

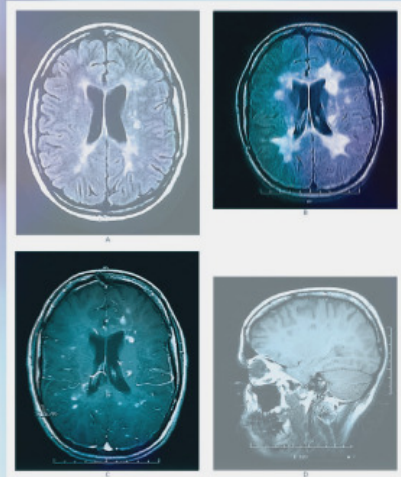
Esclerosis Múltiple

Detección y tratamiento precoz. La vía para una mejor calidad de vida del enfermo.

Arbizu, Txomin (1), Arroyo González, Rafael (2), Casanova i Estruch, Bonaventura (3), Fernández, Oscar (4), Izquierdo Ayuso, Guillermo (4), Montalbán, Xavier (5)

(1) Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (Barcelona); (2) Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid); (3) Responsable de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario La Fe (Valencia); (4) Director del Instituto de Neurociencias Clínicas del Hospital Regional Universitario Carlos Haya y Jefe de su Servicio de Neurología (Málaga); (5) Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Virgen Macarena (Sevilla); (6) Director del Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya (CEM-Cat) de la Unidad de Neuroinmunología Clínica del Hospital General Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

Miembros del Comité Científico de DETEM, plataforma independiente de neurólogos, especialistas en Esclerosis Múltiple, cuyo objetivo es difundir la importancia de la detección precoz de esta enfermedad. www.detem.es



La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC), de probable origen autoinmune, que actualmente afecta en España a unas 40.000 personas y cuya prevalencia se sitúa en torno a los 70 casos por cada 100.000 habitantes. Anualmente se detectan unos 1.500 nuevos casos, cifra que parece estar aumentando.

Numerosos estudios internacionales han demostrado claramente que es crucial atacar la enfermedad en su primera fase, pues puede retrasar la aparición de síntomas graves, modificar la evolución o reducir la progresión de la discapacidad, lo que repercutirá en una mayor calidad de vida de los pacientes y en que estos se puedan mantener independientes y activos por más tiempo.

Diversos estudios han demostrado recientemente que tratar a los enfermos, tan pronto como se detecta un primer episodio clínico, puede reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de forma grave y mejorar la calidad de vida de quienes finalmente la padezcan, retrasando la progresión de la discapacidad neurológica.

De ahí la importancia de detectar precozmente una enfermedad cuyos primeros signos no siempre se manifiestan directamente como síntomas clínicos claramente atribuibles a la enfermedad, por lo que en ocasiones se tiende a restar su importancia o a no establecer el vínculo patológico. Sin embargo, el origen de la EM ya está presente y comienza a progresar.

Importancia del diagnóstico precoz

La importancia del diagnóstico precoz se centra en dos conceptos fundamentales: por un lado, lo que se llama ventana terapéutica, es decir, que la máxima eficacia terapéutica —la limitación del desarrollo de las lesiones, la reducción del número e intensidad de los brotes y retraso en la aparición de la discapacidad— se consigue iniciando el tratamiento de forma precoz. Por otro, retrasar el comienzo de la enfermedad supone que el paciente tenga más probabilidades de beneficiarse de los avances terapéuticos que se vayan produciendo en el futuro.

Revisión Farmacoterapéutica

Aunque en algunas ocasiones al principio de la EM se acumula poca discapacidad y la calidad de vida no se ve demasiado afectada, la realidad es que el sustrato de la enfermedad ya se está desarrollando. Existen abundantes evidencias clínicas y científicas que indican que, de lo que ocurra en las fases iniciales de la EM, depende en gran medida su evolución posterior. En otras palabras, las lesiones –aún no clínicamente relevantes- de hoy en el sistema nervioso central son la causa de la discapacidad de mañana; de modo que si no se previenen hoy, mañana será demasiado tarde para conseguir la recuperación. Resulta clave detectar la EM cuanto antes para poder actuar a tiempo.

