

## 1. LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis Múltiple (con siglas EM en español y MS en inglés, de Multiple Sclerosis) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (cerebro y médula). Afecta con frecuencia a personas jóvenes. Las placas características de la EM están formadas por lesiones inflamatorias y por áreas de pérdida axonal y mielina. Es una condición imprevisible, que puede ser relativamente leve, incapacitante o devastadora. De esta forma, algunas personas que tienen EM pueden verse afectadas de forma ligera, mientras que otras pueden perder la capacidad de escribir, hablar o caminar. Pero, ¿qué causa la esclerosis múltiple? Existen muchas causas posibles (infecciones víricas, predisposición genética...), pero no se conoce con detalle la causa de la enfermedad, aunque se considera una enfermedad autoinmune, es decir, que las propias defensas del organismo atacan al sistema nervioso por equivocación, produciendo las lesiones o placas. Parece ser que el factor hereditario desempeña un cierto papel en la esclerosis múltiple. Alrededor del 5% de los individuos con esclerosis múltiple tienen un hermano o hermana con la misma afección y el 15% tienen algún familiar que la padece. Los factores ambientales también desempeñan un papel. La enfermedad se manifiesta en 1 de cada 2000 individuos que pasan la primera década de su vida en climas templados, pero solamente en 1 de cada 10000 de los nacidos en los trópicos. La esclerosis múltiple casi nunca ocurre en personas que han pasado los primeros años de su vida cerca del ecuador. Parece tener más importancia el clima en el que el individuo ha vivido sus primeros 10 años que en el que pasa en años posteriores (Olivares Pérez, 1996).

Con frecuencia, La EM puede evolucionar por brotes (se habla entonces de EM remitente-recurrente o remitente-recidivante), en ocho de cada diez afectados. En aproximadamente la mitad de los pacientes, tras más de 10 años de evolución, puede comenzar una evolución progresiva (EM secundaria-progresiva) o bien, evolucionar de manera progresiva (sin brotes) desde su comienzo (EM primaria-progresiva). Existen formas intermedias (EM progresiva-remitente). Las formas progresivas producen secuelas más graves. El patrón de recaídas y remisiones está caracterizado por ataques agudos de desmielinización que duran horas o días, en los que los síntomas son máximos (exacerbación). En las semanas siguientes, ocurre una mejoría parcial de las manifestaciones. En cada persona, la frecuencia de los ataques es diferente, pueden sufrir varias recaídas al año o pasar años entre una crisis y otra.

### 1.1. SÍNTOMAS

La siguiente cuestión evidente que se nos plantea es: ¿Cuáles son los síntomas de la EM? Estos pueden ser leves o graves, y de corta o larga duración. Pueden presentarse en diversas combinaciones, dependiendo de la zona del sistema nervioso afectada. A continuación se enumeran los síntomas más comunes de la EM. Sin embargo, cada individuo puede experimentarlos de una forma diferente. La inflamación del nervio óptico (que conecta la retina con el cerebro) o neuritis óptica es uno de los síntomas más frecuentes, y puede producir desde visión borrosa a ceguera. La desmielinización de los nervios motores (que conducen órdenes del cerebro a los músculos) produce dificultad para caminar o mover los brazos. Se produce espasticidad (los músculos permanecen rígidos y con posturas forzadas). Problemas de coordinación y equilibrio. Problemas de sensibilidad cutánea y hormigueo por desmielinización de los nervios sensoriales. Incontinencia urinaria, disfunción sexual, fatiga... (Poser y Brinar, 2003).

Los síntomas de presentación inicial más frecuentes son el hormigueo, los entumecimientos u otras sensaciones peculiares en las extremidades, en el tronco o en la

cara. La persona puede perder fuerza o destreza de una pierna o una mano. Algunas desarrollan tan sólo síntomas en los ojos y pueden experimentar trastornos visuales como visión doble, ceguera parcial y dolor en un ojo, visión nublada o pérdida de la visión central (neuritis óptica). Los síntomas iniciales de la desmielinización pueden consistir en ligeros cambios emocionales o mentales, cuya aparición a menudo ocurre meses o años antes de que se haya identificado la enfermedad.

