

# 17. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A. Lledó, J.A. Molina

## I ASPECTOS GENERALES

- A La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmune de etiología desconocida. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos incluyendo causas ambientales, causas genéticas y causas inmunológicas, sin que en la actualidad la enfermedad pueda atribuirse exclusivamente a ninguna de ellas.
- B En los países industrializados, la EM es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes, sólo superada por los traumatismos.

## II APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

- A El diagnóstico de la enfermedad se fundamenta en criterios clínicos, que consideran la presencia de múltiples lesiones de sustancia blanca distribuidas en el tiempo y en el espacio. El desarrollo de la resonancia magnética (RM) ha proporcionado un instrumento eficaz y no invasivo para apoyar la sospecha clínica.
- B En la praxis diaria el diagnóstico se debe considerar ante cualquier paciente entre 15 y 50 años (aunque puede presentarse excepcionalmente a otras edades) que presente uno o varios síntomas neurológicos de curso fluctuante, con recurrencias y remisiones, y la demostración por la exploración clínica de al menos dos lesiones de localización distinta dentro del sistema nervioso central (SNC). En 1983, Poser et al publicaron unos criterios diagnósticos que permitían establecer diferentes categorías diagnósticas y que están recogidos en la Tabla I. Durante muchos años estos criterios se utilizaron tanto en la práctica como en la investigación clínica. En el año 2001, y con la intención de incluir los avances en la RM en relación con el diagnóstico de la EM, McDonald revisó y actualizó los criterios de Poser. Los nuevos criterios de McDonald están recogidos en la Tabla II. Esta nueva clasificación confirma el diagnóstico de EM (si se cumplen los criterios referidos en la Tabla II), posible EM o no EM.
- C En la actualidad, la RM es la prueba más utilizada para apoyar el diagnóstico clínico, pues permite detectar de forma no invasiva zonas de probable desmielinización, y al mismo tiempo descartar otras patologías que pueden simular a la EM. Las secuencias más útiles son las obtenidas en densidad protónica, las potenciadas en T<sub>2</sub> y con FLAIR. Son hallazgos radiológicos característicos la presencia de varias lesiones hiperintensas periventriculares, en cerebelo, en tronco cerebral o en médula. Dichas lesiones pueden ser confluentes en algunas áreas. El uso de contraste paramagnético como el gadolinio-DTPA permite detectar aquellas lesiones donde existe una destrucción de la barrera hematoencefálica (BHE), al producirse una captación de contraste. Dicha captación se correlaciona con aquellas lesiones que presentan actividad inflamatoria. Los tratamientos con actividad sobre la evolución de la enfermedad se caracterizan por disminuir significativamente esta captación. Es importante resaltar que estos hallazgos sólo tienen significado dentro de un cuadro clínico compatible. Un patrón radiológico típico sin un cuadro clínico compatible no permite establecer diagnóstico de EM, ya que las alteraciones en la RM descritas pueden verse en varias enfermedades.
- D El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) fue, hasta el desarrollo de la RM, la prueba más utilizada para apoyar el diagnóstico clínico. Las alteraciones más significativas están recogidas en la Tabla III. Es importante resaltar que ninguno de los hallazgos en LCR es específico para EM y que otras enfermedades del SNC pueden

**Tabla I.** Criterios de Poser et al (1983) para el diagnóstico de EM

<b>Categoría clínica</b>	<b>Numero de brotes</b>	<b>Evidencia clínica</b>	<b>Evidencia paraclínica</b>	<b>LCR BO/IgG</b>
<b>A EM clínicamente definida (EMCD)</b>				
<i>EMCD A1</i>	2	2	y 1	
<i>EMCD A2</i>	2	1	y 1	
<b>B EM definida apoyada por el laboratorio (EMAL)</b>				
<i>EMAL B1</i>	2	1	o 1	+
<i>EMAL B2</i>	1	2	y 1	+
<i>EMAL B3</i>	1	1	y 1	+
<b>C EM clínicamente probable (EMCP)</b>				
<i>EMCP C1</i>	2	1		
<i>EMCP C2</i>	1	2		
<i>EMCP C3</i>	1	1	y 1	
<b>D EM probable apoyada por el laboratorio (EMCPL)</b>				
<i>EMCPL D1</i>	2			+

BO: bandas oligoclonales; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo

dar resultados similares, por lo que es necesario valorar siempre dichos hallazgos en el contexto clínico. Sin embargo, la ausencia absoluta de alteraciones en el LCR obliga a revisar el diagnóstico de EM de forma cuidadosa.

- E** Los potenciales evocados (PE) constituyen un sistema muy sensible para detectar alteraciones subclínicas en las vías ópticas (PE visuales, PEV), las vías auditivas (PE auditivos) o las vías sensitivas (PE somatosensoriales). Con estas pruebas se demuestran lesiones subclínicas tanto en las vías visuales como en las somatosensoriales en hasta un 50% de los casos, y en las vías auditivas, en hasta un 35% de los casos. En la actualidad su uso se limita a detección de una segunda lesión, que permita reforzar la sospecha diagnóstica.

### III TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM se debe abordar desde tres perspectivas distintas: el tratamiento del brote agudo, el tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor con objeto de modificar el curso natural de la enfermedad y el tratamiento sintomático.

#### A Tratamiento del brote agudo

- 1** Los objetivos principales son **disminuir la intensidad y duración del brote**. El tratamiento agudo de la sintomatología durante un brote deberá individualizarse

**Tabla II.** Criterios de McDonald et al (2001) para el diagnóstico de EM

Ataques	Evidencia clínica de lesión en el SNC	RM	LCR	PEV
2	2	No necesaria	No necesaria	No necesaria
2	1	Diseminación en el espacio Al menos tres de los siguientes cuatro hallazgos en la RM: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Una lesión que capte gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T<sub>2</sub> (si no hay captación)</li> <li>• Al menos una lesión infratentorial</li> <li>• Al menos una lesión juxtacortical</li> <li>• Al menos tres lesiones periventriculares</li> </ul>		
2	1	Dos o más lesiones compatibles con EM	LCR positivo (BO o índice IgG +)	
1	2	Diseminación en el tiempo 1) RM realizada > 3 meses tras el comienzo de la sintomatología clínica. Si una o más lesiones captan gadolinio, se confirma la diseminación en el tiempo, si la lesión no coincide con la lesión responsable del evento clínico 2) RM realizada < 3 meses tras el comienzo de la sintomatología clínica Se precisa confirmación con una segunda RM realizada > 3 meses tras el comienzo del evento clínico		
1	1	Diseminación en el espacio y el tiempo		
1	1	Dos o más lesiones compatibles con EM + diseminación en el tiempo	LCR positivo (BO o índice IgG +)	

BO: bandas oligoclonales; IgG: inmunoglobulina G; LCR: líquido cefalorraquídeo, PEV: potenciales evocados visuales

en cada paciente y cada brote. Se recomienda instaurar tratamiento en cualquier brote que presente una sintomatología suficientemente grave como para interferir con la actividad del paciente. En general, esto se da con mayor frecuencia en los brotes que presentan afectación de vías motoras o cerebelosas.

- 2 Los **glucocorticoides** son el tratamiento de elección para tratar el brote agudo. En la actualidad se recomienda el uso de altas dosis de metilprednisolona intravenosa (IV); el uso de corticoides orales no está recomendado.
- 3 Una de las pautas de administración más utilizada es metilprednisolona (MP) IV

(Solu-Moderín, viales de 500 y 1.000 mg) en dosis de 1 g/día durante 5 días, disueltos en suero fisiológico o glucosado al 5% a pasar en, al menos, 60 min. La MP podrá suspenderse tras el quinto día de tratamiento o reemplazarse por prednisona oral (Prednisona, comp. de 10 y 50 mg; Dacortín, comp. de 2,5, 5 y 30 mg) en dosis decrecientes durante tres semanas comenzando desde 1 mg/kg/día y reduciendo la dosis 10 mg cada 2-3 días (véase Tabla IV).

- 4 La administración de dosis altas de MP oral ha mostrado su eficacia frente a placebo. Los estudios comparando la administración de MP oral frente a MP IV no han sido concluyentes, por lo que en la actualidad se sigue recomendando de forma general la pauta IV. La prednisona oral no ha mostrado eficacia superior a placebo en el tratamiento del brote agudo y y en algún estudio como el ONIT (Optic Neuritis Treatment Trial) incluso aumentó el riesgo de nuevos brotes. Su uso no está recomendado.
- 5 La MP ha sustituido a la **hormona ACTH**, cuyo uso actualmente se limita a pacientes que no toleren la administración de MP. La ACTH se administra como ACTH acuosa (20 UI/mL), 80 UI en 500 mL de suero a pasar por vía IV en 6-8 h. La dosis se repetirá un total de tres días. A partir del cuarto día se administrará la ACTH en forma de gel por vía intramuscular (IM) según la siguiente pauta:
  - a 40 UI IM cada 12 h durante 7 días.
  - b 35 UI IM cada 12 h durante 3 días.
  - c 30 UI IM cada 12 h durante 3 días.
  - d 50 UI IM una vez al día (por la mañana) durante 3 días.
  - e 40 UI IM una vez al día (por la mañana) durante 3 días.
  - f 30 UI IM una vez al día (por la mañana) durante 3 días.
  - g 20 UI IM una vez al día (por la mañana) durante 3 días.
  - h 20 UI IM una vez al día (por la mañana) a días alternos, tres dosis.
- 6 Los **efectos secundarios de la MP** incluyen los siguientes (algunos de los efectos secundarios descritos se producen únicamente con el uso prolongado de los corticosteroides; en  *cursiva* se marcan los efectos secundarios que pueden aparecer durante el tratamiento de los brotes agudos de EM):
  - a **Trastornos gastrointestinales:** *dispepsia, náusea, úlcus péptico, pancreatitis, úlceras esofágicas, candidiasis.*
  - b **Trastornos endocrinos:** *insuficiencia suprarrenal aguda, trastornos menstruales, incremento del apetito y de peso, hirsutismo, síndrome de Cushing, balance negativo de calcio y nitrógeno.*
  - c **Trastornos musculoesqueléticos:** *osteoporosis, fracturas óseas, miopatía proximal, necrosis avascular, roturas tendinosas.*
  - d **Trastornos neuropsiquiátricos:** *euforia, ansiedad, depresión, insomnio, incremento de presión intracraneal, psicosis, convulsiones, dependencia psicológica.*
  - e **Trastornos oculares:** *glaucoma, papiledema, cataratas.*
  - f **Trastornos cutáneos:** *acné, alargamiento del tiempo de cicatrización de las heridas, atrofia cutánea, estrías, telangiectasias.*
  - g **Otros:** *incremento de la susceptibilidad a infecciones, trastornos hidroelectrolíticos, rotura miocárdica (tras infarto agudo de miocardio), leucocitosis, tromboembolismo, hipo.*
- 7 La MP y la ciclosporina producen la inhibición recíproca de sus respectivos metabolismos, por lo que deberán controlarse los niveles de ciclosporina y disminuir la dosis de MP en aquellos pacientes que reciban ambos fármacos. En pacientes que reciban aspirina o anticoagulantes orales deberán controlarse los parámetros de coagulación si se inicia la administración de MP.
- 8 En casos de brotes agudos que no respondan al tratamiento corticosteroideo, puede intentarse el uso de plasmaféresis. Una pauta recomendada es la realización de siete sesiones de un volumen plasmático administradas en días alternos. El tratamiento debe realizarse en colaboración con un hematólogo con experiencia en esta técnica. Los efectos secundarios más comunes relacionados con la plasmaféresis incluyen hipotensión, anemia, trombocitopenia y toxicidad por citratos.

**Tabla III.** Alteraciones en el LCR en pacientes con EM

	<b>Valor habitual en pacientes con EM</b>
Células	Normal o pleocitosis (entre 5-50 células/mm <sup>2</sup> - linfocitos)
Proteínas	Normal o leve incremento (50-100 mg/dL)
Gammaglobulinas	Normal o leve incremento (>12% del total de las proteínas del LCR)
IgG LCR/ IgG suero <sup>a</sup>	> 0,7
Bandas oligoclonales	Presentes en hasta un 95% de los casos (detectadas por enfoque isoeléctrico)

<sup>a</sup> Calculado como  $(\text{IgG}_{\text{LCR}} / \text{IgG}_{\text{suero}}) \div (\text{Albúmina}_{\text{LCR}} / \text{Albúmina}_{\text{suero}})$

9 Se recomienda el uso de un protector gástrico durante el tratamiento con corticosteroides para disminuir las molestias o posibles complicaciones digestivas.

## **B Tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor**

El objetivo principal del tratamiento inmunomodulador es la alteración de la evolución de la enfermedad disminuyendo el número de brotes, reduciendo el número de lesiones detectables en la RM y retrasando el curso natural de la enfermedad y, si es posible, la aparición de la incapacidad motora.

### **1 Tratamientos inmunomoduladores**

Los interferones actúan de diversas formas en el sistema inmune: inhiben la activación y proliferación linfocitaria; disminuyen la expresión del complejo de histocompatibilidad (MHC class II); inhiben el tráfico celular; disminuyen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y alteran el balance entre citocinas por y antiinflamatorias, en favor de estas últimas. La utilización de interferón beta (IFN- $\beta$ ) en el tratamiento de la enfermedad es un avance importante en el tratamiento de los pacientes con EM, dado que proporciona un tratamiento capaz de disminuir el número de brotes, el número de lesiones en la RM y, en menor grado, la progresión de la enfermedad. Todo ello viene asociado a un nivel tolerable de efectos secundarios, algo que los tratamientos inmunosupresores clásicos no poseían. Sin embargo, el tratamiento con IFN- $\beta$  está solamente indicado en la actualidad en las formas de EM recurrente-remitente clínicamente definida, EM recurrente-remitente y en las formas de EM secundariamente progresiva.

#### **a Interferón $\beta$**

(1) En la actualidad se han aprobado dos IFN- $\beta$  para el tratamiento de las formas recurrente-remitentes de EM: el IFN- $\beta$ -1a (Avonex, Rebif) y el IFN- $\beta$ -1b (Betaserón). Ambas moléculas se han obtenido por técnicas recombinantes si bien el IFN- $\beta$ -1a es una molécula glicosilada y con una secuencia de aminoácidos idéntica al IFN- $\beta$  natural, mientras que el IFN- $\beta$ -1b no está glicosilado y presenta un cambio en un aminoácido respecto al IFN- $\beta$  natural. La importancia de estas mínimas diferencias es debatida y algunos autores han querido atribuir la mayor presencia de anticuerpos neutralizantes en los pacientes tratados con el IFN- $\beta$ -1b a las alteraciones moleculares de este IFN frente al IFN- $\beta$  natural. Las características terapéuticas de ambos IFN- $\beta$  están recogidas en la Tabla V.

- (2) La presencia de anticuerpos neutralizantes es menor en los estudios realizados con IFN- $\beta$ -1a (positivos en un  $< 5\%$  de los pacientes) que en los que utilizaron IFN- $\beta$ -1b (positivos en un  $20\%$  de los pacientes). En la actualidad se debate su significado en cuanto a la actividad terapéutica, ya que aunque se asociaron inicialmente con una reducción de la eficacia del tratamiento, se ha observado posteriormente que pueden desaparecer con el tratamiento continuado.
- (3) Los **efectos secundarios** de los diferentes IFN- $\beta$  son similares e incluyen:
- (a) **Síndrome pseudogripal**: se caracteriza por la aparición de fiebre, fatiga, cefalea, mialgias generalizadas y laxitud. El cuadro comienza pocas horas después de la inyección de IFN- $\beta$  y puede persistir de forma intermitente o continua los primeros 3-6 meses de tratamiento. El síndrome pseudogripal se describe en la mayoría de los pacientes (hasta un  $75\%$ ), si bien su intensidad y duración es muy variable entre un individuo y otro. La presencia de este síndrome se ha atribuido a un incremento transitorio de citocinas proinflamatorias durante las primeras semanas de tratamiento con IFN- $\beta$ . El uso de corticosteroides en dosis bajas reduce los niveles de algunas de las citocinas proinflamatorias y mejora el cuadro clínico. El manejo terapéutico se resume en la Tabla VI.
  - (b) **Deterioro funcional e incremento de la espasticidad**: al comienzo del tratamiento con IFN- $\beta$  muchos pacientes perciben un deterioro funcional con empeoramiento de la espasticidad, la fatiga y de los trastornos sensitivos o visuales. El cuadro suele solaparse cronológicamente con el síndrome pseudogripal y puede persistir en algunos casos también hasta 2-3 meses. En ocasiones la diferenciación de esta complicación del tratamiento y un nuevo brote puede ser difícil. El manejo terapéutico se resume igualmente en la Tabla VI.
  - (c) **Complicaciones cutáneas en el punto de inyección**: se producen sobre todo con la administración subcutánea. En la zona de inyección aparece una pápula o placa indurada, eritematosa y en muchos casos dolorosa. En algunos casos se han descrito úlceras cutáneas. Las zonas de mayor riesgo en cuanto al desarrollo de lesiones cutáneas parecen ser los brazos y muslos. Para disminuir la incidencia de esta complicación se recomienda el uso de distintos puntos de inyección alternando zonas de abdomen, glúteos, muslos y brazos. También es preciso utilizar una buena técnica de inyección, administrar la solución de IFN- $\beta$  a temperatura ambiente, y evitar la exposición excesiva al sol de la zona de inyección (véase también Tabla VI).
  - (d) **Otros efectos secundarios**: ocasionalmente, se han descrito **trastornos menstruales** (metrorragias) en pacientes en tratamiento con IFN- $\beta$ . También se han descrito en algunos de los primeros estudios con IFN- $\beta$  un incremento de la incidencia de **depresión** y de **suicidios** en los pacientes con tratamiento activo. Es recomendable la introducción cautelosa de IFN- $\beta$  en pacientes depresivos tras un control psiquiátrico, y evitar su uso en pacientes depresivos graves con antecedentes de intentos de suicidio. En algunas ocasiones se ha descrito la aparición de **trastornos hemáticos** y **bioquímicos** durante el tratamiento con IFN- $\beta$ , que incluyen neutropenia, leucopenia, linfopenia, así como la elevación de las enzimas hepáticas. Es recomendable monitorizar los parámetros hemáticos y bioquímicos de forma regular durante las primeras seis semanas y posteriormente cada 2-3 meses. En general, estos trastornos son poco significativos y suelen ceder al disminuir la dosis de IFN- $\beta$  temporalmente, aunque se ha descrito algún caso de necrosis hepática grave. Se recomienda reducir la dosis de IFN- $\beta$  si las transaminasas aumentan más de 10 veces sobre los valores normales, si la bilirrubina aumenta más de 5 veces o si los neutrófilos disminuyen por debajo de  $750/\text{mm}^3$  en valores

**Tabla IV.** Pauta de tratamiento del brote agudo en pacientes con EM

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Metilprednisolona (IV)	1 g	5
Prednisona oral <sup>a</sup>	60 mg <sup>b</sup>	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	50 mg	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	40 mg	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	30 mg	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	20 mg	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	10 mg	3
Prednisona oral <sup>a</sup>	5 mg	3

<sup>a</sup> Algunos autores consideran el uso de prednisona oral como opcional. <sup>b</sup> La dosis corresponde a una persona de aproximadamente 60 kg de peso.

absolutos. Por último, de forma muy infrecuente se han descrito empeoramiento del asma, fenómeno de Raynaud, miastenia grave, psoriasis, urticaria, hemorragias intracerebrales y cuadros de anafilaxia.

#### **b Acetato de glatiramer (copolímero-1)**

- (1) El copolímero-1 (cop-1) es una mezcla de polipéptidos sintéticos compuestos por 4 aminoácidos (L-Ala, L-Glu, L-Lys y L-Tyr). Su mecanismo de acción no se conoce en detalle, pero parece que puede actuar a varios niveles en la activación de la célula T.
- (2) No obstante, su eficacia ha sido demostrada en modelos animales de EM, así como en varios estudios multicéntricos. En pacientes con EM de gravedad leve o moderada, el cop-1 representa una alternativa razonable al tratamiento con IFN- $\beta$ , si bien el número de pacientes tratados, así como el seguimiento en el tiempo, es menor para el cop-1 que para IFN- $\beta$ . Por este motivo, en aquellos países donde está disponible, el cop-1 suele usarse únicamente para aquellos pacientes que no toleran o no han respondido a IFN- $\beta$ . Esta situación puede cambiar a medida que se conozcan más datos en relación con este fármaco.
- (3) La dosis es de 20 mg/día en una única inyección subcutánea.
- (4) Las características terapéuticas del cop-1 están recogidas en la Tabla VII. Como ocurría con los IFN- $\beta$ , también con el cop-1 aparecen anticuerpos en los primeros meses del tratamiento, que sin embargo disminuyen o desaparecen con el uso continuado.
- (5) En general el cop-1 es bien tolerado. Los efectos secundarios incluyen:
  - (a) **Complicaciones cutáneas en el punto de inyección:** son frecuentes, si bien no suelen ser graves. Incluyen la aparición de eritema y en algunos casos induración en el punto de inyección. La utilización de diferentes puntos de inyección reduce su incidencia.
  - (b) **Reacción sistémica pseudoalérgica:** hasta un 15% de los pacientes tratados con cop-1 puede presentar un cuadro sistémico de causa descono-

**Tabla V.** Características terapéuticas de ambos tipos de IFN- $\beta$  en ensayos clínicos fase III

	<b>IFN-<math>\beta</math>-1a (Avonex)</b>	<b>IFN-<math>\beta</math>-1a (Rebif)</b>
<i>Dosis</i>	6.000.000 UI/ 30 $\mu$ g	6.000.000 UI/22 $\mu$ g 12.000.000 UI/44 $\mu$ g
<i>Vía de utilización</i>	IM una vez por semana	SC 3 veces por semana
<i>Tipo de EM</i>	Recurrente-remitente	Recurrente-remitente
<i>EDSS al inicio del estudio</i>	1-3,5	0-5
<i>Reducción n.º brotes</i>	32%	30% (6.000.000 UI) 32% (12.000.000 UI)
<i>% pacientes sin brotes</i>	38%	25% (6.000.000 UI) 32% (12.000.000 UI)
<i>Reducción lesiones activas en RM</i>	29%	No disponible en los estudios de registro
<i>Retraso en la progresión</i>	Sí	Sí

<sup>a</sup> Esta dosis no se recomienda en clínica por su menor eficacia.  
EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad; IM: intramuscular; SC: subcutánea

cida caracterizado por la aparición súbita de urticaria, dolor torácico, disnea y palpitaciones. Estos síntomas suelen presentarse segundos a minutos después de administrar el cop-1 y pueden persistir desde pocos minutos hasta media hora, cediendo espontáneamente. Si bien esta reacción es alarmante, el cuadro no parece revestir gravedad y los exhaustivos estudios realizados no han demostrado alteración cardiológica alguna.

### c Inmunoglobulinas (Ig)

- (1) El uso de Ig por vía IV (IgIV) tiene efectos beneficiosos en varias enfermedades neurológicas con un componente autoinmune como, por ejemplo, en el síndrome de Guillain-Barré.
- (2) En la EM, la administración de IgIV en pulsos mensuales ha mostrado una disminución del número de brotes, similar a la obtenida con IFN- $\beta$  y el cop-1. Durante un estudio de fase III, un 53% de los pacientes tratados con pulsos de IgIV permanecían sin brotes en comparación con un 36% en el grupo placebo ( $p=0,03$ ). Además, los pacientes en la rama activa del estudio presentaron una disminución significativa en los valores de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS), comparado con la rama placebo. Finalmente, se produjo un retraso en la progresión de la enfermedad en los pacientes que recibieron Ig, como con se ha visto con otros tratamientos inmunomoduladores. La dosis utilizada fue de 0,15-0,2 g/kg de peso y los pacientes tuvieron un seguimiento de dos años. Este estudio no incluyó la monitorización de la enfermedad con RM.
- (3) La administración de IgIV está contraindicada en pacientes con un déficit de inmunoglobulina A (IgA) y éste debe descartarse mediante cuantificación de inmunoglobulinas en aquellos pacientes que vayan a recibir IgIV.

<b>IFN-β-1b (Betaserón)</b>	<b>IFN-β-1a (Betaferón)</b>
1.600.000 UI/50 µg <sup>a</sup> 8.000.000 UI/ 250 µg	8.000.000 UI/ 250 µg
SC a días alternos	SC a días alternos
Recurrente-remitente y secundaria progresiva	Recurrente-remitente
0-5,5 3-6,5 (secundaria progresiva)	0-5,5
34%	31%
31%	No disponible
59%	No disponible
Sí (secundaria progresiva)	Sí

La administración debe realizarse de forma lenta para evitar reacciones anafilácticas o la precipitación de una insuficiencia renal o cardíaca.

- (4) Sin embargo, la escasa evidencia clínica existente no muestra una eficacia terapéutica similar a la obtenida con los interferones. Por tanto, en el momento actual sólo puede recomendarse el uso de las IgIV en aquellos pacientes donde no se toleren interferones. Son necesarios otros estudios que confirmen estos hallazgos ya que, pesar de estos buenos resultados, este estudio no ha podido reproducirse y la FDA, por ejemplo, no acepta la indicación de EM para el tratamiento con inmunoglobulinas.

#### **d Plasmaféresis**

- (1) La plasmaféresis es un tratamiento eficaz en el manejo de enfermedades neuroinmunológicas, como la miastenia grave.
- (2) En la EM se ha utilizado en varios estudios, pero los resultados no han sido concluyentes. De forma anecdótica, se han comunicado resultados espectaculares en pacientes con ataques muy graves de desmielinización. En estos casos aislados, se obtuvieron mejorías importantes en pacientes que no respondieron a los corticosteroides. Estos datos no han sido confirmados en ensayos clínicos.
- (3) En relación con la progresión de la enfermedad o duración de los brotes no existen estudios que justifiquen el uso de plasmaféresis frente a otros tratamientos como los interferones.

#### **e Natalizumab**

En el año 2004 la FDA aprobó el uso de este anticuerpo monoclonal frente a la α-4-integrina, una de las moléculas implicadas en los mecanismos de adhesión celular. Los resultados de dos ensayos clínicos (SENTINEL y AFFIRM)

mostraban efectos significativos en la reducción del número de brotes y un efecto muy significativo sobre las lesiones en RM bien como tratamiento en monoterapia o asociado a IFN- $\beta$ -1. Pocos meses después de su comercialización, la aparición de varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) obligaron a su retirada. En la actualidad, se está reevaluando el análisis de riesgo-beneficio antes de tomar definitivamente una decisión respecto a la comercialización de esta anti- $\beta$ -4-integrina.

**f ¿Quién, cuándo y con qué debe ser tratado?**

- (1) Todo paciente con diagnóstico definido de EM remitente recurrente y EM secundariamente progresiva en fase activa de la enfermedad es candidato a recibir un tratamiento inmunomodulador. Este tratamiento disminuirá el número y gravedad de los brotes y, quizá, retrase el curso de la enfermedad.
- (2) La decisión de un tratamiento específico u otro recae en el análisis de cada paciente de forma individual. Es importante tener en cuenta que un alto porcentaje de pacientes pueden tener formas benignas de enfermedad.
- (3) Debido al coste del tratamiento con IFN, las autoridades sanitarias de los distintos países europeos, incluyendo España, han dictado una serie de recomendaciones para administrar interferones sólo a aquellos pacientes donde se ha demostrado un beneficio, basado en rigurosa evidencia clínica. En el momento actual dichas recomendaciones deben ser seguidas mayoritariamente.
- (4) **Síndromes clínicos aislados:** Recientemente, se ha preconizado el uso de interferones en estadios muy precoces de la enfermedad (tras un primer brote), basándose en datos obtenidos en la experimentación animal y estudios de pacientes con neuritis óptica. En pacientes con un primer brote de la enfermedad algunos estudios han sugerido un beneficio con la instauración muy precoz de tratamiento con IFN- $\beta$ . Muchos de estos datos son todavía preliminares y será necesario confirmar el mantenimiento de dicho beneficio precoz en estudios futuros a largo plazo antes de dar una recomendación definitiva al respecto. Del mismo modo será necesario mejorar el sistema diagnóstico en estadios muy tempranos de la enfermedad, pues la EM puede simular otras enfermedades que no se beneficiarían de un tratamiento inmunomodulador.
- (5) Criterios del Ministerio de Sanidad español de inclusión del tratamiento con IFN:
  - (a) Edad mayor de 16 años.
  - (b) **En las formas remitentes-recurrentes:** diagnóstico de EM definitivo, con dos o más brotes en dos años y más de un año de evolución. EDSS menor o igual a 6,5 (el paciente puede caminar con apoyo o ayuda unos 20 m).
  - (c) **En las formas progresivas secundarias:** diagnóstico definitivo, con dos o más brotes en dos años o avance de más de 1 punto en la EDSS en dos años. Más de un año de evolución y EDSS menor o igual a 6,5.
- (6) Criterios del Ministerio de Sanidad español de retirada del tratamiento con IFN.
  - (a) Progresión de la enfermedad mayor o igual a 2 puntos en la escala EDSS, sin brotes en los últimos 12 meses.
  - (b) No disminución en el número o gravedad de los brotes tras dos años de tratamiento.
  - (c) Alcanzar 8 puntos en la EDSS.
  - (d) Depresión grave o ideas suicidas.
  - (e) Incumplimiento del tratamiento.
  - (f) Toxicidad grave debida al IFN- $\beta$ .
  - (g) Planificación o confirmación de embarazo.
  - (h) Lactancia.
  - (i) Epilepsia refractaria grave.
  - (j) Hipersensibilidad al IFN o albúmina humana.
  - (k) Aparición de anticuerpos neutralizantes del IFN- $\beta$ .
- (7) En el apéndice se observan las ayudas para la EDSS con la puntuación de los diferentes sistemas funcionales.

## 2 Tratamientos inmunosupresores

El uso de tratamientos inmunosupresores se ha propuesto desde hace varias décadas. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido modestos y, salvo en formas de EM de curso progresivo, las indicaciones de los fármacos inmunosupresores, en general, han sido restringidas, debido a los efectos secundarios importantes que poseen. Estos fármacos, por tanto, sólo se deberán usar, como norma general, cuando los tratamientos inmunomoduladores con IFN o con acetato de glatiramer (copolímero-1) hayan fracasado o en formas primarias o secundarias progresivas. No existen en la actualidad estudios del uso de interferones e inmunosupresores en comedicación; por tanto, la decisión de discontinuar el IFN al asociar un agente inmunosupresor o asociar éste último al IFN se debe hacer de forma empírica.

### a Mitoxantrona

- (1) La mitoxantrona (Novantrone, inyectables de 20 mg) es un agente citotóxico e inmunosupresor, análogo de la doxorubicina, que actúa sobre los linfocitos en proliferación y produce alteraciones en el ADN.
- (2) La mitoxantrona se ha aprobado recientemente para el tratamiento de la EM remitente-recurrente o secundariamente progresiva con elevada actividad clínica y falta de respuesta a fármacos inmunomoduladores (IFN o cop-1).
- (3) Dos estudios en fase II y uno en fase III demostraron la eficacia de la mitoxantrona, en monoterapia o asociada a metilprednisolona, en pacientes con EM muy activa. En la actualidad, por tanto, se recomienda su uso en pacientes con enfermedad secundaria o primariamente progresiva, con el objetivo de estabilizar al paciente y posteriormente usar inmunomoduladores u otros inmunosupresores. La existencia de cardiotoxicidad limita su uso a largo plazo.
- (4) **Dosis:** 12 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía IV (la solución tiene un color azulado). Se administra cada tres meses hasta completar ocho ciclos (dosis acumulativa 96mg/m<sup>2</sup>)
- (5) **Controles y principales efectos adversos**
  - (a) Cardiotoxicidad (cardiomiopatía sobre todo por dosis acumulativas en tratamientos prolongados). Es posiblemente el efecto secundario más grave y contraindica su uso en pacientes con patología cardiológica previa.
  - (b) Vigilar posibles leucopenias (sobre todo linfopenia y neutropenia).
  - (c) Monitorizar la función cardíaca (fracción de eyección VI).
  - (d) Monitorizar las enzimas hepáticas y la creatinina.
  - (e) Amenorrea.
  - (f) Náuseas.
  - (g) Alopecia (menos frecuente que con otros citostáticos).
  - (h) Trastornos gastrointestinales.

### b Azatioprina

- (1) La azatioprina (AZA, Imurel, comp. de 50 mg e inyectables de 50 mg) es un análogo de las purinas con efectos inmunosupresores sobre los linfocitos. Para ser un inmunosupresor, tiene un bajo índice de efectos secundarios, si bien se requieren de semanas a meses para obtener un efecto inmunosupresor clínicamente significativo.
- (2) Paradójicamente, en estudios controlados, la AZA no ha mostrado un efecto sobre la progresión de la enfermedad, aunque sí redujo significativamente el número de brotes. En cualquier caso, el uso de este fármaco está restringido a aquellos pacientes que no toleran los interferones. En la actualidad hay estudios en curso combinando AZA y otros inmunomoduladores.
- (3) **Dosis**
  - (a) Dosis inicial de 1 mg/kg de peso (50-100 mg) en 1 o 2 dosis orales.
  - (b) Durante el primer mes se podrá incrementar en 0,5 mg/kg hasta un máximo de 2,5 mg/kg/día
- (4) **Controles y principales efectos adversos**
  - (a) El primer mes debe controlarse semanalmente la cifra de granulocitos, después debe hacerse mensualmente.

**Tabla VI.** Tratamiento de las complicaciones del uso de IFN- $\beta$  en pacientes con EM

<b>Efecto secundario</b>	<b>Tratamiento</b>
Síndrome pseudogripal	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Ibuprofeno, 400 mg/8 h o paracetamol 500 mg/8 h</li><li>2) Prednisona oral, 10 mg/24 h tomados por la mañana</li><li>3) Asociar un AINE con prednisona (1+2)</li><li>4) Pentoxifilina (Elorgan, Hemowas comp. de 400 mg), 800 mg/12 h</li></ol> <p>En cuadros graves es recomendable reducir la dosis de IFN-<math>\beta</math> a la mitad durante las primeras semanas</p>
Deterioro funcional e incremento de la espasticidad	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Ibuprofeno, 400 mg/8 h</li><li>2) Baclofeno, comenzar 5 mg/8 h (dosis máxima, 30 mg/8 h)</li></ol> <p>Aumentar dosis progresivamente hasta obtener una mejora en la espasticidad o hipotonía no tolerable. Suspender la medicación también progresivamente. Si no hubiese respuesta, reducir la dosis de IFN-<math>\beta</math> a la mitad durante las primeras semanas</p>
Complicaciones cutáneas en el punto de inyección	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Zonas eritematosas no infectadas: aplicación local de crema con hidrocortisona al 1 %</li><li>2) Úlceras: suspender administración subcutánea; desbridamiento quirúrgico y antibióticos locales o generales.</li></ol>

**Tabla VII.** Características terapéuticas del cop-1

<i>Dosis</i>	20 mg/día
<i>Vía de administración</i>	Subcutánea diaria
<i>Tipo de EM</i>	Recurrente-remitente
<i>EDSS al inicio del estudio</i>	0-5
<i>Reducción n.º de brotes</i>	29%
<i>% pacientes sin brotes</i>	34%
<i>Reducción lesiones activas en RM</i>	57% <sup>a</sup>
<i>Retraso de la progresión</i>	Sí

<sup>a</sup> El efecto sobre la RM se observó en uno de los estudios fase II y en un pequeño subgrupo de pacientes en los estudios fase III, por lo que este valor no debe compararse directamente con los porcentajes obtenidos en los estudios con IFN- $\beta$ .

- (b) Vigilar función hepática.
- (c) Agranulocitosis idiosincrática.
- (d) Leucopenia y trombocitopenia.
- (e) Fiebre.
- (f) Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia.
- (g) Artralgias

#### c **Ciclofosfamida**

- (1) La ciclofosfamida (Genoxal, comp. de 50 mg e inyectables de 200 y 1.000 mg) es un agente alquilante que afecta al ADN y produce muerte celular.
- (2) Su uso está restringido a las formas graves de EM primaria progresiva, pues posee un grado importante de efectos secundarios y la evidencia de su efectividad se basa en estudios pequeños, no controlados.
- (3) La administración de ciclofosfamida debe hacerse en medio hospitalario y por un equipo con experiencia en su manejo. Un estudio reciente recomienda la coadministración de ciclofosfamida con metilprednisolona, en pulsos mensuales, pues incrementa la eficacia de cualquiera de los dos tratamientos por separado.
- (4) Antes de administrar la ciclofosfamida al paciente se le deberá rehidratar con 1-2 L de suero, colocar una sonda tipo Foley (si el paciente no realiza correctamente cateterizaciones vesicales intermitentes), y pretratar con antibióticos y antieméticos.
- (5) **Dosis**
  - (a) Ciclofosfamida, 500 a 1.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, vía IV, en una dosis/mes asociada a metilprednisolona, 1.000 mg/día durante cinco días.
  - (b) Repetir mensualmente.
- (6) **Controles y principales efectos adversos**
  - (a) La cifra de granulocitos debe controlarse mensualmente y no debe disminuir por debajo de los 1.000 granulocitos/mm<sup>3</sup>.
  - (b) Vigilar la aparición de infecciones oportunistas.

- (c) Como en otros tratamientos inmunosupresores se debe pautar medidas anticonceptivas dado el alto riesgo de teratogénesis. La ciclofosfamida produce además esterilidad tanto en la mujer como en el hombre.
- (d) Leucopenia, linfopenia y trombocitopenia.
- (e) Complicaciones vesicales como cistitis hemorrágica. El uso de mesna puede prevenir esta complicación en pacientes con patología vesical previa.
- (f) Náuseas, vómitos, anorexia.

**d Metotrexato** (Metotrexato Lederle o Almirall, comp. de 2,5 mg y viales de 50, 500, 1.000 y 5.000 mg).

- (1) Es un agente inmunosupresor que actúa como antagonista de los folatos.
- (2) Un estudio mostró un beneficio modesto en el tratamiento de la EM crónica progresiva. Su uso clínico se limita a formas secundarias o primariamente progresivas donde otras terapias hayan fracasado. Como la AZA, tiene la ventaja de poder usarse por vía oral.

**(3) Dosis**

- (a) Inducción: 2,5 mg/semana.
- (b) La dosis se incrementará hasta 7,5 mg/semana (algunos autores recomiendan dosis hasta 20 mg/semana).
- (c) Añadir ácido fólico 1 mg/día.

**(4) Controles y principales efectos adversos**

- (a) Vigilar posibles leucopenia o pancitopenia.
- (b) Vigilar la aparición de infecciones oportunistas.
- (c) La toxicidad de metotrexato se incrementa por el uso concomitante de salicilatos, AINE, probenecid o sulfonamidas.
- (d) Controles regulares hemáticos, bioquímica hepática y radiográficos del tórax.
- (e) Estomatitis.
- (f) Fotosensibilización.
- (g) Náuseas, vómitos, anorexia.
- (h) Puede producir toxicidad hepática (hepatitis) y pulmonar (fibrosis) graves.

**e Cladribina**

- (1) La cladribina (Leustatín, viales de 10 mg) es un análogo de las purinas con efectos inmunosupresores sobre los linfocitos activados, que inducen la demielinización en el SNC.
- (2) Estudiada inicialmente como un inmunosupresor para las formas crónicas progresivas, recientemente se han completado estudios en las formas recurrentes-remitentes.
- (3) En pacientes con evolución crónica progresiva, los ensayos clínicos no han mostrado un efecto positivo claro en la progresión de la incapacidad de la enfermedad. De igual forma, un ensayo reciente con pacientes con formas remitentes-recurrentes tampoco mostró efectos positivos sobre la evolución clínica. Sin embargo, en ambas formas clínicas, la cladribina produce efectos muy llamativos sobre el patrón de captación de contraste en la RM, un marcador de la actividad inflamatoria de la enfermedad.
- (4) La cladribina puede administrarse como fármaco de segunda elección en formas de EM de rápida progresión, como alternativa a la ciclofosfamida o a la mitoxantrona, cuando éstas no puedan utilizarse. Como con otros inmunosupresores, debe vigilarse una posible mielotoxicidad, infecciones, náuseas y alteraciones cutáneas. No existen datos en la actualidad que justifiquen su uso de forma rutinaria.

**C Tratamiento sintomático**

**1 Fatiga**

Es el síntoma más molesto y preocupante para muchos pacientes y, de hecho, en un estudio era el síntoma que más interfería con las actividades de la vida diaria. Tiene múltiples causas cuyo tratamiento es diferente:

- a Depresión:** tratamiento específico (véase Cap. 23).

- b Fatiga neuromuscular** subsiguiente a la estimulación de un nervio desmielinizado: se trata con reposo.
- c Lasitud.** Se pueden emplear:
  - (1) Amantadine y fluoxetina en dosis habituales.
  - (2) Pemolina (no comercializada en España de forma aislada, sino asociada a un complejo polivitamínico –Dynamín, comp. con 10 mg de pemolina).
  - (3) Modafinilo (Modiodal, comp. de 100 mg, es un medicamento utilizado de forma habitual en el tratamiento de la narcolepsia).
- 2 Dolor y espasmos paroxísticos**
  - a** Son muy frecuentes, ya que el 50% de los pacientes sufren dolor de algún tipo.
  - b** La causa del dolor es en ocasiones obvia, como la deformidad articular, pero en otras ocasiones corresponde al llamado dolor neuropático. En este caso el tratamiento se realiza con carbamacepina, gabapentina, otros anticonvulsivos o amitriptilina.
  - c** Los episodios de dolor o de espasmos musculares paroxísticos (espasmos tónicos) son típicos de la EM. La respuesta en dosis bajas de carbamacepina es excelente y una vez controlados es generalmente posible la retirada del fármaco.
- 3 Debilidad, risa y llanto fácil**
  - a** La debilidad de los pacientes con EM se debe generalmente a una alteración en la conducción del SNC por la desmielinización, pero en ocasiones es producida por el desuso, por lo que un programa de rehabilitación permitirá la vuelta al estado previo. El uso de aminopiridina (bloqueador de los canales de potasio) permite una mejor conducción, pero la gran frecuencia de crisis hacen su uso poco recomendable.
  - b** La risa y el llanto fácil son parte del síndrome de parálisis pseudobulbar. La amitriptilina es el tratamiento de elección.
- 4 Temblor**
  - a** El temblor puede ser uno de los síntomas más incapacitantes en los pacientes con EM. El temblor habitualmente es de acción y su tratamiento, difícil.
  - b** Se deben emplear primero los fármacos clásicos utilizados para el temblor esencial (propranolol y primidona). El clonacepam es de segunda elección. En casos especiales pueden utilizarse la isoniacida, en dosis de 300 mg/día (debe controlarse la función hepática); la buspirona, en dosis de 40-60 mg/día repartidos en cuatro tomas; y el ondansetrón (Zofrán, comp. de 4 y 8 mg), en dosis de 8 mg tres veces al día.
  - c** En casos rebeldes se puede realizar cirugía con lesiones o con estimulación cerebral profunda en el tálamo.
- 5 Espasticidad, disfagia, úlceras de decúbito y disfunción sexual, vesical y rectal (su tratamiento se expone en el Cap. 21).**

## APÉNDICE

### Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)

En estos estadios tempranos de la progresión de la enfermedad, el nivel de incapacidad física tiene un impacto mínimo en la vida cotidiana de los pacientes, en el trabajo o en casa.

- 0,0 Examen neurológico normal (todos los ítems de los sistemas funcionales [SF] son de 0; se acepta el grado 1 mental).
- 1,0 Ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente de un SF (más de un grado 1, excluyendo el grado 1 mental).
- 1,5 Ninguna incapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1, excepto el grado 1 mental).

- 2,0 Incapacidad mínima en un SF (un SF con puntuación de 2, los otros 0/1).
- 2,5 Incapacidad mínima en un SF (un SF con puntuación 2, los otros 0/1).
- 3,0 Incapacidad moderada en un SF (un SF puntúa 3, pero los otros 0/1), o mínima incapacidad en tres o cuatro SF (tres/cuatro SF puntúan 2, los otros 0/1), aunque deambula sin dificultad.
- 3,5 Deambula sin limitaciones pero tiene incapacidad moderada en un SF (uno puntúa 3) y uno o dos SF puntúan 2, o dos SF puntúan 3; o cinco SF puntúan 2 (el resto 0/1).

La siguiente progresión de un punto puede implicar una diferencia fundamental en la vida del paciente

- 4,0 Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, hace una vida activa alrededor de 12 horas al día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con una puntuación de 4 en un SF (los otros 0/1), o combinaciones de grados menores que excedan los límites de los niveles previos. Capaz de caminar unos 500 metros sin ayuda o descanso.
- 4,5 Deambula plenamente sin ayuda, hace una vida activa la mayor parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena o bien requiere un mínimo de ayuda, tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un SF que puntúa 4 (los restantes 0/1) o combinaciones de grados menores que excedan los límites de los niveles anteriores. Es capaz de caminar alrededor de 300 metros sin ayuda ni descanso.
- 5,0 Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es importante y suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria (por ejemplo, trabajar todo el día sin medidas especiales) (los equivalentes SF habituales son uno de grado 5 solamente, los otros 0/1; o combinaciones de grados inferiores por lo general superiores al nivel 4,0).
- 5,5 Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria (el equivalente SF habitual es de un solo grado 5, otros de 0/1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4,0).

La siguiente progresión de un punto puede significar el final de la autonomía y el comienzo de la dependencia de cuidadores:

- 6,0 Requiere ayuda constantemente, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros con o sin descanso (los equivalentes SF representan combinaciones con más de dos SF, puntuando 3+).
- 6,5 Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso (el SF habitual equivale a combinaciones con más de dos SF, puntuando 3+).
- 7,0 Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas; es capaz de manejar solo una silla de ruedas normal y de trasladarse de ésta a otro lugar; vida activa en silla de ruedas durante 12 horas al día (el equivalente SF habitual son combinaciones con más de un SF que puntúe 4+; muy raramente síndrome piramidal de grado 5 solamente).
- 7,5 Incapaz de caminar más de unos pasos; limitado a silla de ruedas; puede necesitar ayuda para salir de ella; puede manejarla solo pero no puede impulsarse en una silla normal un día completo; puede requerir un vehículo motorizado (el equivalente SF habitual son combinaciones con más de un SF que puntúe 4+).

Esta progresión de un punto puede significar el final de la movilidad y el comienzo de la dependencia total de los cuidadores:

- 8,0 Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas; puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de su aseo; generalmente usa con eficacia los brazos (el equivalente SF habitual son combinaciones de varios sistemas con puntuación de 4+).
- 8,5 Básicamente confinado en cama la mayor parte del día; tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos; capaz de realizar algunas actividades de aseo (los equivalentes SF habituales son combinaciones, generalmente de grado 4+ en varios sistemas).

- 9,0 Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer (los equivalentes SF habituales son combinaciones, la mayoría grado 4+).
- 9,5 Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien de comer o tragar (los equivalentes SF habituales son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+).
- 10,0 Muerte por esclerosis múltiple.

## Sistemas funcionales

### *Funciones piramidales*

- 0 Normal.
- 1 Signos anormales sin disfunción.
- 2 Disfunción mínima.
- 3 Paraparesia leve a moderada o hemiparesia (debilidad detectable pero la mayor parte de las funciones siguen manteniéndose por períodos cortos, se presenta el problema del cansancio); monoparesia grave (casi no existe función).
- 4 Paraparesia o hemiparesia marcada (función difícil) cuadriparesia moderada (función disminuida pero puede mantenerla por cortos períodos), o monoplejía.
- 5 Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia marcada.
- 6 Cuadriplejía.
- 9 Se desconoce.

### *Función cerebelosa*

- 0 Normal.
- 1 Signos anormales pero sin disfunción.
- 2 Ataxia leve (temblor o movimientos torpes visibles pero interferencia mínima con la función).
- 3 Ataxia moderada de miembros o de tronco (temblor o movimientos torpes que interfieren con la función en todas sus áreas).
- 4 Ataxia grave de todos los miembros (la mayoría de las funciones resultan muy difíciles).
- 5 Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
- 9 Se desconoce.

### *Función de tronco cerebral*

- 0 Normal.
- 1 Signos sólo.
- 2 Nistagmo moderado u otra disfunción leve.
- 3 Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada, o disfunción moderada de otros pares craneales.
- 4 Disartria marcada u otra disfunción marcada.
- 5 Incapacidad para tragar o hablar.
- 6 Se desconoce.

### *Función sensitiva*

- 0 Normal.
- 1 Vibración o disminución de *figure writing* sólo en uno o dos miembros.
- 2 Leve disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o propioceptiva, o disminución moderada de la vibración en uno o dos miembros, o disminución de la sensibilidad vibratoria sólo en tres o cuatro miembros.
- 3 Disminución moderada de la sensibilidad táctil, del dolor o propioceptiva, o pérdida de la sensibilidad vibratoria en uno o dos miembros, o leve disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa, o disminución moderada de todos los tests de sensibilidad propioceptiva en tres o cuatro miembros.
- 4 Marcada disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o pérdida de la sensibilidad propioceptiva, sólo o combinado en uno o dos miembros, o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa, o disminución grave de la sensibilidad propioceptiva en más de dos miembros.
- 5 Pérdida (esencialmente) de sensibilidad en uno o dos miembros, o moderada disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa, o pérdida de la sensibilidad propioceptiva en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.

- 6 Pérdida de sensibilidad de la cabeza hacia abajo.
- 9 Desconocido.

*Función intestinal y urinaria (se evaluará en base al sistema que peor funcione, ya sea uno u otro)*

- 0 Normal.
- 1 Leve vacilación, urgencia o retención urinaria.
- 2 Moderada urgencia o retención del intestino o de la vejiga, u ocasional incontinencia urinaria (autosondaje intermitente, compresión manual para evacuar la vejiga o evacuación ayudándose de los dedos en la defecación).
- 3 Frecuente incontinencia urinaria.
- 4 Necesita sonda casi constante (y constante uso de medidas para evacuar las heces).
- 5 Pérdida de la función urinaria o pérdida de la función intestinal y urinaria.
- 9 Se desconoce.

*Función visual*

- 0 Normal.
- 1 Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 2 Ojo peor (más afectado) con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59.
- 3 Ojo más afectado con gran escotoma, o disminución moderada del campo visual, pero con agudeza visual más (corregida) de 20/60 a 29/99.
- 4 Ojo más afectado con máxima agudeza visual (corregida) de 20/100 hasta 20/200; grado 3 más agudeza visual máxima del ojo menos afectado de 20/60 o menos.
- 5 Ojo más afectado con máxima agudeza visual (corregida) inferior a 20/200; grado 4 más máxima agudeza visual del ojo mejor de 20/60 o menos.
- 6 Grado 5 más máxima agudeza visual del ojo mejor de 20/60 o menos.
- 9 Se desconoce.

*Funciones mentales*

- 0 Normal.
- 1 Solamente alteración del humor (que no afecta la puntuación de la EDSS).
- 2 Leve disminución de la cognición.
- 3 Disminución moderada de la cognición.
- 4 Disminución marcada de la cognición (síndrome orgánico cerebral crónico-moderado).
- 5 Demencia o síndrome orgánico cerebral grave o incompetente.
- 9 Se desconoce.

*Otras funciones (cualquier otro hallazgo neurológico atribuible a la EM)*

- a) Espasticidad
  - 0 Ninguna.
  - 1 Leve (sólo detectable).
  - 2 Moderada (poca interferencia con la función).
  - 3 Grave (gran interferencia con la función).
  - 9 Se desconoce.
- b) Otros
  - 0 Ninguno.
  - 1 Cualquier otro hallazgo neurológico atribuible a la EM (especifíquese).
  - 9 Se desconoce.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Adelman B, Sandrock A, Panzara MA. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 432-3.
2. Anderson M, Álvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.
3. Barkhof F, Polman C. Oral or intravenous methylprednisolone for acute relapses of MS? *Lancet* 1997; 349: 893-4.
4. Barnes D, Hughes RAC, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomized trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-6.
5. Bever CT Jr. Multiple sclerosis: symptomatic treatment. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1: 221-37.
6. Bielekova B, Martin R. Multiple sclerosis: immunotherapy. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1: 201-19.
7. Dayal AS, Jensen MA, Lledó A, Arnason BGW. Interferon-gamma secreting cells in multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1b. *Neurology* 1995; 45: 2173-7.
8. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzky C, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-8.
9. European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon  $\beta$ -1b in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
10. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B, for the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 589-93.
11. Goodkin DE, Rudick RA, Van der Brug-Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer S, et al. Low dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 30-40.
12. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
13. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
14. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford J, Goldstein RP, Lisak LW, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
15. Lledó A, Borrell J, Guaza C. IL-1 receptor modulation in mice hippocampus during Theiler's virus encephalomyelitis, a model for human multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 75-83.
16. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BGW, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-8.
17. Martínez-Cáceres EM, Río J, Barrau M, Durán I, Borrás C, Tintoré M, et al. Amelioration of flulike symptoms at the onset of interferon b-1b therapy in multiple sclerosis by low dose oral steroids is related to a decrease in interleukin-6 induction. *Ann Neurol* 1998; 44: 27-34.
18. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50: 121-7.
19. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 1997; 244: 153-9.
20. Munari Llovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004678.

21. Noseworthy JH, Hartung HP. Multiple sclerosis and related conditions. In Noseworthy JH, ed. *Neurological therapeutics principles and practice*. Oxon: Informa Health Care; 2006; p. 1224-50.
22. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinschenker BG, Noseworthy J, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56: 303-6.
23. Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Thompson AJ. Treatment recommendations for interferon- $\beta$  in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 561-6.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
25. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
26. Río J, Nos C, Marzo ME, Tintoré M, Montalbán X. Low-dose steroids reduce flu-like symptoms at the initiation of IFN $\beta$ -1b in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1998; 50: 1910-2.
27. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon  $\beta$ -1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-504.
28. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-34.
29. Smith DR, Balashov KE, Hafler DA, Khoury SJ, Weiner HL. Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Ann Neurol* 1997; 42: 313-8.
30. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-85.
31. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
32. Vaquero-García MD, Yecora-Navarro MG. Uso terapéutico del interferón beta en el INSALUD. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2001; 25: 9-116.
33. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis. Side effect of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622-7.