En la actualidad, aunque no existe ninguna prueba de laboratorio que de manera aislada permita confirmar o eliminar por completo la posibilidad de padecer EM, la tecnología disponible, particularmente la resonancia magnética, el análisis del líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados, sí permiten alcanzar un alto grado de seguridad en el diagnóstico, incluso antes de que haya una confirmación clínica de la enfermedad.

Si se detecta que los síntomas son provocados por la EM, el neurólogo podrá iniciar un tratamiento adecuado para que los brotes tarden más en aparecer y sus efectos sean menores.

De ahí la importancia de detectar precozmente la enfermedad a partir de los primeros síntomas, algo que puede resultar complicado en un principio, pues la EM puede manifestarse de diferentes maneras y con síntomas que se confunden con otras enfermedades.

Por ello, es de vital importancia que una persona que presenta síntomas típicamente referidos de esta enfermedad acuda al médico de atención primaria. Este, tras hacerle un examen preliminar y ante la sospecha de tener un caso de EM, derivará rápidamente al neurólogo para que pueda diagnosticar la enfermedad con técnicas adecuadas tales como la resonancia magnética.

■ Tratamientos actuales de la EM

A día de hoy no existe ningún tratamiento curativo para la EM y los que existen tienen un doble objetivo: por una parte, frenar la progresión de la enfermedad y, por otra, intentar mejorar las lesiones del sistema nervioso y sus secuelas neurológicas. Estos tratamientos se presentan en diferentes formas farmacéuticas y vías de administración.

Con el fin de modificar la evolución natural de la enfermedad, actualmente existen en el mercado cinco fármacos principales aprobados en España que han demostrado, en distintos ensayos clínicos, su eficacia para reducir el número de brotes y/o retrasar la evolución de la discapacidad en este tipo de pacientes. Tres de ellos son tratamientos con interferón, uno con interferón $\beta 1b$ y dos con interferón $\beta 1a$, otro con acetato de glatiramer y el quinto se trata de un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha 4$. Cada uno de ellos está indicado en una o más de las diferentes formas de EM principales (EMRR – remitente-recidivante; EMSP – secundaria progresiva; y el SCA – síndrome clínicamente aislado), y su posología y vía de administración difieren sustancialmente tal y como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1.

Tratamiento farmacológico

TIPO	INTERFERÓN A ALTA DOSIS-ALTA FRECUENCIA		INTERFERÓN A BAJA DOSIS		OTROS MONOCLONALES	ANTICUERPOS
	Interferón $\beta 1b$ 250 μg	Interferón $\beta 1a$ 44 μg	Interferón $\beta 1a$ 30 μg	Interferón $\beta 1a$ 22 μg		
Principio Activo	Interferón $\beta 1b$ 250 μg	Interferón $\beta 1a$ 44 μg	Interferón $\beta 1a$ 30 μg	Interferón $\beta 1a$ 22 μg	Acetato glatiramer	Natalizumab
INDICACIONES						
CSA	x	-	x	-	-	-
EMRR	x	x	x	x	x	x (2ª línea o de rápida evolución)
EMSP	x (con brotes)	x (con brotes)	-	x (con brotes)	-	-
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN						
Dosis	250 μg	44 μg	30 μg	22 μg	20 mg	300 μg
Frecuencia de administración	Cada dos días (15/mes)	3 veces a la semana (13/mes)	1 vez por semana (4/mes)	3 veces por semana (13/mes)	diario (30/mes)	1/mes
Cadena de frío	NO	SI	SI (*)	SI	SI	SI
Administración	Subcutánea	Subcutánea	Intramuscular	Subcutánea	Subcutánea	IV
Aplicación	Autoinyector	Autoinyector	Autoinyector	Autoinyector	Autoinyector	Bolo