La esclerosis múltiple sigue un curso variado e impredecible. La enfermedad se inicia en muchos casos con síntomas aislados seguidos de meses o años sin la presentación de más síntomas. En otros empeoran y se generalizan al cabo de semanas o meses. Estos pueden acentuarse debido al exceso de calor (por un clima muy cálido o los baños o duchas calientes) o incluso por una fiebre. A medida que los brotes se hacen más frecuentes, la incapacidad empeora y puede volverse permanente. A pesar de la discapacidad, la mayoría de personas con esclerosis múltiple tiene una expectativa de vida normal. Para sintetizar, los síntomas pueden incluir:

<i><b>SÍNTOMAS</b></i>	<i><b>CARÁCTERÍSTICAS</b></i>
Neuritis óptica: inflamación del nervio óptico	Dolor en los ojos, pérdida de visión, visión doble o borrosa...
Distorsión del color rojo y verde	
Dificultad para caminar	
Parestesia	Dolor o sensaciones anormales como entumecimiento, punzadas u hormigueo
Debilidad en los músculos de las extremidades	
Dificultades de coordinación	Conlleva problemas para caminar o estar de pie y también es posible una parálisis parcial o total
Espasticidad	Aumento involuntario del tono de los músculos que produce rigidez y espasmos
Fatiga	Puede ser desencadenada por la actividad física y mejorar con el reposo, pero también puede tratarse de una fatiga constante y persistente
Dificultades para hablar	
Temblores	
Mareos	
Pérdida auditiva	
<b>Deterioros cognitivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren EM padecen deterioros cognitivos relacionados con su enfermedad. Los efectos de dichos deterioros pueden ser ligeros, con lo que a menudo se detectan únicamente después de exámenes exhaustivos, y suelen incluir dificultades fundamentalmente de atención y memoria. <b>Estos problemas cognitivos son el objetivo principal de este trabajo.</b></li> </ul>

## 1.2. ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y TRASTORNOS AFINES

Es importante diferenciar la EM de otros trastornos afines. Esta diferenciación hace difícil en ocasiones el diagnóstico, como veremos. Las fibras nerviosas que entran y salen del cerebro están envueltas por una membrana aislante de múltiples capas denominada vaina de mielina. De forma semejante al aislante de un cable eléctrico, la vaina de mielina permite la conducción de los impulsos eléctricos a lo largo de la fibra nerviosa con velocidad y precisión. Cuando se producen lesiones de la mielina, los nervios no conducen los impulsos de forma adecuada.

Al nacer, muchos de los nervios de los bebés carecen de vainas de mielina maduras, lo que explica que sus movimientos sean torpes y faltos de coordinación. El desarrollo normal de las vainas de mielina es insuficiente en niños nacidos con ciertas enfermedades congénitas como las enfermedades de Tay-Sachs, Niemann-Pick, Gaucher y el síndrome de Hurler. Ese desarrollo anormal puede dar lugar a defectos neurológicos permanentes y a menudo extensos.

Los ictus, las enfermedades autoinmunes y las alteraciones metabólicas figuran entre los procesos que destruyen la vaina de mielina en el adulto, lo que se conoce como desmielinización. El abuso de sustancias tóxicas (como las bebidas alcohólicas) suele dañar o destruir las vainas de mielina. Cuando la vaina de mielina es capaz de repararse y regenerarse por ella misma, la función nerviosa puede restablecerse completamente. Pero si se trata de una desmielinización extensa, el nervio que está en su interior suele morir, lo cual produce un daño irreversible.

La desmielinización en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) se presenta en forma de diversos trastornos de etiología desconocida (enfermedades desmielinizantes primarias). La esclerosis múltiple es la más conocida. Como hemos dicho, la esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por zonas aisladas de desmielinización en los nervios del ojo, el cerebro y la médula espinal. El término esclerosis múltiple viene dado por las múltiples áreas de cicatrización (esclerosis) que representan los diversos focos de desmielinización en el sistema nervioso. El adjetivo múltiple hace referencia a la diversidad de sus causas y síntomas. Los síntomas y signos neurológicos de la esclerosis múltiple son tan diversos que los médicos pueden pasar por alto el diagnóstico cuando aparecen los primeros síntomas. Dado que el curso de la enfermedad suele empeorar lentamente con el tiempo, las personas afectadas tienen períodos de salud relativamente buenos (remisiones) que se alternan con brotes de la enfermedad (exacerbaciones).

## 1.3. HISTORIA Y DIAGNÓSTICO DE LA EM

Las primeras descripciones anatómicas sobre Esclerosis Múltiple se hicieron a principios del siglo XX (Poser y Brinar, 2003). Fueron Cruveilhier, profesor de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de París, y el patólogo británico R. Carswell, quienes las realizaron durante la década de los años treinta. El primer caso descrito por Cruveilhier se presentó bajo el nombre de “*paraplégie par dégénérescence grise des cordons de la moelle*”. Posteriormente se sucedieron otros trabajos como los de Frerich de Breslau (1849), o Rindfleisch (1863) -descritos en Mussini, 1978- (citado en Poser y Brinar, 2003).

Sin embargo, es indiscutible que fueron Charcot y Vulpian quienes hicieron las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad, entre los años 1868 y 1872. Jean-Martin Charcot fue el primero que definió los criterios diagnósticos

(no formales pero sí característicos) para la EM: la triada de nistagmo, temblor intencional y problemas de lenguaje (C:R: Soc. Biol. París, 1868). La triada clásica de nistagmo, disartria y temblor intencional se vio rápidamente que era muy restrictiva, y fue posteriormente remodelada por sus alumnos Bourneville y Guérard en 1869, comenzando a partir de aquí una nueva etapa en la investigación sobre la EM. En 1931 Sydney Allison hace un nuevo intento para caracterizar la EM, utilizando cuatro categorías: esclerosis diseminada (EM), casos precoces de diagnóstico probable, historias de casos fallecidos y casos dudosos. Cinco años más tarde, Marburg sugirió que la combinación de palidez de la papila, signo de Uhthoff, ausencia de reflejos abdominales y signos piramidales son signos característicos de la EM. En 1954 aparece el primer esquema diagnóstico, por Sydney Allison y Harold Millar, que habla de tres categorías (precoz –con síntomas habituales–, probable –casos con discapacidad física– y posible –casos sugerentes–). En los años 60 aún no se disponen de unos criterios diagnósticos formales, lo que se traduce en poco acuerdo entre diferentes neurólogos en el juicio sobre un mismo caso (McDonald et al., 2001). Pero en 1965 Broman y colaboradores establecieron los principios que iban a constituir la base de los esquemas diagnósticos siguientes. Incluyeron la edad de comienzo, la significación empírica de los síntomas para el diagnóstico, la multiplicidad de las lesiones, el número de brotes y la recurrencia familiar. Lo fundamental es que establecieron los principios de diseminación de tiempo y espacio como un criterio fundamental en el diagnóstico de EM. En 1965 Schumacher y colaboradores establecen los siguientes criterios diagnósticos: 1. Signos objetivos de disfunción del sistema nervioso central. 2. Evidencia de daño en dos o más sitios. 3. Predominantemente daños en la sustancia blanca. 4. Dos o más episodios de al menos 24 horas, separados por al menos un mes. 5. Edad de surgimiento entre 10 y 50 años. 6. Diagnóstico por un neurólogo (síntomas no explicables por otra enfermedad). Desde entonces se sucedieron diferentes esquemas de criterios, los de McAlpine, Lumsden y Acheson (1972), el de Augustus Rose y colaboradores (1976), el de Ian McDonald y Maryin Halliday en 1977, hasta llegar a la clasificación de Poser y colaboradores en 1983 (citados por Poser y Brinar, 2003).

### **1.3.1. Los criterios diagnósticos de Poser.**

Los médicos consideran la posibilidad de una esclerosis múltiple en personas jóvenes que desarrollan síntomas en distintas partes del cuerpo, de forma repentina, como visión borrosa, visión doble o alteraciones motoras o sensitivas. El patrón de remisiones y exacerbaciones puede confirmar el diagnóstico.

En caso de que el médico sospeche esclerosis múltiple, lleva a cabo una exhaustiva exploración del sistema nervioso como parte de la exploración general. Los signos que denotan un funcionamiento inadecuado del sistema nervioso son los movimientos oculares incoordinados, la debilidad muscular o los entumecimientos en distintas partes del cuerpo. Otros hallazgos como la inflamación del nervio óptico y el hecho de que los síntomas aparezcan y desaparezcan, permite establecer el diagnóstico con bastante fiabilidad.

