**ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

1. **INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Múltiple (EM), denominada también Esclerosis en Placas, es una afección inflamatoria desmielinizante crónica, que se presenta preferentemente en adultos jóvenes, que evoluciona por episodios recurrentes de compromiso neurológico focal agudo, con remisiones de carácter incompleto, y que determinan secuelas aditivas en el tiempo. Los trastornos clínicos corresponden principalmente a lesiones de nervios ópticos, médula espinal, tronco cerebral, cerebro y cerebelo, expresados en trastornos motores, parestesias, disminución de la visión. diplopía, nistagmus, disartria, temblor de intención, trastornos de la sensibilidad táctil y cinestésica, trastornos esfinterianos, paraparesia, y alteraciones de respuesta emocional.

* 1. **DIAGNOSTICO**

El diagnostico puede ser difícil en fase temprana de la enfermedad, no obstante en la evolución, y al recurrir los episodios de exacerbación aguda o brotes, se presentan compromisos neurológicos deficitarios de localización múltiple, y la certeza diagnóstica alcanza el máximo.

No existe un examen diagnóstico de laboratorio disponible, por lo que el diagnóstico clínico se fundamenta: a) en la presencia de una historia de alteraciones neurológicas con fluctuaciones (brotes de exacerbación y remisión) o curso evolutivo progresivo lento; b) alteraciones en el examen clínico neurológico que ponen en evidencia la localización múltiples lesiones en la substancia blanca del sistema nervioso central.

El examen de líquido céfalo raquídeo (LCR) muestra alteraciones en un 90% de los pacientes. Un 50% de los pacientes presenta pleocitosis, con más de 5 linfocitos. La pleocitosis es más pronunciada en la fase temprana y durante las exacerbaciones, en la evolución de la enfermedad. Cerca del 75% de los pacientes tienen elevación de gamaglobulinas en el LCR, con elevación IgG, las que alcanzan el 12% o más de la proteína total de LCR. Se puede determinar una relación entre el contenido de IgG en LCR/ IgG en plasma, cuyo índice se relaciona con la elevación selectiva de IgG en LCR. En EM se presentan moderadas elevaciones del contenido de proteína en LCR, y valores superiores a 100 mg/dl son raros.

Utilizando electroforesis de alta resolución, se puede demostrar la presencia de bandas oligoclonales de IgG, en 85 a 95% de los pacientes con EM definida, no obstante también pueden encontrarse en otras afecciones del

Sistema Nervioso Central (SNC) como neurosífilis, Panencefalitis esclerosante subaguda, meningitis por hongos, Panencefalitis por virus rubéola.

Atendido lo anterior, y a su presencia desde etapas tempranas de la enfermedad, la determinación de bandas oligoclonales de IgG puede utilizarse como un test de confirmación diagnóstica, en la presencia de clínica sugerente y las alteraciones características en la Resonancia

Nuclear Magnética (RNM).

El hallazgo de una elevación de la proteína básica de la mielina, puede confirmar que una alteración aguda del SNC corresponde a desmielinización activa, por un brote de EM u otra afección aguda, mielitis transversa, neuritis óptica, desmielinización inducida por radioterapia, etc.

Elevaciones superiores a 9 ng/ml sugieren desmielinización activa. Este examen también tiene limitaciones diagnósticas para EM.

El examen de Potenciales Visuales evocados, Potenciales Auditivos Evocados, y Potenciales Somato Sensitivos Evocados, presentan también alteraciones en pacientes con

EM. Hasta el 80% de los pacientes con EM definida presentan alteraciones en el examen de potenciales visuales evocados, y al menos un

50% de estos pacientes no tenían alteración clínica por esta lesión de vía óptica.

Los estudios neurorradiológicos realizados por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo y médula espinal, han contribuido invaluablemente al diagnóstico de EM, y la comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad.

La imágenes obtenidas por Resonanacia Nuclear Magnética (RNM) ha mejoradosignificativamente el diagnóstico y el control evolutivo de la enfermedad, así mismo, ha contribuido a una mejor comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes en la EM.

Utilizando imágenes en T1 con gadolinio (Gd), se ha demostrado la ruptura de la barrera hematoencefálica en áreas focales de inflamación activa, que precede a la aparición de nuevas lesiones cerebrales y oras anormalidades. Este hallazgo sugiere que la inflamación se presenta cuando comienza a desarrollarse una nueva lesión, y proporciona la evidencia adicional de que la inflamación es un episodio temprano y quizás el principal en el desarrollo de los cambios producidos en la sustancia blanca en la EM.

Además de aportar información básica acerca de la naturaleza de la EM, la RNM en imágenes T1+Gd puede proporcionar valiosísima información sobre la actividad patológica en pacientes individuales que padecen la enfermedad, revelando la presencia de lesiones nuevas y en vías de extensión. Existe evidencia de que la RNM en imágenes T1+Gd es más sensible que la evaluación clínica, para la detección de la actividad patológica. La RNM con imágenes T2 (densidad protónica) se utiliza para obtener una medición objetiva del volumen total de la lesión dentro del cerebro, a consecuencia de componentes activos (agudos) e inactivos (crónicos).

La RNM también desempeña entonces un rol importante en la confirmación del diagnóstico de EM y la exclusión de otras posibilidades diagnósticas, ha contribuido en forma muy significativa en los estudios diseñados para evaluar los tratamientos, además de esclarecer la patogénesis y la historia natural de la EM. La evaluación de los parámetros obtenidos mediante RNM, puede proporcionar una medición objetiva, sensible, confiable y cuantitativa de los resultados, para su empleo en estudios clínicos.

La RNM no debe reemplazar las mediciones tradicionales de los resultados clínicos, tales como la discapacidad y las exacerbaciones [Expanded Disability Status Scale (EDSS)], aunque ciertamente complementa estas evaluaciones.

* 1. **ETIOLOGÍA**

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta principalmente a adultos jóvenes. Su etiología es aún desconocida, sin embargo las investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio, sugieren un mecanismo auto inmune, probablemente desencadenada por un proceso infeccioso (por ejemplo un virus), que induce una respuesta inmune mediado por células T, en un individuo genéticamente susceptible. Los factores genéticos son importantes en EM, pero su relación es compleja. La enfermedad está asociada significativamente con determinantes antigénicos particularmente con halotipos DRw15, DQw6 y Dw2. Las moléculas de superficie de las células HLA codificadas por estos genes, se ligan al antígeno extraño, y este complejo es luego reconocido por el receptor de la célula T. La susceptibilidad a la EM puede estar también deteminada por receptores de las células T. El factor ambiental puede también desempeñar un rol significativo en la etiología de la EM. Los estudios de migraciones han revelado que los factores que determinan la susceptibilidad a la enfermedad se adquieren antes de los 15 años de edad. Los individuos que se mudan a otra región geográfica antes de los quince años asumen el riesgo que prevalece en su nuevo ambiente, mientras que aquellos que migran después de los 15 años, llevan consigo el riesgo prevalente en su lugar de origen.

* 1. **PATOLOGÍA**

En cuanto a su patología, la EM se caracteriza por la presencia de lesiones en el SNC, llamadas placas, que consisten en áreas de desmielinización bien definidas y muy cercanas las reacciones celulares inflamatorias perivasculares.

Si bien las placas se encuentran diseminadas en toda la substancia blanca, se localizan preferentemente en la región periventricular, los nervios ópticos, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. Las lesiones activas están constituidas principalmente por linfocitos T activados y macrófagos, hallazgo que sugiere la presencia de un proceso inmunológico activo. Las lesiones más antiguas contienen menos células inflamatorias, con presencia de gliosis.

Los mecanismos de la patogénesis de la desmielinización mediada inmunologicamente son complejos, pero parecen estar asociados con la

desrregulación de las citoquinas (por ejemplo, Interferón gamma, expresión del factor de necrosis tumoral alfa

-FNTα). En el examen de sangre periférica, se encuentran también anormalidades imunológicas, semejantes a las encontradas en pacientes con otros desórdenes autoinmunes (por ejemplo: lupus eritematoso sistémico). Estas alteraciones incluyen el aumento de los niveles séricos de la molécula de adherencia intracelular

-1 (ICAM-1), incremento del FNTα, y expresión del RNA mensajero de las linfotoxinas de las células mononucleares de sangre periférica aumentado, disminución de la supresión inducida por la concanavilina A y mediada por células T, y presencia de reacción linfocítica mixta autóloga.

Los defectos inmuno rregulatorios en la sangre de los pacientes con EM parecen estar acompañados por la rápida migración de células T activadas desde la sangre periférica al SNC. La captación y el pasaje de estas células T activadas al SNC, vía células endoteliales cerebrales, comprenden interacciones complejas entre las moléculas adherentes, las citoquinas y otros factores. Por lo tanto la EM parece ser una enfermedad tanto del SNC, en el que se produce una respuesta inmune localizada, como del compartimento inmune periférico.

* 1. **EPIDEMIOLOGÍA**

Las mujeres son 1,9 a 3,1 veces más propensas a desarrollar EM que los hombres. El comienzo de la enfermedad raramente se manifiesta antes de la pubertad o después de los 60 años de edad. Después de la pubertad, la incidencia aumenta rápidamente, alcanzando un peak a los 30 años. La incidencia sigue siendo alta en la cuarta década y luego desciende abruptamente. La EM es más frecuente en regiones de clima frío o templado. En los Estados Unidos de Norte América (EUA), la prevalenciaglobal de EM aumenta de sur a norte. En comparación con los individuos caucásicos, el riesgo relativo para los individuos negros en EUA es de 0,4. En 1990, había aproximadamente250.000 a 350.000 personas en EUA con EMdiagnosticada como clínicamente definida, probable o posible, diagnosticandose alrededor de 200 nuevos casos por semana.

1. **CLASIFICACIÓN Y CURSO CLÍNICO**

El curso clínico de la EM es sumamente variable, con un inicio típico entre los 20 a 50 años de edad, mayor entre 25 a 30 años.

Históricamente se han empleado varios sistemas de clasificación, pero generalmente se considera que existen cuatro formas principales de EM: EM recurrente-remitente (EM-RR), y EM progresiva (EM progresiva primaria y EM progresiva secundaria). La mayoría de los pacientes presenta un curso recurrente -remitente (EM-RR), con episodios de disfunción neurológica separados por períodos en los que se producen grados variables de recuperación y estabilización. La repetición de los brotes o exacerbaciones es variable, pudiendo estar distanciados por muchos años, o ser varios en el curso de un mismo año. En los primeros 10 años de EM. los pacientes generalmente presentan episodios neurológicos agudos (exacerbaciones o brotes) seguidos de períodos de remisión, intervalos de duración impredecibles.

Generalmente, se dice, que la frecuencia de las exacerbaciones disminuyen con el tiempo, pero la evidencia es conflictiva.

. El paciente promedio presenta aproximadamente dos exacerbaciones cada tres años.

Cerca del 10 a 20 % de los pacientes con EM de comienzo joven y una proporción mayor de los pacientes de comienzo más tardío, presentan una forma de EM progresiva primaria, con un deterioro gradual de la condición neurológica desde el inicio de los síntomas. Esta variedad evolutiva desafía las habilidades clínicas diagnósticas, y exige las mayores destrezas de examen y juicio clínico para precisar el carácter multifocal de la enfermedad. Aproximadamente un 50 % de los pacientes con EM-

RR presentan, tras 10 años de enfermedad, una conversión evolutiva, con una gradual progresión del compromiso neurológico, lo que se denomina EM secundariamente progresiva. En esta fase de la enfermedad, los brotes son infrecuentes, y existe un deterioro gradual pero inexorable de la función neurológica.

La forma recurrente progresiva de EM (EM-RP) es otra variedad evolutiva, en la que los pacientes presentan un deterioro escalonado progresivo, con un incremento del compromiso neurológico, por la adición de secuelas que experimentan poca recuperación brote tras brote.

Los signos y síntomas más comunes al comienzo de la EM, incluyen debilidad de uno más miembros, pérdida de la visión, par estesias, diplopía, vértigos e inestabilidad. El comienzo de la enfermedad puede ser tanto mono como polisintomático. El curso clínico de la EM es sumamente variable, con el tiempo, hay menor recuperación tras cada brote, con la consecuente acumulación residual de las diversas secuelas, lo que induce una progresiva discapacidad e invalidez.

* 1. **EXACERBACIONES**

Las exacerbaciones de la EM se han definido e interpretado de distintas maneras. En el marco de los estudios clínicos a menudo se definen como agravamiento percibido de viejos síntomas o aparición de nuevos, atribuibles a EM y acompañadas por una anormalidad neurológica objetiva característica; por ejemplo agravamiento de 0,5 puntos en la la Escala Ampliada de Discapacidad [Expanded Disability Status Scale (EDSS)], de por lo menos 24 a 48 horas de duración, en pacientes que estaban estables o que habían mejorado durante los 30 días anteriores. Las exacerbaciones también se denominan brotes, ataques o episodios.

Las alteraciones subyacentes a las exacerbaciones o brotes, así como lasubsecuente progresión de la enfermedad y agravación de los déficit neurológicos de los pacientes, ha sido interpretada como un proceso esporádico de inflamación y desmielinización focales , en áreas elocuentes del encéfalo y la médula espinal, en tanto la progresión, secomprende como una acumulación de los trastornos focales de daño axonal y de la mielina.

Sin embargo, las imágenes obtenidas por Resonancia Nuclear Magnética (RNM), disponibles los últimos 10 años, han puesto en evidencia, que el compromiso es más amplio y extenso, lo que se pone de manifiesto en las imágenes obtenidas en T1 sin con medio de contraste paramagnético, y T2. Más aún el análisis espectroscópico de cortes e imágenes obtenidas por RNM, ponen de relieve que hay alteraciones axonales, las que podrían estar relacionadas con el daño irreversible y las secuelas de la EM, que por muchos años fueron ignoradas en privilegio de las alteraciones de la mielina. Estos hallazgos, han determinado una nueva óptica de los trastornos y bases inmuno patológicas relacionadas con la EM, eclipsandose el rol de los auto antígenos relacionados a la mielina, focalizandose la atención a los mecanismos de daño axonal, ya que serían éstos los más relevantes en la patogenia del daño irreversible y las manifestaciones clínicas de la EM.

1. **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
	1. **MOTORAS**

A medida que la EM progresa, los pacientes exhiben un patrón característico de disfunción motora, expresión del compromiso de primera motoneurona, con espasticidad muymanifiesta. Esta se expresa como dificultades en la marcha, debilidad en los miembros menor destreza para tareas finas, clonus y espasmos, paraparesia o hemiparesia. La espasticidad es generalmente resultado de una lesión espinal y afecta por tanto a las piernas y el tronco.

Avanzado el curso de la enfermedad, los pacientes pueden presentan marcado tono flexor, lo que dificulta aún más la marcha, con bruscas caídas, calambres e incluso algunos pacientes tienen problemas para el empleo de una silla de ruedas.

Los signos piramidales pueden incluir exaltación de reflejos miotáticos, con o sin clonus aquiliano, reflejo cutáneo plantar extensor, y ausencia de reflejo cutáneo abdominal superficial. Puede observarse, en estadios avanzados de compromiso motor, atrofia en diferentes grupos musculares, por ejemplo en las manos, pectorales, deltoides, glúteos, esternocleido mastoideo y masetero, con disminución y pérdida de reflejos.

* 1. **VISUALES**

La neuritis óptica es comúnmente una manifestación temprana de la EM, se presenta por lo menos en el 20% de los pacientes. Sus primeros síntomas generalmente son dolor en el ojo o dolor supraorbitario, algunas veces acompañado de cefalea, que a menudo se agrava con el movimiento ocular o se presenta durante sólo durante el movimiento. El dolor se ve generalmente acompañado por sensibilidad del globo ocular. Después del comienzo del dolor se produce un súbito deterioro visual, generalmente en forma de visión borrosa. Por lo regular, la agudeza visual después de un a taque inicial, se recupera en varias semanas, a pesar de que muchos pacientes informan de la presencia continua de una imagen visual opaca, falta de apreciación del brillo de los colores, o de intolerancia a la luz intensa. Después de un gran esfuerzo, de un trastorno emocional, de fumar, de ingerir una comida caliente, de un aumento de la temperatura ambiental, o de la menstruación,algunos pacientes acusan un nuevo episodio momentáneo y temporal de alteraciones visuales, manifestación que se denomina síndrome de Uhthoff. Habitualmente, se cree que el 30 a 80% de los pacientes que sufren un episodio aislado de neuritis óptica y presentan lesiones en las imágenes por resonancia magnética finalmente desarrollarán EM.

* 1. **SENSITIVAS**

Los pacientes con EM manifiestan una amplia variedad de signos y síntomas sensoriales.

Los síntomas puramente sensoriales son comunes al comienzo de la enfermedad o en los primeros brotes. Las parestesias (hormigueo o hipoestesia) son comunes. Puede manifestarse pérdida de la sensibilidad perineal y disminución de lasensibilidad vaginal. Puede haber pérdida del sentido postural en una o en ambas manos. En la enfermedad más avanzada, el paciente puede experimentar una sensación de constricción alrededor de alguna parte del miembro inferior o pérdida de la sensación térmica. El síndrome de piernas inquietas es particularmente común en las mujeres. El dolor persistente relacionado con neuritis óptica, la neuralgia del trigémino, o espasmos reflejos dolorosos afectan a por lo menos el 30% de los pacientes. El lumbago es común.

Signo de Lehrmite. Es una característica clínica común de la EM, una sensación similar a un shock eléctrico que desciende por la columna a las piernas cuándo se flexiona el cuello. Esta sensación puede manifestarse en más del 30% de los pacientes. En un adulto joven sin antecedentes de traumatismo cervical, el signo de Lehrmite es indicativo de EM, aún en ausencia de otra sintomatología.

* 1. **CEREBELOSAS**

Los signos y síntomas de la EM asociados con la disfunción cerebelosa, son difíciles de precisar y distinguir entre las demásmanifestaciones de alteración neurológica, no obstante son muy comunes, e incluyen, alteraciones del equilibrio, dificultad para la marcha, temblor, ataxia y disartria. Los signos de alteración cerebelosa se presentan comúnmente asociados a otras alteraciones del examen y rara vez en la fase temprana de la enfermedad. Una vez que aparecen, los signos cerebelosos, tienen poca remisión y persisten. La ataxia y el temblor intencional cerebeloso constituyen síntomas muy incapacitantes en los pacientes con EM. Lostemblores intencionales, se manifiestan al momento de realizar un acto voluntario, e incluyen la característica oscilación del índice en la prueba índice nariz, con mayor temblor dismétrico al acercar el dedo al blanco. La disartria cerebelosa con voz escandida (articulación lenta y medida de las palabras) se observa en etapas avanzadas de la enfermedad.

* 1. **MENTALES**

Aproximadamente el 40% de los pacientes con EM acusa deterioro mental leve, mientras que la discapacidad intelectual severa es infrecuente.

Cuando se manifiestan deficiencias cognitivas, generalmente comprometen el aprendizaje, la memoria reciente, y el procesamiento de la información más que el lenguaje, el que sigue siendo normal.

Un trastorno emocional significativo puede ser una manifestación primaria del deterioro progresivo y una amenaza de exacerbaciones en pacientes con EM. Los trastornos afectivos son muy comunes en estos pacientes. Muchos pacientes, hasta un 54% de los pacientes presentan síndrome depresivo en el curso de la enfermedad, lo que tiene un efecto adverso significativo sobre la capacidad para desenvolverse en el trabajo y en el entorno familiar y social. La evidencia sugiere que la depresión es a menudo inadecuada mente reconocida y tratada en pacientes con EM.

1. **EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EM**

La severidad de la EM se valora mediante escalas de evaluación funcional que miden el grado de deterioro o discapacidad; mediante el análisis de la frecuencia, severidad y secuelas de las exacerbaciones; y mediante las imágenes de RNM. Cada uno de éstos métodos de evaluación desempeña un rol importante en los estudios clínicos diseñados para comparar y evaluar nuevas terapéuticas. La medición clínica del deterioro o de la discapacidad sigue siendo el patrón establecido para la evaluación de los estudios clínicos de EM definida. La medición de las exacerbaciones también es importante, pero no deben ser los únicos parámetros a evaluar, han de considerarse además las imágenes obtenidas por RNM.

Existen varias escalas de evaluación del grado de discapacidad en pacientes con EM. La más importante es la Escala Ampliada de Discapacidad [Expanded Disability Status Scale (EDSS)] o la escala de Kurtze, descrita por primera vez en 1955, y que mide el deterioro relacionado con EM, considerando siete sistemas funcionales: piramidal, sensitivo, visual (óptico), cerebeloso, intestinal -vesical, tronco cerebral, y mental; en escala de 0 a 10 puntos totales, considerando como 0 al examen normal. La otra escala de evaluación, se considera como complementaria, comúnmente denominada escala de Scripps [Neurological Rating Scale (NRS)].

* 1. **DISCAPACIDAD**

La acumulación de discapacidades físicas, es el factor que más afecta la vida de los pacientes con EM. A pesar de la progresión evidente de la incapacidad neurológica irreversible asociada con EM recidivante, la evaluación de la discapacidad impone un desafío debido al curso y naturaleza variable de la enfermedad, y a las percepciones subjetivas variables de la discapacidad informadas por los individuos. En un estudio de seguimiento longitudinal y geográfico de 1099 pacientes con EM que fueron evaluados en la Clínica de EM del Hospital Universitario de

London, Canadá, entre 1972 y 1984, Weinshenker y col. determinaron los tiempos medios de la totalidad de la población estudiada en alcanzar varios puntos cruciales de la EDSS (Expanded Disability Status Scale). El tiempo medio necesario para que toda la población del estudio alcance la DSS 3 (discapacidad moderada) fue de 7,69 años, y el tiempo medio para alcanzar la DSS

1. **TRATAMIENTO**

Existen actualmente varias alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de los pacientes.

Tres medicamentos reducen la frecuencia de las recaídas en los pacientes con EM-RR:

Interferón beta -1b (Betaseron), Interferón beta -1a (Avonex), y acetato de Glatiramer (Copaxone, llamado anteriormente copolímero

1). Los dos primeros ejercen un efecto imnunomodulador , y el tercero fue desarrollado como un análogo sintético de la proteína básica de la mielina. Los tres son de alto costo, y son efectivos en prevenir (más bien postergar) la recurrencia de nuevos episodios de exacerbación, no obstante resultan ineficaces en casi un tercio de los pacientes