*temp ambiente 3 meses

En el caso del tratamiento de los brotes agudos o recaídas se emplean principalmente los corticoides que, por sus propiedades antiinflamatorias, pueden reducir su duración y gravedad. No obstante, hay que tener en cuenta que este tratamiento no ha demostrado que reduzca la tasa de brotes ni retrase la evolución de la enfermedad, por lo que, en general, y al no disponer de datos definitivos sobre cual es la dosis óptima, la frecuencia y duración del tratamiento con corticoides se deberán individualizar en función de la gravedad del brote, la respuesta terapéutica y la tolerabilidad.

Actualmente hay diferentes líneas de investigación. Una de ellas se centra en la generación de fármacos basados en anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas específicas del sistema inmune que permiten modular su respuesta, como son, principalmente, el alemtuzumab, daclizumab, natalizumab (ya autorizado) y rituximab. Por otra parte, se han conocido resultados prometedores de un nuevo inmunomodulador, el FTY720, que reduce el número de linfocitos que llegan al SNC, atrapándolos en los ganglios linfáticos. También se está investigando el potencial del tratamiento con inmunoglobulinas para inducir la remielinización en el SNC y, de esta forma, favorecer la regeneración del tejido y la recuperación funcional. El trasplante autólogo de células madre para regenerar un sistema inmune nuevo y tolerante podría llegar a ser una alternativa para los pacientes con enfermedad muy agresiva y refractarios a los otros tratamientos autorizados.

Respecto al objetivo de intentar recuperar la pérdida de funcionalidad, producida por las lesiones del sistema nervioso, los tratamientos actuales son limitados y consisten, fundamentalmente, en realizar rehabilitación (fisioterapia, terapia ocupacional...).

Para finalizar, podemos señalar la existencia de numerosos tratamientos sintomáticos para el dolor, la fatiga, depresión, pérdida de fuerza, rigidez, urgencia para orinar, estreñimiento, etc. causados por la enfermedad. Cada uno de estos síntomas tiene un tratamiento que puede ser un medicamento específico o de tipo rehabilitador.

La EM puede variar en sus manifestaciones considerablemente en los distintos pacientes, ya que ataca el Sistema Nervioso en distintas localizaciones. En la mayoría de los casos, los síntomas en los estadios iniciales del proceso aparecen bruscamente como episodios pasajeros sin una causa reconocible. La aparición repentina de síntomas o su empeoramiento se conocen como recidiva o brote.

■ ¿Qué es la EM?

• Jóvenes y mujeres, principales afectados

La EM se desarrolla habitualmente en adultos jóvenes con un promedio de edad al inicio de entre 29 y

33 años, aunque el intervalo es muy amplio y puede darse también entre los 10 y los 59 años. A día de hoy representa la principal causa de discapacidad en adultos jóvenes tan sólo por detrás de los accidentes de tráfico. Un ejemplo de la magnitud de esta enfermedad radica en que en España hay el doble de pacientes afectados por EM que por ceguera.

Las principales afectadas por esta enfermedad son las mujeres, que tienen un 50% más de probabilidades de padecerla que los hombres; es decir, por cada dos varones enferman tres mujeres.

La EM es una enfermedad que afecta a numerosas –múltiple- zonas del SNC, causando lesiones y placas –esclerosis- en el encéfalo y/o en la médula espinal. No tiene un patrón de desarrollo previsible o establecido, es para toda la vida y los síntomas pueden variar de una persona a otra y, a lo largo del tiempo, en cada paciente.

• Causas de la Esclerosis Múltiple

Se desconoce su causa específica pero se cree que en su desarrollo podrían contribuir factores genéticos y/o ambientales. Es muy probable que el propio proceso no sea exclusivamente hereditario, pero está claro que existe una predisposición genética. Cuando las personas predispuestas se exponen a ciertos factores ambientales específicos, pero todavía parcialmente desconocidos, se puede desencadenar la EM.