Ninguna prueba en sí es diagnóstica, pero algunas pruebas de laboratorio suelen distinguir entre la esclerosis múltiple y otras enfermedades con trastornos similares. El médico puede extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo mediante una punción lumbar. En personas con esclerosis múltiple, los valores de glóbulos blancos y proteínas en el líquido son ligeramente superiores a los normales; puede haber también un aumento de la concentración de anticuerpos y, en el 90 por ciento de los afectados de EM, se encuentran tipos específicos de anticuerpos y de otras sustancias.

Los criterios más utilizados son los de Poser et al., (1983) basados en diferentes combinaciones de características clínicas y paraclínicas, y que dan lugar a dos categorías diagnósticas: 1) Formas clínicas y 2) formas por apoyo de laboratorio. A su vez estos grupos se dividen en formas definidas y probables. Ver tabla 1.1.

**TABLA 1.1: CRITERIOS DE POSER PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM  
EM clínicamente definida**

1. Dos ataques, y evidencia clínica de dos lesiones separadas.
2. Dos ataques, evidencia clínica de una, y evidencia paraclínica de otra, lesión separada.

**EM definida por apoyo de laboratorio**

1. Dos ataques y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, más bandas oligoclonales CSF o elevado IgG.
2. Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas, más bandas oligoclonales CSF o elevado IgG.
3. Un ataque, evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión separada, más bandas oligoclonales CSF o elevado IgG.

**EM clínicamente probable**

1. Dos ataques y evidencia clínica de una lesión
2. Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas
3. Un ataque, evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión separada.

**EM probable apoyada en laboratorio**

1. Dos ataques y bandas oligoclonales CSF o elevado IgG.

En 1995, Poser estableció los criterios diagnósticos para datar el surgimiento clínico de la EM definitiva (todos los síntomas deben durar al menos 24 horas: neuritis óptica, síndrome de la mano no útil, ataxia, espasmos hemifaciales, incontinencia fecal, ceguera monocular al color, monoparesis, mielitis transversa, neuralgia trigeminal, temblor intencional unilateral, incontinencia urinaria, vértigo...) y EM posible (Un síntoma definitivo o signo anormal debe aparecer en dos años: fatiga extrema, vértigo posicional, visión borrosa, disartria, impotencia sexual, frecuencia urinaria dolorosa, parálisis facial). Una revisión actual de los criterios diagnósticos recomendados para EM se puede encontrar en McDonald et al. (2001).

A continuación pasaremos a discutir algunas de las definiciones de los criterios del grupo de Poser para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (tomados de Hernández y Fernández, 1993). Debemos destacar que hasta ahora las clasificaciones mantenían una terminología diferente, que requieren un juicio clínico subjetivo. La solución proporcionada ha sido añadir a la evaluación clínica los resultados de neuroimagen y neurofisiología. En los nuevos criterios además se constituyeron dos grupos mayores, definido y probable, eliminando la clasificación de posible, y se aceptaron por consenso las definiciones de los términos. Así, un brote (ataque, episodio, exacerbación) consiste en síntomas que deben permanecer al menos por 24 horas. Se denomina evidencia paraclínica a los estudios con potenciales evocados y técnicas de neuroimagen...

- Edad de Aplicación: se acepta entre 10 y 59 años.
- Brote o recaída: síntomas o signos de disfunción neurológica con o sin confirmación objetiva que duran más de 24 horas. Síntomas paroxísticos que recurren durante días o semanas.

- Evidencia clínica de lesión: aparición de signos anormales durante la exploración neurológica.
- Evidencia paraclínica de lesión: alteraciones neurológicas evidenciadas mediante exploraciones complementarias (resonancia magnética, potenciales evocados).
- Remisión: mejoría de los síntomas. Se considera significativa al cabo de un mes.
- Lesiones separadas: signos y síntomas que no pueden ser explicados por una única lesión del Sistema Nervioso Central.
- Apoyo de laboratorio: estudio de bandas oligoclonales. Incremento de la producción de IgG.

La aplicación de los criterios diagnósticos actuales hace que el diagnóstico de la EM pueda llegar a ser un diagnóstico de probabilidades en el que sea necesario tener en cuenta muchos factores y eliminar otras patologías que puedan explicar la sintomatología que presenta un paciente en un determinado momento (Hernández, 1993).

Las pruebas paraclínicas incluyen las neurofisiológicas, como los potenciales visuales evocados, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y potenciales evocados somatosensoriales. También incluirían las neuroradiológicas, destacando, especialmente en la última década, la Resonancia Magnética (RM) y el estudio inmunológico del LCR (secreción intratecal de IgG y bandas oligoclonales). Existen en la actualidad nuevas técnicas de imagen cerebral, más sensibles que la resonancia magnética, para detectar el daño cerebral, como MTI (del inglés, Magnetization Transfer Imaging) que nos da una medida cuantitativa de afectación del tejido para cada lesión, con información micro y macroscópica de la carga lesional, y DT-MRI (Imagen de resonancia magnética con tensor de difusión), que nos da información sobre la integridad del tejido y su organización que no es detectable con la imagen convencional (también es sensible a la carga de la lesión macro y microscópica). También se usa la tomografía por emisión de positrones o PET en inglés, la resonancia magnética funcional o fMRI en inglés y SPET o single-photon emission tomography en inglés. Con esta última técnica se han encontrado indicios de disfunción cognitiva (función del lóbulo frontal decrementada) en EM antes de poder ser detectados con tests neuropsicológicos (Rao, 2004). Según este autor, la Resonancia Magnética es más sensible para detectar lesiones del cerebro, cerebelo y troncoencéfalo. Los tests neuropsicológicos son más sensibles para detectar lesiones del nervio óptico y la medula espinal. En realidad, no existe una prueba de oro para detectar disfunciones cognitivas y suelen combinarse (por ejemplo la resonancia magnética con los tests neuropsicológicos). Veamos con cierto detalle algunas de estas pruebas.

Los estudios de potenciales evocados se basan en la estimulación de receptores o fibras sensitivas. Esto genera una actividad eléctrica a lo largo de las vías periféricas y centrales, así como en las áreas receptoras específicas del cerebro. El estímulo es generalmente fisiológico, y las respuestas pueden registrarse para evaluar las vías por las que discurren. Si existen placas en el trayecto se pueden observar alteraciones en la conducción. Debemos subrayar que las respuestas evocadas son pruebas que registran las respuestas eléctricas en el cerebro cuando se estimulan los nervios. Por ejemplo, el cerebro normalmente responde a una luz centelleante o a un ruido con patrones característicos de actividad eléctrica. En personas con esclerosis múltiple, la respuesta puede ser más lenta por el deterioro de la conducción de señales a lo largo de las fibras nerviosas desmielinizadas.

El análisis del líquido cefalorraquídeo: a pesar de que en la EM el LCR puede ser normal, a veces algunos de sus componentes aparecen alterados. Se tienen en cuenta aspectos tales como el recuento leucocitario, la concentración total de proteínas y la elevación de la fracción de gammaglobulina (IgG) sobre el contenido proteico total del LCR. En aproximadamente un 90% de los casos se observan bandas oligoclonales en el sector de IgG de la electroforesis de proteínas.

Las pruebas neuroradiológicas como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la RM aparecen como pruebas muy importantes en el diagnóstico de la EM. La TAC es útil sobre todo para destacar otros procesos y en ocasiones revela placas de esclerosis. A partir de la última década, se ha generalizado el uso de la RM ya que es más sensible en la detección de alteraciones y permite observar las lesiones en un elevado número de pacientes (Young et al., 1981). En definitiva, La resonancia magnética es la técnica de imagen más precisa para el diagnóstico, dado que puede revelar la presencia de áreas del cerebro que han perdido la mielina. La RM puede incluso distinguir áreas de desmielinización activas y recientes de otras más antiguas que se produjeran tiempo atrás.

#### **1.4. LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN EM**

Según algunos investigadores, el énfasis actual (en ocasiones exclusivo) en el uso de evidencia paraclínica, en particular de la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) en el diagnóstico de la EM, ha producido un descenso del uso del juicio clínico, a pesar de que las anormalidades son inespecíficas y no diagnósticas, y que la correlación entre el número, tamaño y localización de las lesiones y los síntomas clínicos es muy baja (Paty, