

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Fred D. Lublin y Aaron E. Miller

Fisiopatología 1596	Neuroimagen 1610
Patología 1597	Análisis del líquido cefalorraquídeo 1613
Etiología 1600	Potenciales evocados 1613
Autoinmunidad 1600	Variantes de la esclerosis múltiple 1614
Infección 1600	Neuropatía óptica recurrente 1614
Epidemiología 1600	Enfermedad de Devic (neuromielitis óptica) 1614
Edad de inicio 1600	Mielopatía lentamente progresiva 1614
Distribución por sexo 1600	Esclerosis múltiple aguda pseudotumoral 1614
Mortalidad 1601	Tratamiento y control 1615
Distribución geográfica y racial 1601	Monitorización de la actividad de la enfermedad 1615
Genética 1602	Alivio o modificación de síntomas 1616
Síntomas clínicos y hallazgos físicos 1602	Estrategias de tratamiento 1618
Trastorno cognitivo 1602	Tratamiento de brotes agudos 1618
Trastornos afectivos 1602	Tratamientos modificadores de la enfermedad 1619
Disfunción de nervios craneales 1603	Tratamiento de la enfermedad progresiva 1620
Alteración de las vías sensitivas 1604	Encefalomielitis aguda diseminada 1621
Alteración de las vías motoras 1604	Historia 1621
Alteración de las vías cerebelosas 1604	Hallazgos de laboratorio 1622
Alteración de las funciones urinaria, intestinal y sexual 1604	Tratamiento 1623
Hallazgos clínicos distintivos de esclerosis múltiple 1605	Otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central 1623
Criterios diagnósticos 1605	Leucoencefalitis hemorrágica aguda 1623
Diagnóstico diferencial 1606	Formas recurrentes o crónicas de la encefalomielitis postinfecciosa o posvacunal 1624
Evolución 1607	Enfermedad desmielinizante combinada central y periférica 1624
Pronóstico 1609	Formas localizadas de alteraciones desmielinizantes postinfecciosas 1624
Neuritis óptica 1609	
Síndromes mielopáticos 1610	
Pruebas diagnósticas 1610	

Las enfermedades que afectan la mielina del sistema nervioso central (SNC) pueden clasificarse de acuerdo con la existencia de una alteración bioquímica primaria de la mielina, o bien si es algún otro proceso el que lesiona la mielina o la célula oligodendroglial (*desmielinización*). Las enfermedades que afectan a la mielina normal incluyen los procesos autoinmunitarios, infecciosos, tóxicos y metabólicos y vasculares (Tabla 58.1). Las enfermedades que afectan a la mielina de forma primaria en su formación incluyen trastornos hereditarios graves (v. Tabla 58.1 y Capítulo 66). Las enfermedades infecciosas que afectan a la mielina (leucoencefalopatía multifocal progresiva) se exponen en el Capítulo 57B, las enfermedades tóxicas y metabólicas, en el Capítulo 60, y la enfermedad vascular (enfermedad de Binswanger) en el Capítulo 55. El presente capítulo se

concentra en la esclerosis múltiple y en otras enfermedades desmielinizantes inflamatorias de la mielina (encefalomielitis aguda diseminada [EAD]) y leucoencefalopatía hemorrágica aguda), así como otras enfermedades del SNC que son presumiblemente mediadas por la inmunidad (v. Tabla 58.1). Los trastornos paraneoplásicos se exponen en el Capítulo 56G.

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad más habitual causada por un proceso desmielinizante inflamatorio en el SNC. La EM es la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes (Newseworthy et al, 2000). Debido a que la EM tiene sólo un efecto negativo moderado sobre la longevidad, pero un potencial de discapacidad considerable durante años, las consecuencias socioeconómicas son considerables. Patológicamente, la EM se caracteriza por áreas

TABLA 58.1

Enfermedades de la mielina

AUTOINMUNITARIAS

Encefalomielitis aguda diseminada
 Leucoencefalopatía hemorrágica aguda
 Esclerosis múltiple

INFECCIOSAS

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

TÓXICAS/METABÓLICAS

Monóxido de carbono
 Deficiencia de vitamina B₁₂
 Intoxicación por mercurio (enfermedad de Minamata)
 Ambliopía por alcohol/tabaco
 Mielinólisis central pontina
 Síndrome de Marchiafava-Bignami
 Hipoxia
 Radiación

VASCULARES

Enfermedad de Binswanger

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LA MIELINA

Adrenoleucodistrofia
 Leucodistrofia metacromática
 Enfermedad de Krabbe
 Enfermedad de Alexander
 Enfermedad de Canavan-van Bogaert-Bertrand
 Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
 Fenilcetonuria

La mielina compactada forma la membrana plasmática rica en lípidos de los oligodendrocitos que proporciona aislamiento para que los impulsos eléctricos viajen a través de los axones. Los axones mielinizados propagan los impulsos nerviosos rápidamente en forma saltatoria con un alto factor de seguridad para la transmisión (de cinco a siete veces por encima del umbral). La corriente está inducida por la apertura de canales de Na⁺ dependientes del voltaje que se encuentran en los nodos de Ranvier. El flujo de Na⁺ resultante crea una corriente que entonces se desplaza hacia el siguiente nodo de Ranvier, debido a que la corriente no puede fluir externamente en los segmentos internodales mielinizados (Fig. 58.1). La abertura de canales de K⁺ detiene el flujo de corriente y conduce a la repolarización. Existen varios tipos de canales de K⁺ en el axón. Los canales de K⁺ rápidos sensibles a la 4-aminopiridina se localizan en la membrana axonal internodal y contribuyen a la repolarización de los axones desmielinizados. Los canales de K⁺ lentos se encuentran en los nodos de Ranvier e intervienen en la modulación de los estímulos repetitivos. La bomba de Na⁺-K⁺-adenosintrifosfatasa (ATPasa) restaura en la membrana del axón el equilibrio iónico siguiendo los estímulos de alta frecuencia.

La desmielinización interrumpe el flujo de corriente eliminando el aislante del flujo de corriente del axón internodal. Para segmentos cortos (uno o dos internodos), la desmielinización no es importante debido al alto factor de seguridad de la transmisión. Sin embargo, grandes segmentos de desmielinización pueden dar lugar a la interrupción del flujo de corriente, ya que la corriente debe fluir por propagación continua. La baja densidad de los canales de Na⁺ internodales, como mínimo en los primeros estadios de la desmielinización, inhibe el impulso de propagación. Si la conducción ocurre, lo hace a una velocidad muy reducida (5-10% de la normal). El período refractario de los axones desmielinizados es prolongado y las descargas repetitivas pueden ser bloqueadas cuando se encuentran con un seg-

de desmielinización multifocal con una relativa preservación de los axones, pérdida de oligodendrocitos y cicatrización astrogial. Ciertos hallazgos clínicos son característicos de la EM, pero la enfermedad tiene una evolución altamente variable y numerosas formas atípicas. Con frecuencia son necesarios estudios de investigación para confirmar el diagnóstico y excluir otras posibilidades. Los avances en la monitorización de la enfermedad y en el tratamiento prometen un enlentecimiento en la progresión de la discapacidad. Nuestro conocimiento de la naturaleza básica de la enfermedad permanece limitado y un verdadero control de la enfermedad y la reparación de la mielina dañada siguen siendo objetivos de futuro.

FISIOPATOLOGÍA

Los síntomas y signos de la EM podrían ser las manifestaciones de las lesiones patológicas observadas en el SNC, denominadas desmielinización con preservación axonal (en general). Sin embargo, estudios detallados y técnicas avanzadas de resonancia magnética indican que se produce una pérdida axonal de grado moderado en la EM en placas, incluso durante los episodios agudos. No se conocen plenamente las consecuencias clínicas de la pérdida neuronal recientemente descubierta en estructuras corticales y profundas de la sustancia gris. Una comparación de las propiedades fisiológicas de los axones mielinizados normalmente y de los axones desmielinizados aporta la comprensión sobre las bases de los síntomas y signos característicos de la EM.

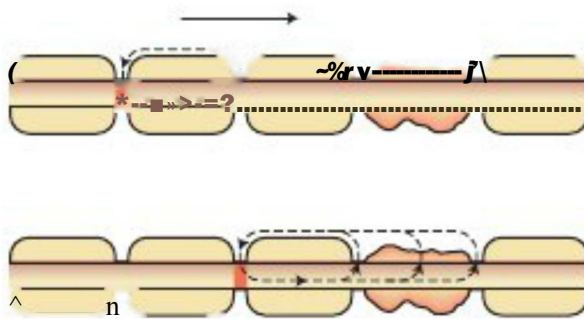


FIGURA 58.1 Diagrama esquemático de conducción de impulsos en regiones normales (*panel superior*) y desmielinizadas (*panel inferior*) de una fibra nerviosa. La *flecha sólida* indica la dirección de la conducción del impulso; el *área sombreada* indica la región ocupada por el impulso. El flujo de la corriente se encuentra indicado por las *flechas discontinuas*. En las regiones mielinizadas de forma normal (*arriba*), la elevada resistencia y la baja capacitancia dirigen a la mayoría de la corriente de acción al siguiente nodo de Ranvier. Sin embargo, en las regiones desmielinizadas (*abajo*) la corriente de acción sufre un cortocircuito a través de la vaina lesionada de la mielina o en las regiones desnudas del axón y, de este modo, se bloquea una mayor propagación de la acción potencial. (Reproducido con permiso de: Waxman, S.G. 1982, «Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis», *N Engl J Med*, vol. 306, págs. 1529-1533.)

mentó de axón en período refractario. Los déficits neurológicos persistentes o los síntomas negativos de la EM son causados por regiones en las que persiste el bloqueo de la conducción, como las regiones con grandes placas, mientras que el empeoramiento transitorio de la función refleja un descenso por debajo del umbral de seguridad para la conducción a causa de cambios fisiológicos que afectan al axón parcialmente desmielinizado (fenómeno de Uhthoff, empeoramiento con aumento de la temperatura corporal). También pueden aparecer síntomas y signos por el retraso de la conducción que produce dispersión en las sinapsis en las que el tiempo es fundamental. Además, el bloqueo de la conducción es absoluto en los axones seccionados.

La estimulación mecánica de los axones desmielinizados puede generar potenciales de acción de novo en el axón y explicar el fenómeno de Lhermitte, sensaciones de descargas eléctricas al flexionar el cuello. Se han registrado potenciales de acción espontáneos de axones desmielinizados y, si se presentan en el SNC, podrían explicar los síntomas paroxísticos positivos de la EM como la neuralgia del trigémino, mioquimias y fosfenos visuales.

Además de los cambios estructurales, debería considerarse el empeoramiento funcional de la transmisión nerviosa causada por el edema o factores liberados por células inmunocompetentes (citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión) en la placa y en las regiones alrededor de la placa que pueden ser tóxicas para las células o los axones. La rápida recuperación de la función puede estar causada por la resolución del edema, los cambios del pH, la reducción de los infiltrados celulares y la disolución de citocinas, mientras que una recuperación más lenta puede reflejar la utilización de vías axonales alternativas o un incremento de los canales de Na^+ internodales y la recuperación tardía podría reflejar una remielinización.

PATOLOGÍA

La marca patológica de la EM es la placa cerebral o espinal, que consiste en una pequeña región de desmielinización con relativa preservación de los axones, aunque los estudios espectroscópicos y patológicos sugieren que la pérdida axonal puede ser parte integrante del proceso desmielinizante.

Un examen macroscópico del cerebro en la EM revela con frecuencia grados variables de atrofia y dilatación ventricular. Las placas pueden estar visibles en la superficie de la médula espinal en la inspección. La superficie de corte del cerebro revela las placas, las cuales, cuando son activas, tienen un aspecto amarillo pálido o rosas, con algunos bordes confusos. Las placas más antiguas aparecen translúcidas con una decoloración azul-grisácea y márgenes nitidamente marcados. Estas placas con frecuencia tienen una consistencia dura o elástica. Las lesiones individuales son generalmente pequeñas (1-2 cm), pero pueden llegar a ser confluentes, generando grandes placas. Las placas se desarrollan con una distribución periventricular y se ven más frecuentemente en la sustancia blanca periventricular, tronco cerebral y médula espinal (Figs. 58.2 y 58.3), hallazgo confirmado por estudios de RM. Sin embargo, un gran número de pequeñas placas, con frecuencia detectadas solamente por microscopía, se encuentran en las regiones corticales afectando a las fibras mielinizadas intracorticales.

Uno de los hallazgos más precoces de las lesiones agudas de la EM es una ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) detectada por estudios de RM. La ruptura de la BHE parece ser un escalón inicial crítico en la patogénesis de la lesión. La BHE depende de las uniones herméticas entre las células endoteliales cerebrales. Estas uniones no se encuentran rotas, sino que más bien activarán un sistema de trans-

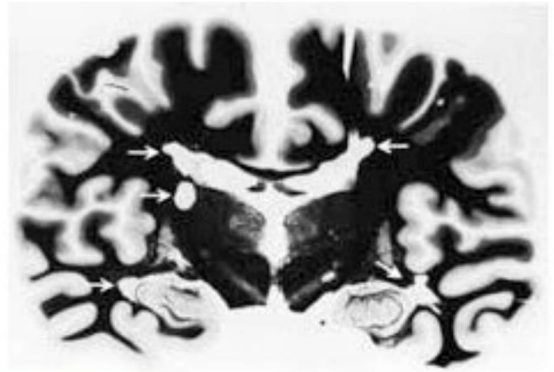


FIGURA 58.2 Sección coronal del cerebro que muestra placas extensas adyacentes a los ventrículos laterales y cuernos temporales. Se observa también una placa en la cápsula interna izquierda (flechas) (tinción de mielina de Heidenhain). (Cortesía del Dr. S. Carpenter.)

porte vesicular celular transendotelial. Este sistema puede transportar agua, proteínas, anticuerpos y citocinas (y gadolinio) hacia el cerebro.

El examen histológico de las placas activas revela infiltración perivascular de linfocitos (predominantemente linfocitos T) y macrófagos con células plasmáticas ocasionales. En la placa, la mielina está rota y da lugar a restos de mielina que se encuentran en grupos o dentro de macrófagos cargados de lípidos. Los macrófagos, más predominantemente en el centro de la placa, parecen tener un papel integral en el despojo de las láminas de mielina de los axones. Los astrocitos reactivos son importantes en las placas. Estudios inmunohistoquímicos han encontrado niveles elevados de citocinas en placas activas, indicativas de una inmunorreactividad continua.

El destino de la oligodendroglia en las lesiones de la EM es objeto de debate; la opinión consensuada es que la cantidad de oligodendroglia está reducida de forma proporcionada a la pérdida de mielina en el centro de la placa, mientras que en el borde de la placa la oligodendroglia está preservada o incluso aumentada, lo que sugiere un intento de remielinización. La remielinización se ha considerado anteriormente improbable en el SNC (como opuesto al sistema nervioso periférico [SNP]), y aun así el hallazgo de placas sombreadas (áreas de axones finamente mielinizados) apoya el concepto de remielinización central (Prineas et al, 2001) y se han hallado precursores oligodendrogiales en el cerebro adulto. La remielinización puede involucrar bien a los oligodendrocitos que anteriormente produjeron mielina o bien a la maduración de células progenitoras. Esta remielinización puede explicar los hallazgos clínicos de la recuperación lenta y retrasada de un episodio agudo, mientras que la rápida recuperación clínica refleja presumiblemente la resolución del edema, inflamación y eliminación de factores tóxicos asociados con placas agudas en las que la destrucción de mielina es mínima. Recientes estudios anatomopatológicos demuestran que el grado de remielinización puede ser bastante extenso, incluso en pacientes con enfermedad progresiva (Patrikios et al, 2006).

Los estudios de placas con desmielinización recurrente proporcionan la comprensión hacia un posible mecanismo por el que sucedería una desmielinización permanente. La evidencia de recurrencia de actividad en placas antiguas puede demostrarse mediante RM con gadolinio. Las placas desmielinizadas crónicas podrían resultar así

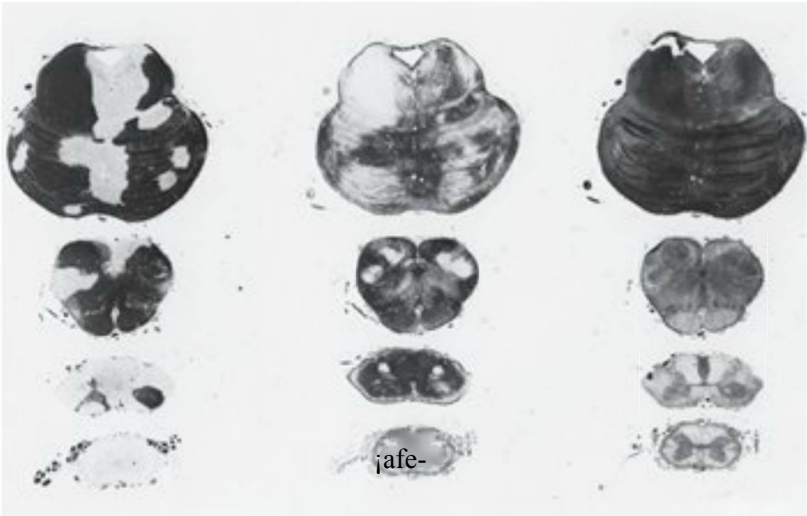


FIGURA 58.3 Secciones de la médula espinal y del tronco del cerebro de un paciente con esclerosis múltiple teñida con tinción de mielina de Heldenhain (A), tinción de Holzer para la gliosis (B) y tinción de Bodian para los axones (C). Obsérvese la imagen espejular de la mielina y la tinción de Holzer en la protuberancia y la notable desmielinización de la médula sacra con preservación de la mielina en las raíces nerviosas (A, *abajo*). (Cortesía del Dr. S. Carpenter.)

A **B** **C**

no de un único episodio grave de desmielinización, sino más bien de brotes recurrentes de desmielinización en el mismo lugar (Prineas et al, 2001). Esto finalmente podría exceder la capacidad de la oligodendroglia para remielinizar o resultar en cambios histicos que finalmente prevendrían la remielinización.

Datos derivados de biopsias y de material de autopsias (Luccinetti et al, 2000) han enfatizado la heterogeneidad de la lesión de la EM. Estos investigadores han descrito cuatro patrones patológicos distintos. Algunas lesiones parecen ser principalmente inflamatorias (tipos I y II) con retención de oligodendrocitos activos, derivados de precursores celulares identificables, y evidencia de remielinización. El patrón patológico más común observado (tipo II) tenía infiltrados inflamatorios y un depósito de complemento e inmunoglobulina G (IgG). En otros pacientes se encuentran una extensa destrucción de oligodendrocitos, una mínima sustitución y un estrecho parecido a una apoptosis celular vírica o tóxica o necrosis (tipos ni y IV) (Tabla 58.2). Todas las lesiones activas de un paciente individual eran del mismo tipo. Los análisis posteriores de muestras patológicas deberían mejorar el conocimiento de estos patrones.

La diana específica de la lesión mediada inmunitariamente en la EM sigue sin determinar. Una pérdida proporcionada de oligodendro-

glia y mielina implicaría un ataque primario contra la oligodendroglia o contra un antígeno presente en los cuerpos celulares oligodendrogliales y la mielina. O bien la mielina puede ser el objetivo primario de la enfermedad y la oligodendroglia puede sobrevivir a la desmielinización, al menos en los estadios iniciales de la enfermedad.

Las lesiones activas contienen linfocitos T y macrófagos en las regiones circunvasculares y el parénquima. La mayoría de las células T expresan el receptor de la célula T $\alpha/3$. Las células T $CD4^+$ y $CD8^+$ están presentes. Existe un aparente incremento de células $CD8^+$ en el SNC, comparado con la prevalencia de este subgrupo en sangre periférica. Las células $CD4^+$ se extienden desde la periferia de las placas activas hacia la sustancia blanca adyacente, mientras que las células $CD8^+$ predominan en las regiones circunvasculares. Algunas lesiones de la EM tienen también una acumulación de células T expresando el receptor de célula T $\gamma/5$, el cual puede mediar la citólisis de células del SNC que expresan las proteínas de shock térmico.

Entre los linfocitos existen células específicamente sensibilizadas a los antígenos de mielina. Los resultados de los estudios varían respecto a la extensión de la restricción y el perfil preciso del repertorio del receptor de célula T de las células del SNC. La sensibilización de células T podría ocurrir por la exposición vía directa a los antígenos

TABLA 58.2 Subtipos patológicos de esclerosis múltiple

PATRÓN	I	II	III	IV
Linfocitos T	+++	++	++	++
Macrófagos	++	++	++	+++
Complemento/IgG	-	++	-	-
Desmielinización	Perivenosa	Perivenosa	No perivenosa, mal definida	Perivenosa
Pérdida de oligodendrocitos	Variable	Variable	Pronunciada	Pronunciada
Apoptosis de oligodendrocitos	-	-	++	-
Remielinización	++	++	-	-
Frecuencia	3	1	2	4

Modificado de: Luccinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., et al. 2000, «Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination». *Ann Neurol*, vol. 47, págs. 707-717.

de mielina en el SNC o en los ganglios linfáticos cervicales, un lugar donde los antígenos son transportados o por exposición vía agentes exógenos con participación de determinantes antigénicos con mielina. El último se ha denominado *mimetismo molecular*. Las células microgliales, las células endoteliales y posiblemente los astrocitos pueden ser inducidos para expresar antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y funcionar como células presentadoras de antígenos, promoviendo así la interacción del antígeno de mielina con células inmunomediadoras.

Las células T activadas y los macrófagos de la microglia pueden contribuir a la lesión histica a través de mecanismos no antigénicos restringidos. Cada uno de estos tipos celulares libera varios factores solubles que pueden contribuir a lesionar el tejido, incluida la oligodendroglia. Las citocinas características de las células T incluyen la interleucina 2 (IL-2), el interferón- γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral (3 (TNF-P) (linfotóxica). Puede ser característico un cambio hacia células Th1 que expresan IFN- γ , TNF e IL-2 y a distancia de células Th2, que expresan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Los factores solubles liberados por los macrófagos y la microglia incluyen el TNF- α , los leucotrienos, los tromboxanos, las proteasas y los componentes del complemento. Muchas de estas sustancias inmunitariamente activas pueden dar lugar a una regulación al alza de las moléculas de adhesión, las cuales pueden promover o facilitar la migración de linfocitos-macrófagos no específicos hacia el lugar de la lesión e interactuar con células diana efectoras inmunitarias.

También se encuentran células B e inmunoglobulinas en las lesiones de EM. Hasta ahora, se han identificado anticuerpos mielínotoxicos no específicos en la EM. Sin embargo, los anticuerpos antimielina han demostrado aumentar la gravedad de la enfermedad en el modelo de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), sugiriendo que ambos mecanismos celular y humoral pueden ser necesarios para la expresión completa de la lesión inmunitaria.

Las placas inactivas crónicas muestran unos límites definidos con respecto al tejido cerebral circundante y son hipocelulares (Figs. 58.4 y 58.5). Las placas muestran una proliferación astrocítica con axones denudados y una ausencia de oligodendroglia. La disminución o pérdida axonal también puede notarse en un grado variable. La microglia y los macrófagos, ocasionalmente con una apariencia espumosa.

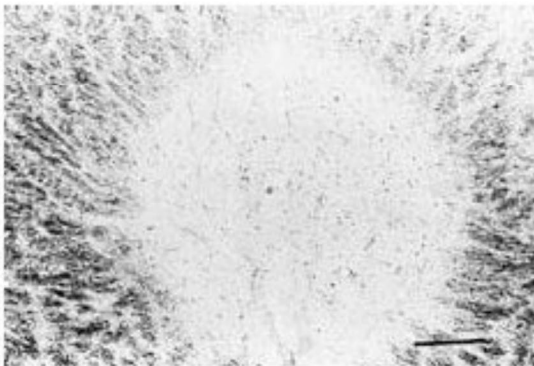


FIGURA 58.4 Apariencia en sacabocados de una placa vieja de esclerosis múltiple rodeada por regiones con diversas cantidades de conservación de la mielina (ácido peryódico de Schiff con azul rápido de Luxol; barra = 100 pm). (Cortesía del Dr. S. Carpenter.)



FIGURA 58.5 Límite de la placa antigua con una zona demarcada, de forma aguda, de desmielinización con mielina normal por encima (ácido periódico de Schiff con azul rápido de Luxol; barra = 50 pm). (Cortesía del Dr. S. Carpenter.)

son dispersados por toda la lesión. Los bordes de las placas crónicas pueden mostrear todavía hiper celularidad, lo que sugiere una actividad continuada de la enfermedad.

Se describen diferencias patológicas entre la EM clásica y los trastornos considerados como variantes de la enfermedad. La esclerosis concéntrica de Balo se caracteriza por bandas alternantes de fibras mielinizadas y desmielinizadas en la sustancia blanca. Clínicamente, la enfermedad es más fulminante en el inicio y durante el curso que la EM característica y tiene un líquido cefalorraquídeo (LCR) más inflamatorio. Existen formas transicionales con la EM clásica. Las estructuras del SNC afectadas en la neuromielitis óptica de Devic muestran más necrosis, formación de quistes y proliferación vascular que las vistas en el caso de la EM normal (Lucchinetti et al, 2002). Grandes placas similares al tumor se encuentran en la variante de EM conocida como *variante cle Marburg*, pueden mostrar extensas áreas de inflamación y edema.

Una importante área de investigación, ahora en marcha en algunos centros, es la relación de conceptos recientes de heterogeneidad patológica con la evolución de la enfermedad y la tendencia hacia la recuperación, la progresión de la discapacidad o la pérdida de axones y otros hallazgos clínicos. Con el tiempo pueden predominar diferentes procesos patológicos. En la EM secundaria progresiva (definida más

adelante) se encontró una desmielinización continua de bajo grado en los bordes de las placas asociada con C3d, una opsonina acoplada con la activación del complemento, y este perfil puede explicar la lenta expansión de las placas y la aparición de una inflamación más difusa que conducen a la pérdida progresiva de función (Kutzelnigg et al, 2005; Prineas et al, 2001).

Estudios patológicos recientes se han centrado en la sustancia gris en la EM y han hallado una carga lesional considerable en la corteza y estructuras profundas de la sustancia gris. La naturaleza de las placas intracorticales difiere de las observadas en la sustancia blanca porque existe menos inflamación, pero una microgliosis reactiva considerable (Bo et al, 2003). Estudios recientes han señalado el grado de pérdida axonal observado en algunos pacientes con EM, especialmente en las placas agudas.

ETIOLOGÍA

Autoinmunidad

Los individuos sanos tienen niveles reducidos de células B y células T autorreactivas. Presumiblemente estas células han escapado de la depleción durante el proceso de desarrollo inmunitario y se encuentran actualmente en fase de tolerancia de sus antígenos. La autoinmunidad se desarrolla cuando estas células pierden tolerancia y se inicia un complejo de reactividad inmunitaria en tejidos diana. Una vía potencial en la que puede romperse esta tolerancia es mediante el mimetismo molecular entre los autoantígenos y los antígenos extraños, por ejemplo componentes víricos. Diversos péptidos víricos y bacterianos comparten similitudes estructurales con proteínas importantes de la mielina, y algunos de ellos son capaces de activar clones de células T derivadas de pacientes con EM. Otro punto en el que la tolerancia puede romperse es por infección del SNC, que causa una lesión hística y libera antígenos a la circulación periférica, donde pueden encontrar las correspondientes células T autorreactivas.

La proteína básica de la mielina (MBP) se ha considerado de largo una de las principales candidatas para un ataque autoinmunitario. Las células T que responden a la MBP se encuentran en la sangre periférica en personas normales y aquellas con EM, posiblemente a niveles superiores en pacientes con EM con enfermedad activa. La MBP puede ser un antígeno para la EAE, el modelo animal primario de EM. La MBP representa el 30% de la proteína de la mielina, puede ser un antígeno para EAE, el modelo animal primario de EM. En ensayos clínicos recientes con ligandos peptídicos alterados de MBP se confirma el potencial papel patogénico de los linfocitos T reactivos a la MBP.

Muchas otras proteínas características de la mielina también son candidatas a un ataque autoinmunitario. La proteína proteolípida representa el 50% de la proteína de mielina del SNC y es una proteína de membrana integral de las vainas de mielina. En el SNP la proteína P0 cumple este papel. La glucoproteína asociada a la mielina, la glucoproteína oligodendrocítica de mielina y la nucleotidofosfodiesterasa cíclica son proteínas que representan un bajo porcentaje de mielina. La glucoproteína oligodendrocítica de mielina y la nucleotidofosfodiesterasa cíclica no se encuentran en la mielina del nervio periférico y, por tanto, son de interés debido a que la EM es una enfermedad que solamente afecta a la mielina central.

Aunque existe la posibilidad de autoinmunidad como mecanismo causal en la EM, esto no se ha demostrado. No se conocen ple-

namente el antígeno diana real ni los detalles del proceso inmunopatológico. Las pruebas de que la EM es un proceso dismunitario son más convincentes; con alteraciones en el repertorio y el estado de activación de las células inmunitarias en la sangre y el LCR de pacientes con EM en comparación con otros (Conlon et al, 1999; Hafler et al, 2005).

Infección

Un posible papel de la infección microbiana en el origen de la EM ha sido motivo de debate continuo durante décadas. La epidemiología de la EM (v. «Epidemiología» más adelante en este capítulo y en el Capítulo 42) sugiere un factor exógeno o ambiental de algún tipo. Más allá de la epidemiología (y de mucha especulación), hay pocas pruebas que apoyen el concepto de un papel de la infección vírica. Se han realizado innumerables esfuerzos para cultivar un virus de material derivado de autopsias o biopsias, pero no se han obtenido resultados concluyentes. Los datos serológicos son difíciles de interpretar debido a que los títulos pueden reflejar solamente una tendencia inespecífica hacia una mayor reactividad autoinmunitaria. Los esfuerzos específicos para obtener un genoma vírico conocido (p. ej., virus linfotrópico célula T humano tipo I [HTLV-I]) han resultado negativos.

Más recientemente, el herpes virus 6 humano (HHV-6), el virus de Epstein-Barr (EBV) y *Chlamydia pneumoniae* han sido el foco de interés como potenciales desencadenantes de la EM. Varios estudios de muestras de sueros y LCR han obtenido resultados variables. Por ejemplo, un estudio antiguo mostró que el 47% de los cerebros con EM eran positivos para el HHV-6, y el 80% mostró una elevación en el suero. Un estudio más reciente no encontró ADN de HHV-6 en ninguna muestra de LCR y los valores de anticuerpos séricos eran comparables a los de la población general. Como se ha descrito anteriormente con respecto a los virus y otros microbios y la EM, la última palabra aún no se ha dicho.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología (v. Capítulo 42) y la genética de la EM son temas complejos. El lector interesado puede acudir a los artículos de Dym et al (2004) y de Kantarci y Wingerchuck (2006).

Edad de inicio

La mayoría de estudios concuerdan en que la mediana de edad de inicio en formas recurrentes de EM es a los 29-32 años de edad. El pico de la edad de inicio es aproximadamente de 5 años antes para las mujeres que para los hombres. La EM progresiva primaria tiene una edad media de inicio de 35-39 años. La EM puede iniciarse hasta en la séptima década, aunque es infrecuente. Quizás hasta el 5% de los casos de EM se inician antes de los 18 años. La mayoría de estos casos se producen en la adolescencia, aunque un pequeño porcentaje empieza en la primera década de la vida (Fig. 58.6).

Distribución por sexo

Las enfermedades autoinmunitarias en general, y la EM en particular, afectan más a mujeres que a hombres. En un resumen de 30 estudios de prevalencia e incidencia, una tasa acumulada de mujeres y de hombres fue de 1,77 a 1,00.

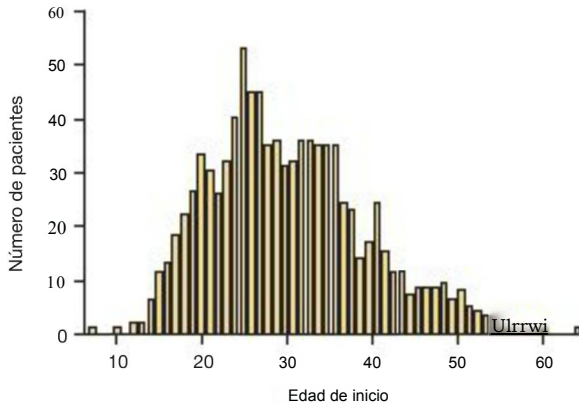


FIGURA 58.6 Edad de inicio de los síntomas de esclerosis múltiple en 940 pacientes seguidos en una consulta de esclerosis múltiple del Montreal Neurological Institute. La edad media de inicio es a los 30,6 años, la mediana es a los 27 años y la Incidencia máxima es a los 25 años.

Mortalidad

La mortalidad causada por la EM es difícil de determinar debido a la escasez de datos recogidos y publicados. El registro de muertes en el año 1992 del U.S. Department of Health and Human Services indica que 1.900 ciudadanos murieron de EM en ese año, lo que da a la EM una mortalidad en Estados Unidos del 0,7 por 100.000. La media de

edad de la muerte de todos los pacientes con EM fue de 58,1 años, comparado con un promedio de 70,5 para todas las causas de muerte. La expectativa de vida calculada de los pacientes con EM fue del 82,5% del período de vida normal. En Dinamarca, en un seguimiento excepcionalmente completo del país, la mediana de supervivencia tras el diagnóstico para los hombres fue de 28 años y para las mujeres de 33 años, comparado con una población emparejada con tasas de muerte de 37 y 42 años, respectivamente. La esperanza de vida fue 10 años más corta en pacientes con EM que en controles de edad equiparable; esta diferencia fue más pequeña cuando se estudiaron datos más recientes (Bronnum-Hansen et al, 2004).

En otro estudio se calcularon las cifras de mortalidad de la EM para Inglaterra y Gales durante los años 1963-1990. Durante este período hubo una disminución continua e invariable en la tasa de muerte atribuible a la EM comparada con la tasa de muerte global. Los pacientes con EM tendieron a vivir más y con más frecuencia la causa de la muerte fue otra enfermedad. Las estimaciones actuales indican que alrededor de la mitad de las muertes en los pacientes con EM se deben directamente a la enfermedad. Las causas indirectas de muerte son los accidentes y el suicidio, que son responsables de algo más de la mitad de los casos.

Distribución geográfica y racial

Se han realizado más de 250 estudios de prevalencia que sirven como base para la delineación del riesgo geográfico para la EM que se representa en la Figura 58.7. Las áreas de elevada prevalencia mundial, con un 60 por 100.000 o más, engloban toda Europa e incluyen Rusia, el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos, Nueva Zelanda y la parte sureste de Australia. En muchas de estas áreas la prevalencia es

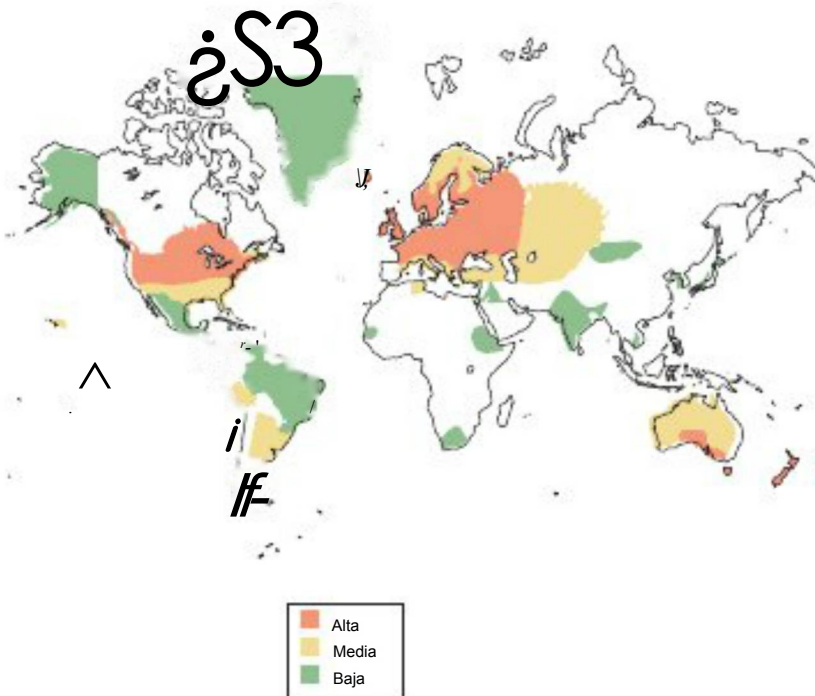


FIGURA 58.7 Distribución mundial de la esclerosis múltiple en 1980. Las áreas de frecuencia elevada (> 30 por 100.000 habitantes) están coloreadas en rojo claro, las áreas de frecuencia mediana (5-25 por 100.000), en beige y las áreas de baja frecuencia (< 5 por 100.000), en verde. Las áreas sin colorear son regiones con datos desconocidos. Las frecuencias de sudamericanos son provisionales. Las bajas frecuencias en Sudáfrica son para los nativos sudafricanos, con una frecuencia media para las personas de estirpe europeas nacidas en Sudáfrica. (Reproducido con permiso de: Kurtzke, J. F. 1980, «The geographical distribution of multiple sclerosis -an update with special reference to Europe and the Mediterranean region», *Acta Neurol Scand*, vol. 62, págs. 65-80. Copyright 1980, Munksgard International Publishers Ltd., Copenhagen, Dinamarca.)

más de 100 por 100.000, con las mayores tasas registradas de 300 por 100.000 en las islas Orkney. En Estados Unidos la prevalencia medida durante la década de 1990 fue de aproximadamente 350.000. Varios estudios sugieren que la prevalencia está aumentando más allá de lo que sucedería por el mayor reconocimiento de la enfermedad y por las mejores técnicas diagnósticas.

Las áreas de frecuencia media comprenden la mayoría de Australia, el sur de Estados Unidos, la cuenca mediterránea (excepto Italia), las partes de Asia de la antigua Unión Soviética, partes de América del Sur y la población blanca de Sudáfrica.

Las áreas de bajo riesgo incluyen la mayoría de América del Sur, México, la mayoría de Asia y toda África. Una posible conclusión es que la EM es una enfermedad relacionada con la localización, con un gradiente de latitud. Sin embargo, es necesario explicar excepciones notables, como la de Japón, que está situado en la misma latitud que áreas de elevada prevalencia en Europa y es un área de bajo riesgo. La segunda generación de japoneses en Estados Unidos mantiene el bajo riesgo de EM de sus parientes. La población blanca de Sudáfrica, con una prevalencia media de EM, está rodeada por una población negra en la que la enfermedad es muy infrecuente. Los norteamericanos nativos, especialmente los amerindios puros, tienen una muy baja prevalencia, pero están rodeados por una población blanca con un riesgo medio o alto de EM.

Parece plausible que la raza es un riesgo determinante de EM, con poblaciones de origen blanco, especialmente del norte de Europa, que son las más susceptibles. La población de Asia, África u origen amerindio tienen el menor riesgo, mientras otros grupos presentan un riesgo intermedio de forma variable.

Los datos de migraciones se han utilizado con frecuencia para apoyar la idea de que un agente transmisible está involucrado en la patogénesis de la EM. Los datos indican que las personas que emigran de un área de alto riesgo a un área de bajo riesgo después de la pubertad llevan consigo su anterior alto riesgo. Con la migración durante la infancia, el riesgo parece ser el de la nueva área a la que la persona ha emigrado.

Genética

La frecuencia de aparición familiar de la EM varía del 3 al 23% en diferentes estudios. Los estudios con los mayores porcentajes son aquellos en los que la determinación fue más intensa; es decir, cuanto más busca uno, más encuentra. Un riesgo global en los parientes de primer grado del 5% parece una estimación razonable. El riesgo es mayor para hermanos y disminuye progresivamente para hijos, tías, tíos y primos. En vistas al consejo genético, puede fijarse que el riesgo en hermanos es del 3-5%, aproximadamente de 30 a 50 veces el riesgo para la misma población. En algunos estudios de miembros de familias no afectados pueden encontrarse alteraciones en la RM, lo que implica que el riesgo puede ser incluso mayor. El riesgo se aplica a los parientes de sangre; solamente se han realizado unos pocos estudios de hijos adoptados, pero ellos no muestran un riesgo aumentado.

Estudios en gemelos han mostrado con claridad la naturaleza familiar de la EM (Wilner et al, 2003). El riesgo para gemelos dicigotos es el mismo que para hermanos, esto es, 3-5%. El riesgo para gemelos monocigotos es al menos del 20% y si los sujetos son seguidos durante períodos largos y se incluyen varios datos no clínicos, el riesgo puede alcanzar el 38,5%. Dado que las mayores tasas para las bases genéticas de la EM son menores del 50%, debe darse una contribución de factores no genéticos. Existen varios genes candidatos para la EM, incluidos los genes que codifican el sistema HLA (anti-

geno leucocitario humano), el receptor de célula T, MBP, porciones de la cadena de inmunoglobulina y genes mitocondriales. Se han publicado tres exámenes genómicos completos para genes susceptibles de EM, sin una región identificable de mayor interés más allá de la región compleja HLA del cromosoma 6. Los datos apoyan una herencia poligénica no mendeliana (es decir, un rasgo complejo).

SÍNTOMAS CLÍNICOS Y HALLAZGOS FÍSICOS

Aunque la descripción clásica del síndrome clínico de la EM habla de un trastorno remitente-recidivante que afecta a múltiples tractos de sustancia blanca en el SNC, con un inicio frecuente en adultos jóvenes, lo cierto es que muestra una acusada heterogeneidad clínica. Esta variabilidad incluye la edad de inicio, la forma de manifestación inicial, la frecuencia, la gravedad y las secuelas de las recaídas o brotes, la extensión de la progresión y la discapacidad acumulada con el paso del tiempo. Los variados hallazgos clínicos reflejan las áreas multifocales de destrucción (fundamentalmente mielina) del SNC (placas de EM), aunque hay discrepancias entre la extensión de los hallazgos clínicos y patológicos. El alto grado de variabilidad y los problemas en la predicción del curso y la gravedad hacen de la EM una de las enfermedades del SNC más desconcertantes.

Los síntomas y los signos de la EM reflejan principalmente el bloqueo de la conducción de grandes segmentos desmielinizados o daño axonal, además de un retraso de la conducción a través de segmentos desmielinizados más pequeños, que producen una dispersión temporal crítica.

Trastorno cognitivo

Los datos de estudios neuropsicológicos metódicos indican que la afectación cognitiva se ha infravalorado en la EM. Los resultados de pruebas neuropsicológicas han demostrado que el 34-65% de pacientes con EM tienen un trastorno cognitivo (Nocentini et al, 2006). Las alteraciones más frecuentes son con la conceptualización abstracta, la memoria reciente, la atención y la velocidad de procesamiento de la información. Los pacientes refieren pérdida de memoria o frustración. Las alteraciones no son evidentes normalmente durante una visita regular. El déficit cognitivo del paciente con EM es más evidente cuando se enfrenta a múltiples estímulos en un entorno agobiante. La afasia, el síndrome de negligencia, la ceguera cortical o los problemas conductuales acusados son infrecuentes.

La necesidad de evaluar los déficits cognitivos es cada vez más imprescindible por la demostración de una pérdida continua axonal y neuronal en las fases más tempranas de la EM y la demostración de que el adelgazamiento del cuerpo calloso, la dilatación del sistema ventricular y otros signos de atrofia cerebral pueden medirse con precisión por RM, empiezan antes de lo que se creía y ocurre 10 veces más rápido que en una población de control.

Trastornos afectivos

Algunos estudios cruzados han demostrado algún grado de alteración afectiva en más de dos tercios de los pacientes con EM (Arnett et al, 2005). La depresión es la manifestación más frecuente y en parte es secundaria a la carga de tener que hacer frente a una enfermedad crónica incurable. Sin embargo, es más prevalente en la EM que en otras enfermedades crónicas, lo que sugiere además un componente

orgánico. El riesgo de por vida de depresión mayor en pacientes con EM es de hasta el 50%, en comparación con el 12,9% en pacientes con patologías médicas crónicas en otro estudio. Algunos datos indican una asociación comórbida, presumiblemente genética, entre enfermedad bipolar y EM. Las tasas de suicidio son más altas en los pacientes con EM que en la población general o que en los pacientes con otras patologías médicas (Bronnum-Hansen et al, 2005). La enfermedad de la sustancia blanca frontal o subcortical también puede ser un factor causal contribuyente. La euforia, que antes se consideraba habitual en la EM, en realidad es infrecuente y suele asociarse a un deterioro cognitivo de moderado a grave y a una mayor carga de la enfermedad en la RM. Los pacientes pueden manifestar un estado disfórico con oscilaciones desde la depresión a la exaltación.

Disfunción de nervios craneales

Trastorno de las vías visuales

La neuritis óptica (NO) es el tipo de afectación más frecuente de las vías visuales, y normalmente se presenta como un síndrome unilateral agudo o subagudo caracterizado normalmente por dolor en el ojo acentuado por los movimientos oculares, que posteriormente se sigue de un grado variable de pérdida de visión que afecta principalmente la visión central. La NO bilateral puede ocurrir en pocas ocasiones, pero se necesita distinguir si es verdaderamente simultánea o secuencial. La NO simultánea bilateral es infrecuente en la EM y su aparición de forma aislada puede sugerir otro diagnóstico, como la atrofia óptica hereditaria de Leber o la neuropatía óptica tóxica (v. Capítulo 14). En la NO bilateral en casos de EM, el trastorno comienza de forma asimétrica y normalmente es más grave en un ojo. La recurrencia es altamente variable. En un ensayo clínico de tratamiento de la NO, el 15% de los pacientes tratados con placebo desarrollaron NO recurrente (del ojo ipsilateral o contralateral) en los 6-24 meses tras el brote inicial de NO. El mapa de los campos visuales revela un escotoma central o cecocentral (escotoma central que afecta al punto ciego fisiológico). Aunque infrecuentes, pueden observarse defectos del campo homónimo en la EM causados por afectación de las radiaciones ópticas (v. Capítulos 14 y 39).

Los pacientes con NO tienen con frecuencia un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) (pupilas de Marcus Gunn; v. Capítulo 39). El defecto pupilar aferente se examina con una luz intensa en cada ojo (el test del *flash* de luz oscilante) y, en el caso de una disfunción del nervio óptico unilateral, la pupila anormal se dilata paradójicamente cuando la luz se mueve del ojo normal al afectado. Cuando la lesión aguda de la NO afecta a la cabeza del nervio óptico, se observa un edema en la papila óptica (papilitis), un hallazgo más frecuente en niños que en adultos. Con más frecuencia, la lesión del nervio óptico es retrobulbar y el examen fundoscópico es normal en la fase aguda. Más tarde el disco óptico llega a ser pálido como resultado de una pérdida axonal. Esta palidez predomina en el segmento temporal del disco (palidez temporal). Tras un brote de NO aguda, el 90% de los pacientes recuperan una visión normal, generalmente en un período de 2-6 meses. La desaturación de los colores brillantes, particularmente el rojo, es reseñada con frecuencia por los pacientes recuperados; algunos también refieren un oscurecimiento leve inespecífico de la visión en el ojo afectado.

El *fenómeno de Uhthoffse* refiere a una disminución de la agudeza visual tras un incremento de la temperatura corporal. Esto puede ocurrir tras el ejercicio, un baño caliente o fiebre. Este fenómeno, que refleja una desmielinización subclínica o una lesión

preexistente del nervio óptico, puede presentarse sin una historia de afectación del nervio óptico. Un fenómeno similar puede ocurrir en otras localizaciones de disfunción del SNC con un incremento de la temperatura corporal. La base de este fenómeno es una alteración en la eficiencia de la conducción cuando aumenta la temperatura corporal, de forma que los defectos de conducción subclínicos se manifiestan clínicamente.

Trastorno de las vías oculomotoras

El trastorno individual de los nervios oculomotores es infrecuente en la EM. Cuando se presenta, los nervios afectados son, en orden decreciente de frecuencia, los nervios craneales VI, III y, con escasa frecuencia, IV. Los hallazgos más frecuentes reflejan lesiones de las conexiones vestibulooculares y conexiones internucleares. El nistagmo es un hallazgo frecuente en la EM (v. Capítulo 38). Una forma de nistagmo particularmente característica de la EM es el nistagmo pendular adquirido, en el que existen oscilaciones pendulares rápidas de pequeña amplitud de los ojos en la posición primaria que recuerdan a la gelatina vibrando. Los pacientes frecuentemente se quejan de *oscilopsia* (oscilación subjetiva de los objetos en el campo visual). Este tipo de nistagmo normalmente se aprecia cuando hay una pérdida de agudeza visual acusada.

La *oftalmoplejía internuclear*, definida como movimientos oculares horizontales anómalos con pérdida o retraso de la aducción y nistagmo horizontal del ojo en abducción, es secundaria a la lesión del fascículo longitudinal medial en el lado de la aducción disminuida. La convergencia está preservada. Cuando se presenta bilateralmente, suele estar acoplada con un nistagmo vertical en la mirada fija ascendente. Aunque más sugestiva de EM, una oftalmoplejía internuclear bilateral puede observarse con otras lesiones intraaxiales del tronco cerebral, incluido el glioma del tronco cerebral, lesiones vasculares, malformación de Arnold-Chiari y encefalopatía de Wernicke.

Los movimientos de seguimiento ocular son frecuentemente espasmódicos más que regulares. La dismetría ocular puede coexistir con otros signos de disfunción cerebelosa y otras oscilaciones oculares, como movimientos sacádicos intrusivos (contracciones en onda cuadrada), aunque éstas son más frecuentes en las degeneraciones espinoocerebelosas.

Trastorno de otros nervios craneales

El trastorno de la sensibilidad facial subjetiva u objetiva es un hallazgo relativamente frecuente en la EM. La aparición de una neuralgia del trigémino en un adulto joven es con frecuencia un signo precoz de EM. La *miocimias facial*, un movimiento persistente finamente ondulante y un espasmo hemifacial pueden estar causados por la EM, pero deben excluirse otras causas de lesión focal del tronco cerebral. Puede aparecer una paresia facial unilateral, pero la sensación del gusto casi nunca está afectada. En estos síndromes, como en la parálisis oculomotora aguda, el nervio está afectado en su trayectoria en el neuroeje más que periféricamente. El vértigo es un síntoma registrado en el 30-50% de los pacientes con EM y frecuentemente está asociado con la disfunción de los nervios craneales adyacentes. Los síntomas resultantes incluyen hiperacusia o hipocausia, entumecimiento facial y diplopia. La pérdida auditiva completa, normalmente unilateral, es una queja infrecuente. El malfuncionamiento de los nervios craneales bajos es normalmente del tipo de motoneurona superior (síndrome pseudobulbar) y suele ser un hallazgo bastante tardío en la EM.

Alteración de las vías sensitivas

Las manifestaciones sensitivas son un hallazgo inicial frecuente en la EM y están presentes en casi cada paciente en algún momento del curso de la enfermedad. Los hallazgos sensitivos pueden reflejar lesiones de la vía espinotalámica, de la columna posterior o de la entrada de la raíz dorsal. Los síntomas sensitivos son descritos frecuentemente como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, tirantez, frialdad o sudoración de piernas o tronco. Pueden presentarse dolores radiculares, unilaterales o bilaterales, en particular en las regiones torácica inferior o abdominal, o puede describirse una sensación abdominal en banda.

Las alteraciones sensitivas más frecuentes en la exploración clínica son: grados variables de alteración de la sensibilidad vibratoria y artrocinética, disminución del dolor y del tacto ligero en una distribución distal en las cuatro extremidades y áreas parcheadas de dolor disminuido y de la percepción táctil en las piernas y el tronco. El nivel sensitivo bilateral, con frecuencia de tipo ascendente, es un hallazgo más frecuente que el síndrome hemisensitivo (Brown-Se'quard). Los pacientes relatan frecuentemente que la sensación de pinchazo está aumentada o sienten como una corriente eléctrica leve o que los estímulos se extienden en forma de onda desde el punto en el que se ha aplicado. La falta de sensibilidad de la mano (el síndrome de la mano adormecida y torpe) es un hallazgo característico pero infrecuente, que consiste en una disfunción secundaria a una alteración pronunciada de la propiocepción, sin pérdida de fuerza. Se afirma que estos síntomas se deben a una lesión de las zonas de entrada de la raíz relevante o de las columnas posteriores en la médula espinal.

Alteración de las vías motoras

La disfunción del tracto corticoespinal es frecuente en la EM. La paraparesia o paraplejía es un suceso mucho más frecuente que la debilidad significativa en las extremidades superiores. Con una espasticidad grave pueden provocarse espasmos extensores o flexores de las piernas y algunas veces del tronco por intentos pasivos o activos de alzarse de una cama o silla de ruedas. Los hallazgos físicos incluyen espasticidad, normalmente más acusada en las piernas que en los brazos. Los reflejos miotáticos están exagerados, puede hallarse un clonus sostenido y observarse una respuesta extensora plantar. Todas estas manifestaciones son frecuentemente asimétricas. Ocasionalmente, los reflejos miotáticos pueden estar reducidos debido a lesiones que interrumpen el arco reflejo en un nivel segmentario y puede observarse un reflejo invertido donde un reflejo, tal como el tríceps, está abolido, y el componente eferente está representado por una contracción de un músculo por debajo de la lesión, como el músculo tríceps. El reflejo aquileo puede estar ausente en lesiones de los segmentos sacros de la médula espinal con o sin problemas esfinterianos y sexuales concomitantes. Ocasionalmente, los reflejos disminuidos reflejan una hipotonía resultante de lesiones de las vías cerebelosas. La amiotrofia, cuando se observa, afecta más frecuentemente a los pequeños músculos de la mano; las lesiones de las zonas de salida de la raíz motora pueden provocar una deservación muscular causada por pérdida axonal. Las neuropatías secundarias a atrapamiento también son una causa de atrofia muscular en pacientes con EM.

Un patrón frecuente de evolución de la enfermedad observado en la forma espinal de la EM es un patrón ascendente de debilidad que empieza con afectación de las extremidades inferiores y se extiende para afectar primero a una extremidad superior y luego a la otra, empezando en los músculos intrínsecos de la mano. Con frecuencia

existe una debilidad asociada de los músculos del tronco con una postura anómala y afectación de los músculos respiratorios.

Alteración de las vías cerebelosas

La alteración de la vía cerebelosa da lugar a marcha desequilibrada, dificultad para ejecutar acciones coordinadas con los brazos y alteración del habla. La exploración revela los hallazgos habituales de la disfunción cerebelosa, como dismetría, descomposición de los movimientos complejos e hipotonía, observada más frecuentemente en las extremidades superiores. Puede notarse un temblor de intención en los miembros y la cabeza. La marcha está alterada por ataxia. Los hallazgos oculares de nistagmo, dismetría ocular y sacudidas de refijación sugieren una disfunción de la conexión cerebelosa o cerebelovestibular. El habla puede ser de características escandida o explosiva. En casos graves existe una astasia completa (incapacidad para mantenerse de pie), incapacidad para utilizar los brazos debido a un violento temblor de intención y un habla prácticamente incomprensible.

Alteración de las funciones urinaria, intestinal y sexual

La extensión de la disfunción de esfínteres y sexual con frecuencia es paralela al grado de alteración motora en las extremidades inferiores. La queja más frecuente relacionada con la disfunción de la vejiga urinaria es la urgencia, normalmente resultado de una contracción no inhibida del detrusor, reflejando una lesión suprasegmentaria. Con el progreso de la enfermedad, la incontinencia urinaria llega a hacerse más frecuente. Con la afectación de los segmentos sacros, pueden aparecer síntomas de hipoactividad urinaria, como flujo urinario reducido, micción interrumpida y vaciamiento urinario incompleto. Una vejiga dilatada atónica que se vacía por reflujo da lugar a una pérdida de percepción del llenado vesical y normalmente se asocia con una hipoestesia uretral, así como anal y genital, y con déficit sensitivo en los dermatomas sacros. Un esfínter voluntario disínergico, que interrumpe el vaciado vesical, conducirá a micciones frecuentes de pequeño volumen, combinadas con un gran volumen posvaciado residual. Cuando se evalúa la incontinencia o urgencia en pacientes con EM deberían excluirse otras causas, particularmente en mujeres multiparas. Las infecciones del tracto urinario son frecuentes en la EM, especialmente en mujeres. Estas infecciones pueden no causar fiebre y dolor lumbar, pero pueden incrementar el límite de la vejiga y otras disfunciones neurológicas.

El estreñimiento es más frecuente que la incontinencia fecal y se debe principalmente a una movilidad general disminuida y la tendencia de los pacientes con EM de limitar su ingesta de líquidos, en un intento erróneo equivocado de disminuir la urgencia y la incontinencia. La mayoría de los pacientes con paraplejía requieren medidas especiales para mantener unos movimientos intestinales regulares.

La disfunción sexual, aunque frecuentemente sobrevalorada, es un suceso frecuente en la EM. Aproximadamente el 50% de los pacientes llegarán a ser completamente inactivos sexualmente de forma secundaria a su enfermedad, y un 20% adicional llegarán a ser sexualmente menos activos. Los hombres experimentan varios grados de disfunción eréctil, con frecuencia con una rápida pérdida de la erección en su intento de relaciones sexuales, mientras que la pérdida de la eyaculación es menos frecuente. La mayoría de mujeres preservan su capacidad orgásmica, algunas veces incluso en presencia de una pérdida completa de la función urinaria e intestinal. La disfunción sexual puede ser el resultado de múltiples problemas, incluidos los efectos direc-

tos de lesiones de las vías motoras y sensitivas en la médula espinal, además de complicados factores psicológicos de autoestima, autoimagen y miedo al rechazo del compañero sexual, que influyen en la libido. Los problemas mecánicos creados por la espasticidad, la paraparesia y la incontinencia de nuevo agravan el problema.

Hallazgos clínicos distintivos de esclerosis múltiple

Aunque no existe un fenómeno clínico que sea único para la EM, algunos son muy característicos de la enfermedad (Tabla 58.3). Se ha mencionado la oftalmoplejía internuclear bilateral. El fenómeno de Lhermitte es un síntoma sensitivo transitorio descrito como una corriente eléctrica irradiada desde el cuello hacia el resto de la columna y las piernas, que sucede con la flexión del cuello. Puede ser infrecuente o aparecer con el menor movimiento de la cabeza o cuello. Aunque más frecuentemente encontrado en la EM, este síntoma puede verse en otras lesiones de la médula espinal cervical, incluidos tumores, hernia discal cervical, mielopatía posradioterapia y tras un traumatismo.

Las crisis paroxísticas de fenómenos motores o sensitivos pueden presentarse como una manifestación de lesiones desmielinizantes. En el tronco cerebral, las lesiones pueden causar diplopia paroxística, parestesia facial, neuralgia del trigémino, ataxia y disartria. La afectación del sistema motor da lugar a contracciones tónicas de los músculos de una o dos (ipsolateral) extremidades, tronco y, ocasionalmente, la cara, pero en pocas ocasiones ocurre solamente en las cuatro extremidades o el tronco. Estas crisis paroxísticas normalmente responden a dosis bajas de carbamazepina y frecuentemente remiten tras varias semanas o meses, normalmente sin recurrencia.

La sensibilidad al calor es un suceso bien conocido en la EM (fenómeno de Uhthoff; v. «Trastorno de las vías visuales» en este capítulo); pequeños aumentos en la temperatura corporal pueden empeorar temporalmente signos y síntomas actuales o preexistentes. Este fenómeno se encuentra en otras enfermedades neurológicas, pero en menor grado, y es presumiblemente el resultado del desarrollo del bloqueo de la conducción en nervios cuando se incrementa la temperatura corporal. Normalmente, el factor de seguridad de conducción del nervio disminuye con el aumento de la temperatura hasta que se alcanza un punto en que se produce un bloqueo de la conducción; este punto se alcanza a mucha menor temperatura en los nervios desmielinizados.

La fatiga es un hallazgo característico en la EM, descrito normalmente como un agotamiento físico que no está relacionado con el nivel de actividad realizada. Muchos pacientes se quejan de sentirse exhaustos andando, incluso si han dormido profundamente. La fatiga

puede aparecer también durante el día, pero puede aliviarse parcial o completamente con el reposo. El grado de fatiga se correlaciona poco con la gravedad global de la enfermedad o la presencia de un signo o síntoma concreto. A diferencia de la situación con déficit cognitivo, ningún hallazgo de la RM se correlaciona con la fatiga o la depresión. La fatiga se observa con frecuencia en asociación con un brote y puede preceder a los hallazgos neurológicos focales del mismo y persistir mucho tiempo después de que el brote haya mejorado.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La piedra angular del diagnóstico de la EM continúa siendo la historia neurológica y la exploración física. Para mejorar la homogeneidad de los grupos de pacientes con EM que están siendo estudiados, el Schumacher Committee on Diagnostic Criteria for MS elaboró seis ítems necesarios para diagnosticar la EM clínicamente definida:

- 1) disfunción objetiva del SNC;
- 2) afectación de estructuras de la sustancia blanca;
- 3) dos o más localizaciones de afectación del SNC;
- 4) curso remitente-recurrente o crónico progresivo (más de 6 meses);
- 5) edad de inicio de 10-50 años, y
- 6) que no exista una mejor explicación de los síntomas tras ser valorado por un neurólogo competente. Estos criterios no utilizan estudios de laboratorio. Criterios tan estrictos excluirían algunos pacientes con EM; por ejemplo, se cumplirían solamente en el 95% de un grupo de pacientes en los que se realizó una autopsia. Los criterios para el diagnóstico fueron modificados en 1983 por Poser et al, incrementando la edad de inicio hasta los 59 años y utilizando los datos obtenidos de estudios de laboratorio, incluidos análisis del LCR, potenciales evocados (PE) y neuroimagen. Estos criterios se desarrollaron para asegurar que solamente los pacientes con EM fueran incluidos en estudios de investigación. Recientemente, McDonald et al han propuesto nuevos criterios diagnósticos que incluyen pautas detalladas para RM e intervalos temporales para determinar una EM posible o definitiva. El resultado de una evaluación diagnóstica es EM, posible EM o sin EM. Estos últimos criterios se diseñaron tanto para el ámbito de la práctica clínica como para ensayos clínicos. Más recientemente, estos criterios se han matizado y ampliado por un comité de la National Multiple Sclerosis Society en 2005 (Tabla 58.4) (Polman et al, 2005). El hilo común entre todos los criterios diagnósticos de EM ha sido el requisito de síntomas y signos diseminados en el tiempo y en el espacio (más de un episodio que afecta a más de un área del SNC) (Tabla 58.5).

El paciente que al inicio de la enfermedad no cumple los criterios diagnósticos sigue siendo un desafío clínico. En el marco de una enfermedad neurológica monofásica que es clínicamente indicativa de una EM y en presencia de lesiones multifocales de la sustancia blan-

TABLA 58.3 Hallazgos clínicos frecuentes de la esclerosis

múltiple

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Inicio entre la edad de 15 y 50 años
Afectación de múltiples áreas del SNC
Neuritis óptica
Signo de Lhermitte
Oftalmoplejía internuclear
Fatiga
Empeoramiento con temperatura corporal elevada

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO SUGESTIVAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Inicio antes de los 10 años de edad o después de los 60
Afectación del SNP
Hemianopsias
Rigidez, distonía constante
Déficits corticales como afasia, apraxia, alexia, inatención
El déficit se desarrolla en cuestión de minutos
Demencia temprana

TABLA 58.4 Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple de McDonald et al revisados (2005)

CLÍNICOS (EPISODIOS)	LESIONES OBJETIVAS	REQUISITOS ADICIONALES PARA HACER EL DIAGNÓSTICO
2 o más	2 o más	Ninguno. Las pruebas clínicas solas serán suficientes; las pruebas adicionales son deseables pero deben ser compatibles con la EM
2 o más	1	Diseminación en el espacio por RM o 2 o más lesiones de RM indicativas de EM más LCR positivo o esperar un nuevo episodio clínico que afecte otro lugar
1	2 o más	Diseminación en el tiempo por RM o segundo episodio clínico
1	1	Diseminación en el espacio por RM o 2 o más lesiones en RM indicativas de EM más LCR positivo Y diseminación en el tiempo por RM o segundo episodio clínico
0 (progresión desde el inicio)	1 o más	Progresión de la enfermedad durante 1 año (retrospectiva o prospectiva) Y 2 de 3 de los siguientes: RM cerebral positiva (9 lesiones T2 o 4 o más lesiones T2 con PEV positivo) RM de la médula espinal positiva (2 o más lesiones T2 focales) LCR positivo

EM: esclerosis múltiple; LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética; PEV: potenciales evocados visuales.
Adaptado de: Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., et al. 2005, «Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald” criteria», *Ann Neurol*, vol. 58, págs. 840-846. Cortesía de la National Multiple Sclerosis Society.

ca en la RM indicativa de placas de desmielinización, el diagnóstico de EM es casi seguro. Esta situación se conoce como *síndrome clínicamente aislado*. En los estudios a largo plazo de Brex et al (2002), que siguieron a pacientes con episodios desmielinizantes iniciales

durante más de 14 años, en términos prácticos no se encontraron otros diagnósticos más que EM o sospecha de EM. Raras veces los casos de encefalomielitis postinfecciosa, EAD o vasculitis pueden presentarse de forma similar. Además, estudios de seguimiento han demostrado que un porcentaje significativo de pacientes con lesiones en la RM detectadas al inicio no progresan a EM clínicamente sintomática, incluso tras muchos años de seguimiento. La enfermedad desmielinizante monofásica se discute en el apartado «Diagnóstico diferencial» en este capítulo. Estos pacientes deberían clasificarse como EM posible según los últimos criterios diagnósticos.

TABLA 58.5

Pruebas paraclínicas de diagnóstico de EM

¿QUÉ ES UNA RM POSITIVA?

- Tres de los cuatro siguientes:
- 1 lesión de médula o cerebro realizada con gadolinio o 9 lesiones hiperintensas en T2 en cerebro y/o médula si no hay ninguna lesión realizada con gadolinio
 - 1 o más lesiones infratentoriales cerebrales o lesión medular
 - 1 o más lesiones juxtacorticales
 - 3 o más lesiones circunventriculares

Nota: las lesiones medulares individuales pueden contribuir junto con lesiones cerebrales Individuales para alcanzar el número de lesiones T2 necesarias

¿QUÉ PROPORCIONA EVIDENCIA DE DISEMINACIÓN EN EL TIEMPO POR RM?

- Una lesión realizada con gadolinio detectada al menos 3 meses después del comienzo del episodio clínico Inicial en un lugar diferente al episodio inicial
- 0
- Una nueva lesión T2 detectada en cualquier momento comparada con una imagen de referencia realizada al menos 30 días después del episodio clínico inicial

¿QUÉ ES UN LCR POSITIVO?

Bandas IgG oligoclonales en el LCR (y no en suero) o índice IgG elevado

¿QUÉ SON PEV POSITIVOS?

Onda retrasada pero bien conservada

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EM (Tabla 58.6) está bastante limitado en el marco de un adulto joven con dos o más episodios clínicamente distintos de disfunción del SNC con una resolución como mínimo parcial. Los problemas surgen con presentaciones atípicas, episodios monofásicos o enfermedad progresiva. La naturaleza inusual de algunos síntomas sensitivos y la dificultad de los pacientes para describir estos síntomas pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo de trastorno de conversión. La naturaleza retrospectiva de las investigaciones también oscurece los detalles de sucesos anteriores y dificulta la constatación de episodios previos en algunos casos. Una enfermedad monofásica con síntomas atribuibles a una localización del SNC crea un amplio diagnóstico diferencial que incluye neoplasias, trastornos vasculares o infecciones. Estudios de imagen adecuados pueden ayudar a clarificar la situación, pero depende de la localización de la afectación y la progresión clínica. La mayoría de dificultades surgen con la disfunción progresiva del SNC, en la que debe tenerse el mayor cuidado para excluir etiologías tratables (p. ej., deficiencia de vitamina B₁₂, lesiones compresivas de la médula espinal, malformaciones arteriovenosas, angiomas cavernosos, malformación de Arnold-Chiari), causas infecciosas (sífilis, HTLV-1, VIH), o trastornos hereditarios (leucodistrofia metacromática del adulto, adrenomieloneuropatía, trastornos espinocerebelosos, CADASIL).

Un error frecuente es sobreinterpretar lesiones múltiples hiperintensas en la RM como equivalentes a EM. Los síntomas clínicos deben ser indicativos de una EM. Unas pocas lesiones en la sustancia blanca en las secuencias potenciadas en T2 de la RM no son infrecuentes, particularmente en ancianos, pero no indican un diagnóstico de EM.

Estos criterios diagnósticos se desarrollaron por consenso del International Panel on the Diagnosis of MS.
Cortesía de la National Multiple Sclerosis Society, 2006; <http://www.nationalmssociety.org>.

TABLA 58.6

Diagnóstico diferencial en la esclerosis múltiple**ENFERMEDADES INFLAMATORIAS**

Angéltis granulomatosa
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Sjögren
Enfermedad de Behget
Poliarteritis nodosa
Encefalomiéltis paraneoplásica
Encefalomiéltis aguda diseminada, encefalomiéltis postinfecciosa

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Neuroborreliosis de Lyme
Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1*
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Leucoencefalopatía multifocal progresiva*
Neurosifilis*

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

Sarcoidosis
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis linfomatoide

ENFERMEDADES DE LA MIELINA

Leucodistrofia metacromática (juvenil y adulta)*
Adrenomieloleucodistrofia*

MISCELÁNEA

Trastornos espinocerebelosos*
Malformación de Arnold-Chiari
Deficiencia de vitamina B₁₂*

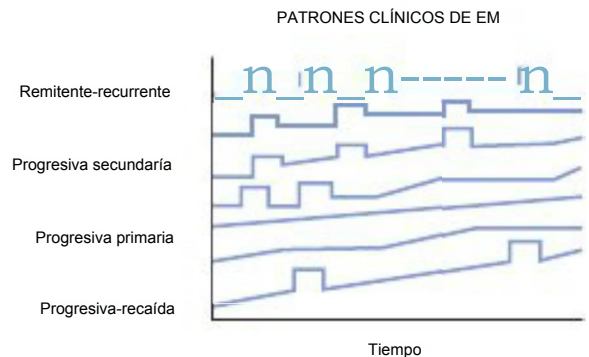
*Indica trastornos que son predominantemente importantes para realizar un diagnóstico diferencial en el contexto clínico de una enfermedad progresiva.

Las vasculitis del SNC tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad de Sjögren, la poliarteritis nudosa, la sífilis, enfermedades retrovíricas y la enfermedad de Behget pueden producir todas ellas lesiones multifocales con o sin un curso remitente-recurrente. El LES puede presentarse como un síndrome neurológico recurrente antes de que se declaren las manifestaciones sistémicas de esta enfermedad. El síndrome de Behget se caracteriza por ulceraciones buco-genitales, además de por los hallazgos neurológicos multifocales. La sarcoidosis del SNC puede confundirse con la EM con lesiones multifocales neurológicas y en la RM. Aunque infrecuente, la EAD debe considerarse en el diagnóstico diferencial (v. «Encefalomiéltis aguda diseminada [EAD]», más adelante en este capítulo). Se ha descrito un fenotipo similar a la EM asociado con defectos genéticos mitocondriales. Más importante que los elementos característicos de la EM son los elementos que impulsarían al clínico a reconsiderar el diagnóstico de EM (bandera roja indicando que otro diagnóstico es más probable) (Charil et al, 2006). Muchos médicos no prosiguen con nuevos escalones diagnósticos cuando un paciente se etiqueta como afectado por EM. Las manifestaciones que deben alertar al clínico acerca de la existencia de otras enfermedades neurológicas incluyen: 1) historia familiar de enfermedad neurológica; 2) un nivel espinal bien delimitado en ausencia de enfermedad por debajo del agujero magno; 3) dolor de espalda importante que persiste; 4) síntomas y signos que pueden atribuirse a una localización anatómica; 5) pacientes mayores de 60 años de edad o menores de 15 años al inicio, y 6) enfermedad progresiva

(v. Tabla 58.3). Ninguno de estos elementos excluye el diagnóstico de EM, pero en estas situaciones deben buscarse otras etiologías antes de aceptar el diagnóstico de EM.

Evolución

La evolución clínica más característica de la EM es la aparición de brotes (Fig. 58.8), los cuales pueden definirse como la disfunción clínica de inicio agudo o subagudo que normalmente alcanza su pico tras varios días a varias semanas seguido por una remisión durante la cual los síntomas y signos se resuelven parcial o completamente. La duración mínima para definir una recaída ha sido establecida arbitrariamente en 24 horas. Es menos probable que los síntomas clínicos de menor duración representen lo que se considera como un verdadero brote o recaída (es decir, formación de una nueva lesión o extensión del tamaño de una lesión previa). El empeoramiento de una disfunción clínica previa puede suceder junto con fiebre, infección, actividad física o trastorno metabólico con una duración de horas a 1 día o más. Tal empeoramiento se considera que refleja un bloqueo de la conducción en axones previamente desmielinizados. Los brotes de EM varían de forma acusada con respecto al lugar del SNC afectado; la frecuencia de los episodios (los intervalos libres entre brotes oscilan de semanas a meses); el modo de inicio (de bastante rápido a subagudo), y la duración, gravedad y calidad de la remisión. La frecuencia de las recaídas es muy variable y depende de la población estudiada y de la cercanía de la observación y de registro por parte de pacientes y médicos. Los resúmenes de muchos estudios proporcionan una cifra promedio de 0,4 a 0,6 brotes por año. Los pacientes seguidos estrechamente en estudios clínicos tienen una mayor tasa de brotes, lo que probablemente refleja la autoselección y los registros y exploraciones más cuidadosos en dichos estudios. La tasa de brotes en el grupo placebo en estudios clínicos oscila de 0,8 a 1,2 brotes por año. En general, las recaídas son más frecuentes durante los primeros años de la enfermedad y tienden a disminuir en años posteriores. Una evolución marcada por episodios, intercalados con períodos durante los que la enfermedad parece relativamente latente se denomina *remitente-recurrente*.

**FIGURA 58.8** Los cursos clínicos de la esclerosis múltiple.

(Datos de: Lublin, F. D. y Reingold, S. C. 1996, «Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society [EE.UU.] Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis», *Neurology* vol. 46, págs. 907-911.)

Aproximadamente el 15% de los pacientes nunca experimentan un segundo episodio. La frecuencia exacta de esta EM benigna es desconocida, debido a que muchos de estos individuos nunca llegan a solicitar atención médica. Los estudios necrópsicos observan un número significativo de casos con patología del SNC indicativa de EM y sin pruebas clínicas documentadas de esta enfermedad. Asimismo, algunos estudios de RM han mostrado placas similares a las de la EM en secuencias T2 en pacientes que nunca han tenido un episodio neurológico. Los familiares asintomáticos de pacientes con EM pueden tener lesiones visibles en la RM indicativas de desmielinización. La utilización de la RM puede aumentar el espectro de la EM detectando casos leves que previamente no fueron incluidos en estudios pronósticos.

Se ha acordado una estandarización de términos para determinar el patrón y la evolución de la enfermedad (Lublin y Reingold, 1996). Se han descrito cuatro categorías de la enfermedad (v. Fig. 58.8):

- EM remitente-recurrente: recaídas definidas claramente con recuperación total o con secuelas y déficit residual en la recuperación. Los períodos entre las recaídas de la enfermedad se caracterizan por una falta de evolución de la enfermedad.
- EM secundariamente progresiva: enfermedad remitente-recurrente inicial seguida por progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y estabilizaciones.
- EM primariamente progresiva: progresión de la enfermedad desde el inicio con estabilizaciones ocasionales y mejorías menores temporales permitidas.
- EM progresiva recurrente: enfermedad progresiva desde el inicio, con recaídas agudas claras, con o sin recuperación completa. Los períodos entre recaídas se caracterizan por una progresión continua.

También se han descrito dos resultados según la gravedad: EM benigna es la enfermedad en la que el paciente permanece completamente funcional en todos los sistemas neurológicos tras 15 años del inicio de la enfermedad y EM maligna es la enfermedad con un curso rápidamente progresivo, que conduce a una discapacidad significativa en múltiples sistemas neurológicos o a la muerte en un espacio relativamente corto tras el inicio de la enfermedad.

En un estudio transversal, aproximadamente el 55% de los pacientes observados tenían RR, el 31%, SP; el 9%, PP y el 5%, PR.

La tasa de progresión clínica de la EM es variable. El índice de discapacidad clínica utilizado habitualmente es la escala de discapacidad expandida de Kurtzke (EDSS), que utiliza números que oscilan de 0 para una exploración y función normales hasta 10 para la muerte causada por EM. Esta escala no es lineal y hace un gran énfasis en la capacidad de ambulación con puntuaciones por encima de 4. La mayoría de poblaciones con EM tienen distribuciones bimodales de la puntuación del EDSS, con valores máximos en 1 y 6 (deambulación con asistencia unilateral). El tiempo transcurrido por un paciente en un nivel dado de discapacidad varía según la puntuación. Así, para pacientes con puntuaciones de EDSS de 4 o 5, el tiempo medio transcurrido en estos niveles fue de 1,2 años, mientras que para aquellos con un EDSS de 1, el tiempo medio transcurrido en este nivel fue de 4 años, y en un EDSS de 6 fue de 3 años. Estos resultados tienen importantes implicaciones para la realización de estudios clínicos con respecto a la selección de pacientes, estratificación y duración del seguimiento: si se incluyen muchos pacientes con EDSS de 1 o 6, se observan pocos movimientos en un grupo seguido durante 1 año o 2. En una cohorte de pacientes seguidos durante 25 años (en la era pretratamiento), se encontraron los siguientes datos: el 80% de los

pacientes habían alcanzado la fase progresiva a los 25 años, el 15% de los pacientes habían muerto, el 65% habían alcanzado un valor EDSS 6 (requerían ayuda para andar) y el 50% de los pacientes alcanzó un valor EDSS 6 dentro de los 16 años de inicio. Estudios más recientes sugieren un curso de la progresión algo más lento (Pittock et al, 2004; Tremlett et al, 2006).

La EDSS, aunque utilizada universalmente en estudios clínicos, tiene un importante número de limitaciones. Incluso con un entrenamiento especial y un examinador a ciegas del estudio, son frecuentes las variaciones en la puntuación entre los distintos evaluadores y en el mismo evaluador. Las puntuaciones EDSS de 4 o más dependen casi completamente de la capacidad de andar; alcanzados estos niveles, el desarrollo de demencia, pérdida de visión y debilidad de las manos puede pasar desapercibido para la puntuación. Una implicación obvia de estos hechos es que además deben utilizarse otras medidas de resultados y que cambios mínimos únicamente en la EDSS no deben sobrevalorarse. La Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) es un instrumento clínico diseñado para evitar los problemas encontrados con la EDSS (Cutter et al, 1999). La MSFC consta de tres partes: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), 9-Hole Peg Test (9HPT) y Timed 25-Foot Walk (T25FW). Estas tres medidas tienen en cuenta la cognición, la función de las extremidades superiores y de las extremidades inferiores. Se obtiene una puntuación *z* para cada medida y se deriva entonces una puntuación *z* combinada. La MSFC se ha validado en varios estudios clínicos. Los tests pueden ser realizados por personal no médico y son muy reproducibles y previsibles. Esta nueva medida se está utilizando actualmente en ensayos clínicos de EM.

Efecto de los factores exógenos en la evolución

El papel de varios factores exógenos mediante la influencia en el desarrollo de la EM o mediante la inducción las exacerbaciones de la enfermedad se ha examinado utilizando técnicas epidemiológicas. Un número desproporcionadamente elevado de recaídas ocurre en pacientes con EM que han sufrido recientemente una infección vírica y un elevado número de infecciones se siguen de episodios agudos. El aumento del interferón- γ y TNF- α producido por células del sistema inmunitario durante las infecciones víricas pueden intervenir en esta mayor tasa de recaídas mediante el aumento de la expresión de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas de adhesión en células del sistema inmunitario y el SNC, con un incremento resultante en el número de células T activadas que son atraídas al SNC.

La existencia de un vínculo entre los sucesos estresantes y la exacerbación de la EM es objeto de controversia. Los traumatismos no parecen estar implicados en la inducción o la recaída de la enfermedad. La realización de procedimientos diagnósticos neurológicos como la mielografía y la punción lumbar no se han vinculado con el agravamiento del curso de la EM, ni tampoco la administración de anestesia general o local o la cirugía. Los datos recientes no establecen una relación entre vacunación y exacerbaciones de la enfermedad, y no hay datos convincentes que apoyen evitar la vacunación, por ejemplo, para la gripe o hepatitis.

Efecto del embarazo sobre la evolución

La EM es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres y que tiene una incidencia máxima durante la edad fértil. La influencia del embarazo sobre la EM se ha estudiado repetidamente, con datos

que indican que las recaídas disminuyen durante el embarazo y que son más frecuentes de lo esperado en los 3 meses del período posparto (Vukusic y Confavreux, 2006). Existe un acuerdo general en que el pronóstico global no es diferente en las mujeres que han estado embarazadas comparado con las que no lo han estado. Los estudios de mujeres con EM no revelan incrementos en la muerte neonatal, embarazos ectópicos o abortos espontáneos. Estos datos sugerirían que el embarazo no tiene un efecto nocivo sobre la EM y que la EM no tiene un efecto negativo sobre el feto o la evolución del embarazo. En un estudio de mujeres posmenopáusicas no hubo diferencias en la gravedad de la enfermedad en mujeres multiparas o nulíparas.

PRONÓSTICO

Aunque existe una gran variedad individual respecto al pronóstico de la enfermedad, se han identificado varios factores como posibles indicadores pronósticos.

- **Sexo:** la EM parece seguir un curso más benigno en mujeres que en hombres.
- **Edad de inicio:** el promedio de edad de inicio de la EM es de los 29 a los 32 años. El inicio a una edad más temprana es en apariencia un factor favorable, mientras que el inicio a edades posteriores conlleva un pronóstico menos favorable. Como se ha establecido previamente, el patrón de la enfermedad varía en los diferentes grupos de edad; la forma remitente-recurrente es la más frecuente en pacientes jóvenes y la forma progresiva es más habitual en el grupo de mayor edad. Faltan datos respecto a si el pronóstico difiere en función de la edad en pacientes con patrones similares de la enfermedad.
- **Evolución inicial de la enfermedad:** la forma remitente-recurrente de la enfermedad está asociada con un mejor pronóstico que la enfermedad progresiva. Una elevada tasa de brotes al inicio del curso de la enfermedad puede correlacionarse con un menor tiempo para alcanzar un EDSS 6, así como un menor intervalo entre brotes.
- **Síntomas iniciales:** se ha encontrado en varios estudios que es un factor pronóstico favorable la afectación de las vías sensitivas o la

disfunción de los nervios craneales, particularmente la NO, mientras que los síntomas piramidales y en particular del tronco cerebral y cerebelosos conllevan un peor pronóstico.

Las formas benigna y fulminante de EM están reconocidas. No existe un acuerdo entre quienes trabajan en este campo sobre el sentido de estos términos. Un paciente cuya enfermedad ha tenido un curso benigno durante 15 años sólo rara vez desarrolla un curso más grave. Los pacientes con enfermedad leve (EDSS puntuación 0-3) 5 años tras el diagnóstico es infrecuente que progresen a enfermedad grave (EDSS puntuación 6) a los 10 años (7,5% de pacientes) y a los 15 años (11,5% de pacientes). El término *EM maligna* es utilizado de forma variable por los diferentes investigadores; algunos lo emplean para insinuar una evolución rápida, otros una evolución en la que existen recaídas graves frecuentes con poca recuperación. Los indicios sobre la etiología, la susceptibilidad y los factores de resistencia deben estar presentes en los extremos del espectro clínico, pero son difíciles de encontrar actualmente. Entidades como la enfermedad de Devic, la esclerosis concéntrica de Baló y particularmente la enfermedad de Marburg son variantes más fulminantes de la EM que llevan a una discapacidad temprana e incluso la muerte.

En la Tabla 58.7 se detalla el riesgo de desarrollar un segundo episodio desmielinizante y, por tanto, el episodio que define la EM, después de un episodio inicial (el síndrome clínicamente aislado).

Neuritis óptica

La incidencia de alteraciones en la RM en niños con NO es menor que en los adultos. Este factor, unido a la experiencia clínica, sugiere que la tasa de progresión a EM en niños con NO aislada bien puede ser menor que en adultos. Datos de 5 años del Optic Neuritis Treatment Trial original revelaron que la probabilidad acumulada a 5 años de desarrollar una EM clínicamente definida fue del 30% y no difería por grupo de tratamiento (prednisona oral, metilprednisolona intravenosa, placebo). Sin embargo, la RM fue un potente predictor; el riesgo de desarrollar una EM clínicamente definida a los 5 años fue del 16% en pacientes sin lesiones cerebrales en la RM y del 51% en pacientes con tres o más lesiones.

TABLA 58.7 Riesgo de esclerosis múltiple después de episodios monosintomáticos

INVESTIGADOR	SEGUIMIENTO	PACIENTES	LESIONES EN LA RM	PORCENTAJE DE CONVERSIÓN A EMCD	EDSS > 3	EDSS > 5,5
Morrisey, 1993	5 años	32	0	6	0	
		6	1	17	0	
		18	2-3	67	17%	
		13	4-10	92	30%	
		16	> 10	80	56%	
O'Riordan, 1998	10 años	27	0	11	0	4%
		3	1	33	0	0
		16	2-3	87	31%	13%
		15	4-10	87	27%	20%
		20	> 10	85	75%	35%
Brex, 2002	14,1 años	21	0	19	0	0
		18	1-3	89	31%	12,5%
		15	4-10	87	53%	38%
		17	> 10	88	80%	73%

El porcentaje de conversión a EM clínicamente definida (EMCD) indica que el paciente presenta un segundo episodio clínico.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; RM: resonancia magnética.