Algunas hipótesis han señalado que la EM podría tener un origen viral aunque, por el momento, no se dispone de pruebas científicas fiables indicativas de que un virus específico cause el proceso.

A pesar de que no se conozca realmente la causa, se sabe con certeza que ocurre una alteración de la función del sistema inmunitario que afecta de manera decisiva el curso de la enfermedad. En la EM se dan procesos inflamatorios que lesionan las vainas de mielina y los oligodendrocitos (células encargadas de generar y mantener las vainas de mielina de los axones en el SNC, entre otras funciones). Nuestro sistema inmunitario es el encargado de proteger al organismo contra todos los tipos de infecciones. Cuando los leucocitos –células inmunitarias específicas- y las células inmunitarias activadas o "macrófagos" atacan a los microorganismos extraños (bacterias, virus, parásitos y hongos) se producen reacciones inflamatorias. Esta defensa está coordinada por los denominados "linfocitos T", una variedad de leucocito producido en la médula ósea.

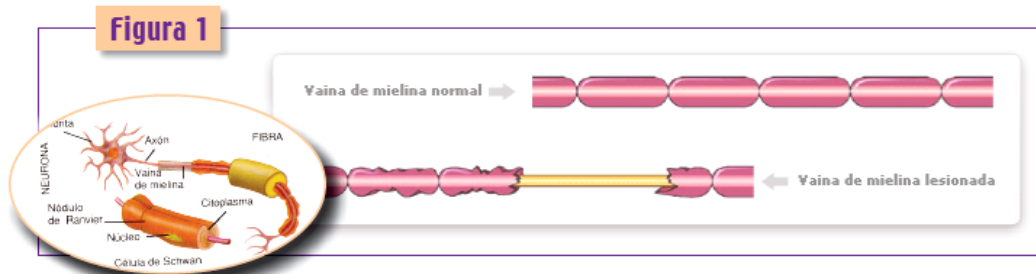
En las enfermedades autoinmunes, como es la EM, los linfocitos T no reconocen como propias a ciertas estructuras celulares, tomándolas por agentes "extraños" y preparándose para destruirlas: este fenómeno se denomina activación de los linfocitos T. En cuanto estos linfocitos T son activados penetran en el SNC y atacan a las células nerviosas (neuronas).

Revisión Farmacoterapéutica

Las neuronas poseen unas fibras largas, delgadas y flexibles (axones) que permiten la transmisión de impulsos –señales eléctricas- a lo largo del nervio; de este modo, el encéfalo puede comunicarse con las distintas partes del cuerpo.

Por otra parte, tanto en el encéfalo como en la médula espinal, las fibras nerviosas están rodeadas por una

capa externa aislante denominada mielina, una vaina de grasa protectora, interrumpida periódicamente por los llamados “nódulos de Ranvier” que permiten la transmisión a gran velocidad de las señales eléctricas (mensajes) al saltar de uno a otro por el exterior del axón y no tener que desplazarse internamente a lo largo de toda la longitud de la fibra. (Figura 1).

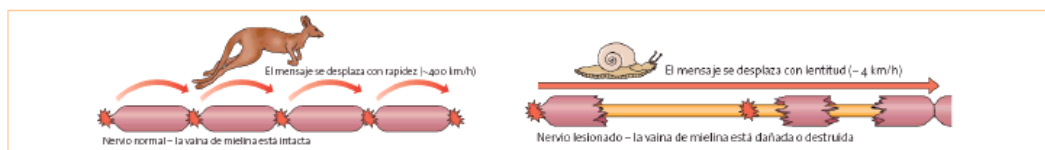


Cuando los linfocitos T se activan, atacan a las neuronas en un proceso en el que también intervienen macrófagos (otras células defensivas), dañando la capa de mielina (desmielinización) e impidiendo que los impulsos nerviosos se desplacen por los nervios con la misma rapidez o, incluso, que lleguen a transmitirse. Esta ralentización o bloqueo da lugar a los síntomas de la EM. Si la inflamación provocada por el ataque de los linfocitos T afecta a una región grande, se producen cicatrices denominadas placas.

Por otro lado, investigaciones recientes han demostrado que en la EM no sólo se destruyen las vainas de mielina, sino que también ocurre un daño axonal. Este fenómeno también parece estar asociado, al menos

en parte, a la existencia de inflamación y ocurre desde las fases iniciales de la enfermedad. El daño axonal contribuye en gran medida a la neurodegeneración y a la acumulación de discapacidad.

Al disminuir la inflamación se ponen en marcha mecanismos de reparación, a veces con el resultado de remielinización parcial, sobre todo en las fases iniciales de la EM. Si la inflamación se produce varias veces en la misma zona, los procesos de reparación pueden no lograr su objetivo y, por consiguiente, provocar una lesión permanente de estos nervios. Por otro lado, no existen evidencias claras de que existan procesos neurorregenerativos que restauren la integridad neuronal tras el daño axonal.



El diagnóstico de la EM

• Dificultad de diagnóstico

La principal dificultad para diagnosticar esta enfermedad es la interpretación adecuada del primer signo o síntoma de la misma, teniendo en cuenta, además, que no todo síntoma se debe a una enfermedad desmielinizante ni todo brote tiene que evolucionar a una EM.

Se entiende como brote cualquier episodio de disfunción neurológica de al menos 24 horas de duración,

que se da en ausencia de fiebre o enfermedad intercurrente.

La EM es una enfermedad que puede afectar a cualquier región del SNC. Sin embargo, se puede decir que existen ciertas áreas que son afectadas típicamente al comienzo de la enfermedad: **nervio óptico, tronco del encéfalo y médula espinal.**

Los síntomas más frecuentes son: sensibilidad anormal, como frío, entumecimiento y hormigueo; trastornos visuales, como visión borrosa o alteraciones en la

percepción de los colores, sobre todo en un solo ojo; fatiga, cansancio continuo que no guarda relación con el grado de discapacidad neurológica o las lesiones de la resonancia magnética, pero que podría estar asociado a depresión o a la acumulación de discapacidad; disfunciones motoras, como rigidez, debilidad, disminución de la fuerza muscular y espasticidad de las extremidades; problemas con el equilibrio, como

dificultad para caminar o temblor; trastornos intestinales y vesicales, como problemas para orinar y estreñimiento; problemas sexuales, como impotencia; o pérdida de sensibilidad y dolor: muchas personas afectadas de EM refieren en algún momento dolor agudo (por ejemplo, detrás del ojo) o crónico (por ejemplo, en las extremidades o la espalda).

Formas típicas de inicio

Síntomas	Síndrome	Localización
<ul style="list-style-type: none"> Dolor ocular a la movilización Disminución de la agudeza visual de predominio central/pérdida de visión Alteración en la visión de los colores ("discromatopsia") 	<ul style="list-style-type: none"> Neuritis óptica 	<ul style="list-style-type: none"> Nervio óptico
<ul style="list-style-type: none"> Síntomas sensitivos y motores "Signo de Lhermitte" (sensación eléctrica descendente que se irradia siguiendo la columna o hacia los miembros y que aparece al mover el cuello) 	<ul style="list-style-type: none"> Mielitis incompleta 	<ul style="list-style-type: none"> Médula espinal
<ul style="list-style-type: none"> Visión doble (diplopia) Vértigo central Dificultad al hablar (disartria) Síntomas sensitivos y motores 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de tronco 	<ul style="list-style-type: none"> Tronco del encéfalo

Otras formas de inicio

Síntomas	Síndrome	Localización
<ul style="list-style-type: none"> Alteración de la marcha, torpeza 	<ul style="list-style-type: none"> Cuadro cerebeloso 	<ul style="list-style-type: none"> Cerebelo
<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones cognitivas Trastornos sensitivos o motores 	<ul style="list-style-type: none"> Cuadro hemiférico agudo o subagudo 	<ul style="list-style-type: none"> Hemisferios cerebrales
<ul style="list-style-type: none"> Disfunción de los esfínteres Fenómenos paroxísticos (disfunción neurológica de 1 min. de duración. Repetida muchas veces a lo largo de un día). Ej.: neuralgia del trigémino, disartria paroxística, ataxia, distonía paroxística, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> Otros 	<ul style="list-style-type: none"> Variados

La EM puede variar en sus manifestaciones considerablemente en los distintos pacientes, ya que ataca el Sistema Nervioso en distintas localizaciones. En la mayoría de los casos, los síntomas en los estadios iniciales del proceso aparecen bruscamente como episodios pasajeros sin una causa reconocible. La aparición repentina de síntomas o su empeoramiento se conocen como recidiva o brote.

Tipos de Esclerosis Múltiple

Existen cuatro formas diferentes de EM:

1. Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR):

Es el tipo más frecuente y afecta a más del 80% de las personas con EM. En las fases iniciales puede no haber síntomas, a veces incluso durante varios años. Sin embargo, las lesiones inflamatorias en el SNC ya se están produciendo, aunque no lleguen a dar lugar a síntomas. Los brotes son imprevisibles y pueden aparecer síntomas en cualquier momento -nuevos o ya conocidos- que duran algunos días o semanas y luego desaparecen de nuevo. Entre los brotes existe la falsa sensación de que no hay progresión de la EM.

Revisión Farmacoterapéutica

(EMRR)



2. Esclerosis Múltiple Progresiva Secundaria (EMSP):

Cuando el grado de discapacidad persiste y/o empeora entre brotes, se considera que estamos ante una EM de tipo secundaria progresiva.

Puede aparecer después de una fase recurrente-remitente del proceso y se considera una forma avanzada de la EM. Entre un 30 y un 50% de los pacientes que sufren inicialmente la forma recurrente-remitente de la EM desarrollan la forma secundaria progresiva. Esto se da tras un período de tiempo que depende de la edad de inicio y que suele ocurrir entre los 35 y los 45 años. La EMSP se caracteriza por una progresión continua con o sin recaídas ocasionales, remisiones poco importantes y fases de estabilidad.

(EMPS)



3. Esclerosis Múltiple Progresiva Primaria (EMPP):

Es menos frecuente y sólo afecta al 10% de todos los pacientes con EM. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión. No hay episodios tipo recidiva, ni periodos de remisión, sólo fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes.

(EMRP)



4. Esclerosis Múltiple Progresiva Recidivante (EMPR):

Es una forma atípica, en la que hay progresión desde el comienzo, pero a diferencia de los pacientes con EMPP, éstos muestran brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los periodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

(EMPR)



Desde un punto de vista pronóstico se denomina Esclerosis Múltiple benigna a aquella EM, independientemente de su forma clínica, que tiene una discapacidad leve (menos de 3 en la escala EDSS) después de 10-15 años de evolución. La EM benigna sólo se puede identificar como tal en aquellos casos cuando, a los diez o quince años del comienzo de la enfermedad, la discapacidad es mínima. Sin embargo, la controversia mencionada más arriba se refiere al hecho de que, aunque de manera dilatada en el tiempo, estos pacientes, en una proporción considerable, acaban progresando y pueden experimentar deterioro cognitivo como en el resto de formas de la enfermedad. Representa aproximadamente el 15% de los casos clínicamente diagnosticados de EM.

Por otra parte, la EM puede estar asociada a depresión, como consecuencia de los síntomas o dificultades para aceptar y afrontar la enfermedad y sus implicaciones.