida, el ibuprofeno y la bromocriptina son potencialmente beneficiosos en estos síntomas paroxísticos en algunos pacientes.

Estrategias de tratamiento

Para algunos pacientes, la EM es una enfermedad con uno o dos episodios neurológicos agudos sin nuevas evidencias de actividad de la enfermedad. En otros es una enfermedad crónica, con brotes o progresiva, con un curso clínico impredecible que generalmente abarca 10-20 años, durante los cuales va acumulando discapacidades neurológicas. El tratamiento de la EM, así como de otras enfermedades, en realidad se ha basado en estudios clínicos prospectivos controlados. La mayoría de estos estudios se han diseñado para establecer la eficacia pero no el seguimiento de los pacientes más allá de 2 o 3 años, por tanto solamente aportan datos de los resultados del tratamiento a largo plazo. Los ensayos controlados con placebo a largo plazo no son éticamente posibles una vez establecida la eficacia. Los pacientes en la práctica clínica pueden diferir notablemente de los que se han tratado en ensayos clínicos, aunque deben tomarse decisiones terapéuticas y estos ensayos proporcionan las mejores pruebas. La Tabla 58.10 resume el paradigma de tratamiento utilizado en las instituciones de los autores.

Tratamiento de brotes agudos

Los brotes agudos generalmente se tratan con corticoesteroides. Las indicaciones para el tratamiento de una recaída incluyen síntomas discapacitantes funcionalmente con pruebas objetivas de afectación neurológica. Por tanto, los brotes sensitivos leves normalmente no se

tratan. En el pasado, se utilizaban principalmente la hormona adrenocorticotropa y la prednisona oral. Más recientemente, el tratamiento con cursos cortos de metilprednisolona intravenosa (500-1.000 mg diarios durante 3-7 días) con o sin pauta descendente de prednisona se usa con frecuencia. Un estudio terapéutico aleatorizado en 1993 en NO demostró que era más probable que los pacientes tratados con prednisona oral sola sufrieran episodios recurrentes de NO comparados con los tratados con metilprednisolona intravenosa seguida por prednisona oral. Además, la EM definida se desarrolló en el 7,5% del grupo de metilprednisolona intravenosa, el 14,7% del grupo de prednisona oral y el 16,7% del grupo placebo en un periodo de 2 años. Los datos a 5 años del mismo estudio mostraron que la EMCD se desarrolló en el 16% de los pacientes sin lesiones en la RM basal y en el 51% en los pacientes con tres o más lesiones en la RM basal. El desarrollo de discapacidad, incluso cuando se había realizado el diagnóstico de EM, fue muy infrecuente, y volvió a hacerse evidente la necesidad de periodos de seguimiento de décadas y la naturaleza benigna ocasional de la EM cuando se presenta con NO. Estos datos apoyan la utilización de dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa para los episodios agudos de la EM. Las dosis elevadas de metilprednisolona intravenosa parecen estar acompañadas de relativamente pocos efectos secundarios en la mayoría de pacientes, aunque pueden producirse cambios psiquiátricos, propensión a infecciones, molestias gastrointestinales y una mayor incidencia de fracturas. Basal y anualmente se recomienda una densitometría ósea a los pacientes que han recibido dosis repetidas de tratamiento corticoesteroides. Las reacciones anafilácticas y las arritmias son infrecuentes, pero no imposibles. Los mecanismos inmunitarios de las dosis elevadas de corticoesteroides incluyen disminución de células CD4+, disminución en la liberación de citocinas de los linfocitos, incluidos el TNF, el interferón- γ y la disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II. Los corticoesteroides han demostrado reducir la síntesis de IgG en el SNC. La metilprednisolona intravenosa puede reducir la entrada de células en el cerebro.

TABLA 58.10 Estrategias de tratamiento de la esclerosis múltiple

| CURSO/ESTADIO DE LA ENFERMEDAD | OPCIONES DE TRATAMIENTO | EVIDENCIA |
|--|--|--|
| Monosintomática (p. ej., neuritis óptica) (episodio agudo) | Metilprednisolona i.v., 1.000 mg durante 5 días, sin disminución por vía oral | Evidencia clase I |
| Remitente-recurrente, sin actividad de la enfermedad durante varios años y/o sin actividad en la RM | Corticoesteroides i.v. si se presenta un episodio agudo | Evidencia clase I |
| Remitente-recurrente, actividad de la enfermedad presente en la actualidad y/o actividad en la RM | Corticoesteroides i.v. en los episodios agudos, más para la prevención: 1) interferón [3-1 -30 pg i.m. semanalmente, o 2) interferón (3-1 b, 1 mi s.c. 250 pg s.c. a días alternos, o 3) interferón [S-1 a, 22 o 44 (jg s.c. tres veces a la semana, o 4) glatiramer acetato, 20 jg s.c. diarios | Evidencia clase I para interferón (3-1 a s.c. e i.m., interferón [i-1 b y acetato de glatirámero. Los 4 están aprobados por la FDA |
| Remitente-recurrente, enfermedad activa mientras se encuentra en tratamiento con interferón o acetato de glatirámero o intolerancia a alguno de los fármacos | Cambio a natalizumab | Evidencia clase I |
| Remitente-recurrente, incapacidad acumulada (pacientes que no responden a interferón/acetato de glatirámero) | Cambio a natalizumab o mltioxantrona | Evidencia clase I para mltioxantrona, sin estudios con natalizumab en esta población |
| Incapacidad rápidamente progresiva | Cambio o adición de mitoxantrona | Evidencia clase I y II |
| Secundariamente progresiva | Mltioxantrona | |
| Primariamente progresiva | Terapia no establecida | |

Otros dos estudios se han centrado en la utilización de corticosteroides orales. Un estudio a doble ciego, controlado con placebo utilizando metilprednisolona oral para brotes agudos en 51 pacientes seguidos durante 8 semanas mostró un beneficio estadísticamente significativo de los corticosteroides orales. Los pacientes recibieron un total de 3.676 mg de metilprednisolona oral durante 15 días sin efectos secundarios graves. Un segundo estudio aleatorizado de 80 pacientes evaluó la metilprednisolona oral comparada con la intravenosa en recaídas agudas. Los resultados no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento. Los problemas de diseño de estos estudios incluyen demasiado tiempo antes de empezar los corticosteroides.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

La primera medicación aprobada por la FDA para su utilización en la EM fue el interferón (3-lb recombinante, que había demostrado en 1993 en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 372 pacientes, disminuir la frecuencia de brotes en un 34% tras 2 años, en pacientes remitentes-recidivantes que recibieron 8 mUI a días alternos. En pacientes tratados, la carga de lesión en la secuencia T2 de la RM aumentó solamente el 3,6% a los 5 años, comparado con el 30,2% en el grupo placebo. No hubo cambios significativos en la progresión de la enfermedad durante 5 años. El interferón (3-lb se administra a días alternos mediante una autoinyección subcutánea. Los efectos secundarios incluyen síntomas similares a la gripe (que generalmente disminuyen a lo largo de las semanas o meses), depresión y reacciones en el lugar de la inyección. Se observaron elevación de enzimas hepáticas, leucopenia y anemia; la monitorización sanguínea es recomendable cada 3 meses. También el 34% de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes que pueden disminuir la eficacia clínica del fármaco. El mecanismo de acción del interferón β es actualmente desconocido, pero pueden relacionarse con efectos antiproliferativos, cambios de citocinas, efectos en la BHE y alteraciones de los subgrupos de linfocitos T.

Un segundo estudio doble ciego controlado con placebo en 301 pacientes con enfermedad remitente-recidivante investigó la eficacia de inyecciones semanales intramusculares de 6 millones de U (30 pg) de interferón (3-la, un interferón (3 recombinante glucosilado (Jacobs et al, 1996). Durante 2 años, la tasa de exacerbación anual disminuyó un 29%. Tras 2 años los datos de la RM revelaron un volumen de lesión de 122,4 mm³ (media) en el grupo placebo comparado con 74,1 (media) en el grupo de interferón P-la. El número de lesiones captantes en la RM a los 2 años fue de 1,65 (media) en el grupo placebo y de 0,80 (media) en el grupo de interferón p-la. La proporción de pacientes con progresión al final de las 104 semanas del estudio fue del 34,9% en el grupo placebo y del 21,9% en el grupo de interferón P-la, lo que representa una disminución del 37%. Los efectos adversos incluyeron síntomas leves similares a la gripe y anemia leve. No aparecieron reacciones cutáneas. Es necesaria la monitorización de laboratorio. También el 22% de los pacientes en tratamiento desarrollaron anticuerpos neutralizantes, pero estudios posteriores sugieren que el porcentaje que desarrolla anticuerpos es mucho menor.

En Europa y Canadá (PRISMS Study Group, 1998) se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de interferón P-la a dosis más altas. Se incluyó a 560 pacientes con enfermedad remitente-recurrente y se administró interferón p-a subcutáneo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo. 22 [lg, o 44 pg de interferón P-la tres veces a la semana durante 2 años. Hubo una disminución del 27% en la tasa de brotes en el grupo que recibió

66 (jg por semana y una disminución del 33% en el grupo que recibió 132 pg por semana. La carga lesional por RM mostró una disminución del 1,2% en el grupo que recibió 66 pg por semana, una disminución del 3,8% en el grupo que recibió 132 pg por semana, y un aumento del 10,9% en el grupo que recibió placebo. El perfil de efectos secundarios fue similar al de los otros interferones. Obsérvese que el 23,8% del grupo que recibió 66 pg por semana y el 12,5% del grupo que recibió 132 pg por semana fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basados en estos datos y en un estudio de comparación reciente de interferón p-1 a intramuscular semanal frente a una dosis subcutánea de 44 pg tres veces por semana (Panitch et al, 2002), esta última fue aprobada por la FDA en marzo de 2002.

Ambos, el estudio EVIDENCE y el estudio en Europa comparando altas y bajas dosis de interferón (INCOMIN), eran estudios a corto plazo y no contestan la importante pregunta de cuál de estos fármacos, si existe alguno, suprime verdaderamente el desarrollo a largo plazo de la discapacidad. Parece que existe una relación entre la dosis y la respuesta detectable en la utilización de los P-interferones.

El acetato de glatirámero (antes conocido como copolímero 1) es un polipéptido sintético administrado en inyección subcutánea diaria. En un gran estudio doble ciego en EM remitente-recurrente que incluyó a 251 pacientes aleatorizados (Johnson et al, 1995), los pacientes que recibieron acetato de glatirámero presentaron una disminución del 29% en la tasa de recaídas a los 2 años. Los datos de la extensión muestran que a las 140 semanas, el 41% de los pacientes que recibieron placebo vieron empeorar su discapacidad con un valor mayor o igual a 1,5 de la escala EDSS, mientras que solamente el 21,6% de los pacientes tratados con acetato de glatirámero mostró empeoramiento (Johnson et al, 1998). Los efectos secundarios incluyeron reacciones locales en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas transitorias postinyección que incluyeron dolor torácico, enrojecimiento, disnea, palpitaciones y ansiedad. No es necesaria la monitorización de laboratorio. No se detectaron en el estudio anticuerpos neutralizantes. El mecanismo por el cual el copolímero 1 puede actuar en humanos es desconocido, pero puede relacionarse con la interferencia con la presentación de antígeno y la inducción de células reguladoras (Th2) que circulan hacia el SNC e inducen supresión circunstancial de respuestas inmunitarias.

El último fármaco aprobado para las formas recidivantes de EM es el natalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula de adhesión $\alpha 4$ -integrina. El bloqueo de esta molécula debería inhibir la circulación de linfocitos de la sangre al SNC. En un ensayo clínico controlado con placebo, el natalizumab redujo la tasa de recaídas un 68% y la progresión de la discapacidad un 42% en 2 años (Polman et al, 2006). Las medidas de la RM se afectaron de forma similar. En un segundo estudio, se observaron mejoras significativas en los resultados clínicos y de la RM cuando los sujetos que habían tenido una exacerbación durante el tratamiento con interferón p-lb una vez por semana se trataron conjuntamente con natalizumab (estudio de adición), en comparación con los que recibieron placebo adicional (Rudick et al, 2006). Durante los estudios, el perfil de seguridad fue bastante bueno; sin embargo, durante la fase de extensión se produjeron dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en sujetos tratados con natalizumab e interferón (Kleinschmidt-DeMasters y Tyler, 2005; Langer-Gould et al, 2005). Se produjo un tercer caso de LMP en un sujeto que había recibido natalizumab en un estudio de enfermedad de Crohn. Esto llevó a la retirada del natalizumab del mercado hasta julio de 2006, cuando se reintrodujo con un programa de control del riesgo elaborado para intentar y determinar mejor los riesgos de este fármaco y monitorizar su uso.

Por el momento, el natalizumab se recomienda en individuos con EM recidivante en quienes fármacos como el interferón o el acetato de glatirámico han fallado o no se han tolerado.

La controversia que ha despertado la introducción de las cuatro medicaciones aprobadas para la EM remitente-recurrente es notable. El análisis y la comparación de estos estudios ha sido difícil debido a que cada uno utiliza medidas estadísticas, clínicas, de laboratorio y de RM ligeramente diferentes. No puede realizarse una comparación directa debido a que en cada uno de los estudios fundamentales, el fármaco se probó solamente frente a placebo. La cuestión de los anticuerpos neutralizantes es otro punto de controversia. El consenso actual en Estados Unidos no recomienda las pruebas de detección sistemáticas de anticuerpos neutralizantes ni el cambio entre interferones si los niveles de anticuerpos neutralizantes están en un límite elevado.

La disponibilidad de fármacos modificadores de la enfermedad hace que la EM sea una de las enfermedades neurológicas más excepcionales. Aunque estas terapias son sólo parcialmente efectivas, aportan un beneficio considerable. En un futuro próximo se espera un progreso sustancial en la mejoría de los regímenes actuales. Como norma general, todos los pacientes con formas de EM remitente-recurrente deben recibir uno de los fármacos inmunomoduladores indefinidamente.

Tratamiento de la enfermedad progresiva

En el pasado, se publicaron varios ensayos clínicos de EM progresiva crónica. Por desgracia, se realizaron antes de la publicación de las definiciones de la evolución de la enfermedad enumeradas en este capítulo. Por tanto, tendieron a incluir una mezcla de tipos de pacientes, que potencialmente podía ocultar el efecto beneficioso de un tratamiento en un tipo de enfermedad concreto. Esto es lo más importante al considerar ensayos que mezclan pacientes progresivos primarios y secundarios, porque estos últimos son más susceptibles de tratamiento que los primeros. Además, algunos pacientes con EM RR con progresión gradual podrían haberse incluido en estos ensayos. Además, muchos de estos ensayos se realizaron en un momento en que los diseños de los ensayos clínicos en la EM eran menos sofisticados que los usados más recientemente (la mejora en el diseño de los ensayos es un proceso iterativo, ya que los investigadores aprenden de errores previos) y, por tanto, pueden haber perdido un potencial efecto terapéutico.

La mayoría de ensayos clínicos en la EM progresiva han utilizado fármacos antineoplásicos (citostáticos). Todos tienen la desventaja de producir una inmunosupresión generalizada y una toxicidad sistémica potencial considerable. Además, los efectos tóxicos y residuales a largo plazo de estos fármacos tienden a limitar o excluir dosis crónicas o repetitivas, lo que limita aún más su utilidad.

El ensayo más satisfactorio en pacientes progresivos se realizó en Europa con el quimioterápico mitoxantrona, que reducía la progresión de la discapacidad y causaba un descenso considerable de la tasa de recaídas en pacientes con EM RR, PR y SP, en un período de 2 años (Hartung et al, 2002). También se demostró una mejoría en las medidas de RM de la enfermedad. A los 3 años, aún se observó un beneficio apreciable, aunque la posología se había interrumpido a los 2 años. El perfil de toxicidad fue aceptable, pero el fármaco tiene una toxicidad cardíaca relacionada con la dosis que limita la dosis de por vida a 140 mg/m². Otros efectos secundarios incluyen náuseas, alopecia y neutropenia. Se han descrito leucemias secundarias, aunque muy infrecuentemente. Los estudios actuales buscan formas para minimizar la dosis total de mitoxantrona

usándolo como fármaco de inducción, seguido de otros fármacos más adecuados para la administración a largo plazo.

Se han realizado varios estudios del tratamiento con ciclofosfamida para la EM progresiva; algunos sugieren un beneficio y otros no. La comparación entre ensayos siempre es peligrosa y se han usado varios protocolos de inducción, algunos con la adición de corticosteroides y plasmaféresis. El Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study 1991 aporta las pruebas más convincentes de una ausencia de eficacia. No obstante, numerosos casos anecdóticos de resultados satisfactorios han llevado a su uso en casos desesperados.

La azatioprina se ha estudiado en varios ensayos clínicos y se ha demostrado un efecto moderado en los brotes, pero ningún efecto convincente sobre la enfermedad progresiva. La toxicidad sistémica es una consideración importante de este fármaco, aunque menos que con la ciclofosfamida.

El metotrexato se ha usado en otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide). Se realizó un estudio de pacientes con EM progresiva con un régimen posológico similar al usado en la artritis reumatoide (7,5 mg/semana por vía oral). Este estudio doble ciego controlado con placebo reveló un efecto beneficioso modesto del metotrexato sobre una escala compuesta de función de la extremidad superior, pero ningún efecto sobre la deambulación. La toxicidad fue mínima. El metotrexato no se usa habitualmente en la EM.

La cladribina es un antineoplásico aprobado para el tratamiento de la tricoleucemia. Los estudios piloto sugirieron un beneficio en pacientes con EM RR y progresiva. Un gran ensayo multicéntrico en pacientes con EM primaria progresiva y secundaria progresiva no demostró ningún beneficio clínico al cabo de 1 año, pero mostró una reducción acusada en las lesiones de RM realizadas con gadolinio. Más recientemente se han puesto en marcha estudios con una forma oral de cladribina.

No se ha demostrado que la administración crónica de corticosteroides en la EM sea eficaz y además tiene una morbilidad potencial considerable. Algunos han optado por el uso periódico de pulsos de esteroides en la enfermedad secundariamente progresiva. Un abordaje implicó el tratamiento de pacientes con EM progresiva con 500 mg i.v. de prednisona cada 2 meses durante 2 años. No se encontró ningún efecto claro con este método terapéutico. En otro estudio se utilizaron pulsos de 1 g/día de metilprednisolona de 5 días cada 4 meses durante 3 años y luego cada 6 meses durante 2 años en pacientes con EM RR. En comparación con los pacientes tratados con metilprednisolona i.v. sólo para las exacerbaciones agudas, el grupo tratado con mayor frecuencia tuvo menos atrofia cerebral, menos agujeros negros en la RM y menos discapacidad medida por la EDSS. No se observó ningún efecto del tratamiento sobre la recaída anual o la carga de lesiones T2. Se desconoce si este método beneficiaría a los pacientes en progresión.

La IgIV, estudiada en un gran ensayo europeo de EM SP, no demostró ningún efecto beneficioso en ningún criterio de valoración clínico y mostró un escaso efecto en las medidas de RM (Hornes et al, 2004).

Hay varios informes anecdóticos sobre el uso de trasplante de médula ósea/células madre en la EM, pero sin datos controlados. La ausencia de ensayos controlados, los estudios de casos únicos e incluso casos múltiples, con un registro internacional, es improbable que produzca datos convincentes. El procedimiento con frecuencia produce una grave morbilidad y, por tanto, una mortalidad más preocupante en pacientes con EM.

El interferón β se ha usado en dos estudios de EM SP. El primero era un ensayo controlado multicéntrico europeo de interfe-

rón β -b en 718 pacientes con EM SP tratados con interferón (3-Ib, 8 mUI por vía subcutánea cada 2 días, o placebo. El estudio se planificó para 3 años, pero se suspendió después del análisis provisional, cuando todos los pacientes habían completado 2 años, por la eficacia demostrada (Kappos et al, 1998). El análisis de este estudio revela que los pacientes tratados con interferón p- Ib tuvieron retrasos significativos en la progresión de la discapacidad. De promedio, este retraso fue de 9 a 12 meses. De forma similar, los pacientes tratados con interferón P-Ib tuvieron un retraso en el tiempo hasta quedar postrados en una silla de ruedas de unos 9 meses, en comparación con los pacientes con placebo. Se observaron resultados similares en la reducción de la tasa de brotes, el análisis de RM, las hospitalizaciones y el uso de corticosteroides.

En un segundo estudio de interferón P-Ib realizado en Norteamérica, los pacientes con EM SP se trataron con placebo, interferón P-Ib (8 mUI cada 2 días) o interferón p-Ib (5 mUI/m² cada 2 días; este grupo tuvo una dosis promedio de 9,6 mUI). A diferencia del estudio europeo, en este estudio no se encontró ningún efecto en el objetivo primario de la reducción del tiempo hasta el empeoramiento de la discapacidad (Kappos et al, 2004). Otros criterios de valoración, como la reducción en la tasa de brotes, la actividad y la carga de lesión en la RM estuvieron a favor de los grupos tratados. El análisis posterior de estos dos estudios sugirió que la acusada diferencia en sus resultados podría relacionarse en parte con las diferencias en el grado de actividad de la EM entre los grupos. Aunque los criterios de inclusión fueron muy similares, los grupos reales se diferenciaron en bastantes formas (Kappos et al, 2004). Esto subraya la dificultad de intentar comparar los resultados entre estudios, incluso los que intentan evaluar el mismo problema con el mismo tipo de sujeto.

Otro estudio de Europa/Canadá (King et al, 2001) con dosis altas de interferón p-la no consiguió el objetivo primario (tiempo hasta el empeoramiento confirmado por la EDSS). Otros criterios de valoración, como la tasa de recaídas y las medidas de la RM, fueron favorables.

Otro estudio con interferón P-la en dosis de 60 (jg por semana (dos veces la dosis de este fármaco en EM RR) consiguió el objetivo primario de un beneficio significativo medido por MSCF (Cohén et al, 2002). También se observó una mejora en la tasa de recaídas y las medidas de RM. Sin embargo, no se observó ningún beneficio en el tiempo hasta la discapacidad medido por la EDSS; por tanto, este fármaco no recibió la aprobación reguladora para tratar la EM SP.

En resumen, hay dos tratamientos razonablemente satisfactorios para la EM SP: la mitoxantrona y quizás el interferón p. No existen tratamientos para la EM PP. Se han hecho pocas pruebas sobre la EM PR, pero se encontraron algunos pacientes con EM PR en el estudio de mitoxantrona y, por tanto, seña adecuado usar el fármaco en la EM PR.

ca focal o multifocal. Las observaciones más precisas respecto a la EAD clínicas y anatomopatológicas se han derivado de estudios de casos en los que existía un estrecho vínculo entre la infección de virus específica o la vacuna y el síndrome. Los síndromes que aparecen tras una infección aguda de sarampión o una vacuna de la rabia se pueden considerar los característicos de esta enfermedad (Tabla 58.11).

Encefalomiелitis diseminada aguda posvacunal

La aparición de accidentes neurológicos como consecuencia de la vacuna antirrábica de Pasteur preparada de médulas espinales de conejos a los que se había inoculado el virus de la rabia se publicó poco después de la introducción del tratamiento. Se observaron complicaciones neurológicas similares como consecuencia de la vacuna de Jenner usada para la prevención de la viruela.

El interés respecto a la presencia de tejido neural en las vacunas como factor más importante a la predisposición de accidentes neurológicos ha llevado a intentar el desarrollo de vacunas que no lleven tejido de SNC en el caso de la rabia. La incidencia de encefalomiелitis asociada con las vacunas originales de la rabia de Pasteur preparadas en cerebro de conejo se ha estimado en 1 por 3.000-35.000 vacunaciones. Una tasa de incidencia de 1 por cada 25.000 vacunas ocurre con la vacuna de la rabia con embriones de pato, una preparación que contiene una mínima cantidad de tejido neural; muchas de las complicaciones con esta vacuna afectan al SNP. La introducción de vacunas de células diploides humanas no neurales ha eliminado prácticamente las complicaciones neurológicas de las vacunaciones de la rabia.

TABLA 58.11

Encefalomiелitis diseminada aguda y trastornos relacionados

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

Trastorno desmielinizante inflamatorio posvacunal o parainfeccioso unifásico del sistema nervioso central

LEUCOENCEFALITIS HEMORRÁGICA AGUDA

Forma hiperaguda de encefalomiелitis diseminada aguda, que habitualmente se presenta después de infecciones respiratorias de las vías altas, con patología más destructiva de tejidos

FORMAS LOCALIZADAS DE TRASTORNOS DESMIELINIZANTES INFLAMATORIOS AGUDOS MONOFÁSICOS QUE PUEDEN PRESENTARSE TRAS UNA ENFERMEDAD VÍRICA O VACUNACIÓN

Mielitis transversa
Neuritis óptica
Cerebelitis
Encefalitis del tronco cerebral

FORMAS CRÓNICAS O RECURRENTES DE ENCEFALOMIELITIS PARAINFECCIOSA O POSVACUNAL

¿Relación con la esclerosis múltiple?

TRASTORNOS DESMIELINIZANTES INFLAMATORIOS COMBINADOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO

Posvacunales: ¿rabia, gripe?
Postinfecciosos: sarampión

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

Historia

La EAD es un síndrome desmielinizante monofásico que aparece con frecuencia en asociación con una inmunización o vacuna (encefalomiелitis posvacunal) o con infecciones víricas sistémicas (encefalomiелitis parainfecciosa). Este trastorno casi siempre es monofásico. Se han descrito casos recurrentes, aunque no está clara su naturaleza y la distinción de la EM. La anatomía patológica característica consiste en inflamación perivascular, edema y desmielinización en el SNC, y clínicamente se distingue por un rápido desarrollo de disfunción neurológica

Las publicaciones han asociado la EAD con otras vacunas, incluidas las de la tos ferina, la rabéola, la difteria y el sarampión. La asociación de la vacunación de la gripe, particularmente la vacuna de influenza de cerdo, con la EAD ha sido objeto de controversia medicolegal. De hecho, no se sabe que la EAD esté asociada actualmente con ninguna vacuna utilizada en Estados Unidos y la administración de la vacuna de la gripe para la población con EM no induce recaídas. El desarrollo de EAD tras la administración de fármacos se ha descrito con sulfonamidas y ácido paraaminosalicílico/estreptomicina. Las asociaciones antes mencionadas pueden estar apoyadas solamente por evidencias epidemiológicas sólidas o por el desarrollo de un hallazgo de laboratorio patognomónico de EAD, ninguno de los cuales existe todavía.

Encefalomiелitis aguda diseminada inducida por el sarampión

Las descripciones de trastornos cerebrales y cerebelosos tras el sarampión aparecieron en la mitad final del siglo XIX. En 1928, Ford resumió más de 100 casos y delineó subgrupos de casos que incluían los que tenían características cerebrales difusas, hallazgos cerebrales focales o multifocales, disfunción cerebelosa y alteraciones de la médula espinal. La experiencia global sugiere que las secuelas neurológicas complican en 1 de 400 a 1 de 1.000 casos de infección de sarampión y que los pacientes no desarrollan lesión nerviosa periférica ni se dan recaídas. La introducción de la vacuna del sarampión ha reducido considerablemente la incidencia de sarampión y sus complicaciones neurológicas, pero la enfermedad continúa apareciendo en grandes epidemias en áreas geográficas específicas con poblaciones de alto riesgo.

Encefalomiелitis aguda diseminada idiopática

Los casos de encefalomiелitis aguda que aparecen durante el transcurso de viriasis inespecíficas son difíciles de diagnosticar con certeza y de distinguir de episodios de EM. Los casos más característicos serían los que ocurren en niños en una edad demasiado temprana para solaparse con la EM. Las manifestaciones más características de la EAD incluyen NO bilateral simultánea, pérdida de consciencia, meningismo, pérdida de reflejos osteotendinosos y reflejos cutaneoabdominales conservados en presencia de reflejo de Babinski, temperatura corporal central superior a 37,8 °C y dolores de extremidades de aparición brusca graves. La recuperación de la EAD puede ser más rápida comparada con la EM y generalmente es más completa. Se han hecho asociaciones tentadoras de EAD con un amplio espectro de infecciones bacterianas y víricas: rubéola, parotiditis, herpes zóster, herpes simple, influenza, virus de Epstein-Barr, virus coxsackie, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma* y *Leptospira*.

Excepto en niños, un brote inicial de EM es considerablemente más frecuente que la EAD.

La principal característica de esta alteración es el desarrollo de una disfunción neurológica focal o multifocal tras la exposición a un virus o tras recibir una vacuna. En algunos casos, aunque no en todos, se da una fase prodrómica de varios días de fiebre, malestar general y mialgias. El inicio de la alteración del SNC es con frecuencia rápido (brusco o en pocas horas) y alcanza la máxima disfunción a los pocos días. Las características iniciales incluyen encefalopatía que oscila desde somnolencia hasta coma, crisis cómicas y signos multifocales y focales que reflejan la afectación cerebral (hemiparesia), del tronco cerebral (parálisis de pares craneales) y de la médula espinal (paraparesia). Otros hallazgos publicados incluyen alteraciones del

movimiento y ataxia. Cada uno de estos hallazgos puede encontrarse de forma aislada o en varias combinaciones.

La recuperación puede empezar en unos días, con resolución completa a veces en pocos días, pero más a menudo en semanas o meses. La mortalidad varía entre el 10 y el 30%, con una recuperación completa en el 50%. El mal pronóstico se relaciona con la gravedad y la brusquedad del inicio del síndrome clínico. En los casos posteriores a la vacuna antirrábica se ha publicado una mortalidad del 18%. Con una media de seguimiento de 17 meses, el 68% de los supervivientes se habían recuperado completamente y el 32% parcialmente, la mayoría con déficits mínimos. En 3 pacientes de las series se produjo una recaída de los déficits neurológicos en el periodo de recuperación. No se ha documentado que ningún paciente haya tenido recaídas tras la recuperación completa.

La EAD asociada al virus del sarampión puede conllevar un peor pronóstico que la enfermedad asociada a vacunas. En las primeras series, la aparición de una hemiplejía aguda, que se interpretó como una oclusión vascular y semejante al síndrome de la hemiplejía aguda de la infancia, conllevó un pronóstico particularmente desfavorable con respecto a la recuperación. Las recaídas son infrecuentes.

Hallazgos de laboratorio

Las lesiones características de la EAD son inflamación perivascular y desmielinización alrededor en el SNC (Figs. 58.13 y 58.14). Se

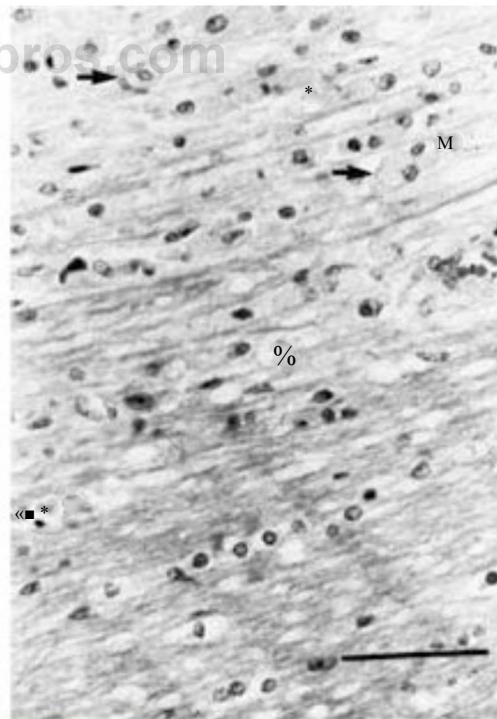


FIGURA 58.13 Lesión de encefalomiелitis diseminada aguda que muestra desmielinización e infiltración por macrófagos (*flechas*) (tinción de hematoxilina-eosina; barra = 50 pm). (Cortesía del Dr. S. Carpenter.)

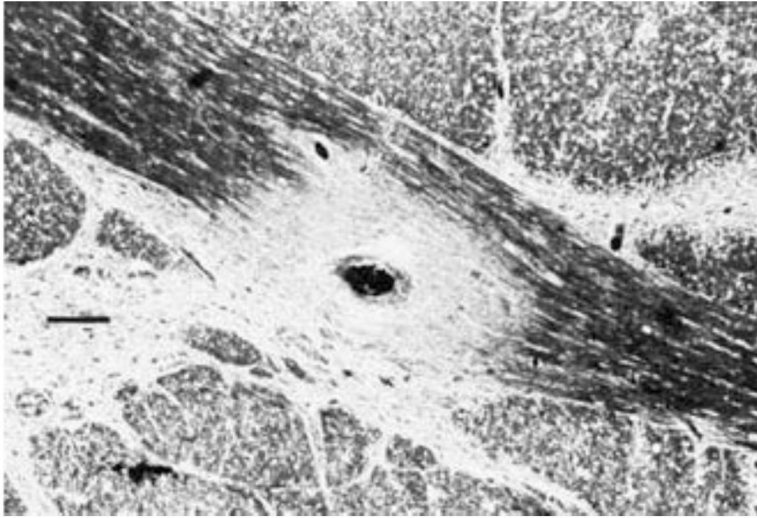


FIGURA 58.1 4 Zona perivascular de desmielinización en el tronco cerebral de un paciente con encefalomiелitis diseminada aguda (tinción de Heidenhain Woelke; barra = 100 pm).

observa a menudo necrosis de los vasos. El aspecto desmielinizante puede ser mínimo o amplio, con coalescencia de lesiones múltiples. También puede aparecer una reacción meníngea. Las publicaciones de estudios de RM, la mayoría de casos aparentemente esporádicos de EAD describen lesiones del SNC multifocales inicialmente indistinguibles de las observadas en la EM. Una característica de la EAD es que la mayoría de lesiones T2 muestran realce, lo que sugiere que eran de inicio reciente, compatibles con una enfermedad monofásica. En la EAD, tras algunas semanas las lesiones muestran como mínimo una resolución parcial sin la aparición de nuevas lesiones; esto es diferente de la EM. En algunos casos las lesiones pueden persistir. La RM en la EAD, como ocurre en la EM, es más sensible que la TC, que puede mostrar en ciertos casos algunas lesiones realzadas. La fórmula habitual del LCR es presión normal, un incremento pequeño o modesto en el recuento celular (< 100 células/pl) y un moderado aumento en las proteínas. Se hallan casos bien documentados con LCR totalmente normal. Existen casos con recuentos celulares elevados, que incluyen algunas células polimorfonucleares y valores elevados de proteínas, y reflejan un proceso de la enfermedad más necrosante. Los recuentos elevados normalmente vuelven a la normalidad en pocos días. El contenido de inmunoglobulinas en el LCR normalmente no está aumentado y los patrones de BOC se producen con menos frecuencia que en la EM.

El diagnóstico de EAD habitualmente puede hacerse con confianza ante un claro antecedente asociado firmemente con el trastorno, como la infección del sarampión o la vacunación. La aparición de un síndrome del SNC focal o multifocal agudo tras una enfermedad vírica inespecífica o una vacunación en la que los vínculos epidemiológicos con la EAD son débiles hace que exista un amplio diagnóstico diferencial, especialmente según la edad del paciente y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En este diagnóstico diferencial debería incluirse: 1) un episodio inicial de lo que sería una EM (Schwarz et al, 2001); la presencia de concentraciones elevadas de IgG en el LCR puede favorecer el diagnóstico de EM; serían necesarias RM de seguimiento, dado que la RM inicial puede ser muy similar en ambas enfermedades; la existencia de viriasis inespecífica antes del inicio del síndrome neurológico clínico no distinguiría la EM de la EAD, dado

que la incidencia de exacerbaciones de la EM aumenta siguiendo dichas infecciones; 2) vasculitis del SNC con o sin carácter sistémico (como una coagulación intravascular diseminada o la enfermedad del suero); 3) infartos cerebrales múltiples, especialmente embólicos por válvulas cardíacas infectadas, y 4) meningitis crónica o enfermedad granulomatosa (sarcoidosis). Si la principal característica clínica es unifocal, se han de descartar encefalitis, absceso o tumor.

Tratamiento

El tratamiento actual preferido de la EAD son dosis altas de corticosteroides, aunque no existen estudios clínicos controlados. Los inmunosupresores como la ciclofosfamida se han utilizado en casos refractarios, así como la plasmáferesis. Faltan datos sobre las otras inmunoterapias descritas en la sección de la EM.

OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Leucoencefalitis hemorrágica aguda

La leucoencefalitis hemorrágica aguda es una entidad infrecuente que representa una forma hiperaguda de EAD, de una forma paralela a las manifestaciones hiperagudas de EAE. La historia previa más frecuente es la de una infección de vías respiratorias superiores. Dada la naturaleza inespecífica de los antecedentes y la falta de una prueba clínica de laboratorio diagnóstica específica, la incidencia exacta y el espectro clínico completo de la alteración solamente pueden ser estimadas y se basan en descripciones amplias de casos probados de autopsias. Las manifestaciones clínicas imitan la EAD, pero son más bruscas en su desarrollo y más graves. Incluyen signos focales o multifocales, convulsiones y obnubilación. Se ha descrito la recaída tras la recuperación inicial. La fiebre es frecuente. El LCR normalmente presenta un aumento de presión, proteínas, leucocitos y eritrocitos. El recuento de leucoci-

tos en sangre periférica también es mayor de lo normal. En los casos de sospecha clínica, la TC muestra un escáner inicialmente normal seguido por el desarrollo de lesiones hipodensas en la sustancia blanca en las primeras 72 horas tras los primeros síntomas. Con la mejoría, las lesiones de la TC pueden en gran parte resolverse. La RM puede ayudar a añadir información adicional a la evolución de la lesión.

El diagnóstico diferencial de este síndrome incluye entidades que se presentan como trastornos con afectación cerebral focal rápida con fiebre y obnubilación como absceso cerebral y encefalitis, particularmente causada por herpes simple, además de los síndromes considerados en la sección de la EAD.

Patología

Este trastorno representa una forma más grave y destructiva de EAD. La sustancia blanca del SNC muestra vasculitis necrosante, afecta a las vénulas y capilares y se caracteriza por acumulaciones perivasculares de células polimorfonucleares y hematíes. Las lesiones desmielinizantes perivasculares frecuentemente confluyen para formar grandes lesiones.

Tratamiento

Los corticosteroides se utilizan con frecuencia en casos sospechosos, con datos todavía no confirmados de eficacia.

Formas recurrentes o crónicas de la encefalomiелitis postinfecciosa y posvacunal

Como se ha establecido anteriormente, la característica clínica de la EAD que aparece tras una infección de sarampión o vacunación de la rabia es su curso. Las recaídas que ocurren durante la fase de recuperación bien podrían representar un bloqueo de la conducción fisiológica más que una verdadera reactivación de los mecanismos inmunomediados. Sin embargo, los casos de encefalomiелitis recurrente están descritos, especialmente en grupos de edad infantil. Los casos recurrentes en adultos, si ocurren, serían difíciles de distinguir de la EM. La existencia de casos de una encefalomiелitis crónica o recurrente se pueden considerar de forma paralela a la de los síndromes de neuritis periférica, de los cuales el síndrome de Guillain-Barré agudo no recurrente sería el paradigma, pero del cual se han publicado casos recurrentes o crónicos. Siguen sin resolver la base de estos últimos síndromes y su relación con el síndrome de Guillain-Barré clásico. Los modelos animales de encefalomiелitis (EAE) y de neuritis periférica (neuritis alérgica experimental) pueden ser inducidos ambos en la forma recurrente, si se eligen animales de una edad crítica y con un trasfondo genético específico.

Enfermedad desmielinizante combinada central y periférica

La existencia de enfermedad desmielinizante combinada central y periférica como alteración postinfecciosa o como complicación tras la administración de vacunas que no contienen tejido en el SNP o SN se ha cuestionado enérgicamente sobre la base de las pruebas epidemiológicas disponibles. Se han publicado casos de afectación combinada del SNP y SNC tras la vacunación por influenza porcina, pero algunos de estos casos han tenido un curso progresivo subagudo.

Hasta la fecha no se ha mostrado en estos casos ninguna sensibilización inmunitaria in vitro convincente a antígenos neurales o víricos. Hay publicaciones de síndromes de desmielinización combinada central y periférica que aparecen con formación de bulbos en cebolla en el SNP, lo que indica desmielinización y remielinización recurrentes. Algunos de estos pacientes, aunque no todos, tienen características clínicas indicativas de una EM. Queda por averiguar si esta desmielinización combinada representa un hallazgo casual de dos enfermedades o es una enfermedad diferente.

Formas localizadas de alteraciones desmielinizantes postinfecciosas

Mielitis transversa aguda y subaguda

La *mielitis transversa aguda y subaguda* se define como el desarrollo de una disfunción de la médula espinal aislada en horas o días en pacientes sin pruebas de una lesión compresiva. En la experiencia combinada de varias series revisando la mielitis transversa completa, el 37% de los pacientes explican una enfermedad febril previa. Los síntomas iniciales son parestesias, dolor de espalda o debilidad de piernas; el 37% de los pacientes presentan el máximo déficit en 1 día; el 45%, en 1-10 días y el 18%, en más de 10 días. Se valoró el resultado como bueno en el 42%, satisfactorio en el 38% y pobre en el 20%. El pronóstico puede ser peor en el grupo de pacientes de inicio rápido. Sólo aproximadamente el 7% de los pacientes desarrollan una EM por criterios clínicos. El hecho de que estos casos correspondan a una entidad homogénea se mantiene en el terreno de la especulación y la duda, especialmente porque las edades de los casos publicados oscilan de 4-83 años. Además es conocido que la mielitis transversa aguda aparece en un trasfondo de vasculitis sistémica, tal como en el LES y la que se asocia con la adicción a heroína. Se debe distinguir entre la mielitis transversa completa de los síndromes parciales o incompletos que con más frecuencia predicen la evolución a EM en un 50-90% de los pacientes.

Neuritis óptica

Las características clínicas de la NO se describen en la sección anterior de la EM. En la NO asociada a EM la mayor parte de los episodios clínicos son unilaterales, aunque los PEV puedan indicar afectación contralateral. La NO bilateral simultánea es infrecuente en la EM, aunque algo más frecuente en la enfermedad de Devic. La incidencia estimada del desarrollo de EM subsiguiente tras un episodio inicial de NO varía ampliamente entre las diferentes series (de menos del 20% a más del 70%). La cuestión es si algunos casos de NO aislada representan formas frustradas de EAD. En este sentido, los casos de NO tras exantemas de la infancia representarían el mejor ejemplo de NO parainfecciosa. Se han publicado casos tras sarampión, rubéola, paperas y varicela. La mayoría de pacientes tienen afectación del nervio óptico bilateral; aparecen trastornos neurológicos adicionales sólo en una pequeña parte de pacientes. La corta edad de algunos pacientes aún es más sugestiva de que estos hallazgos no corresponden a manifestaciones iniciales de una EM. El pronóstico para la recuperación de la visión es bueno en la mayoría de casos, quizá menos en los casos que siguen a una varicela.

Cerebelitis

Se han observado episodios de ataxia aislada aguda tras diversas infecciones víricas, pero con mucha mayor frecuencia en asociación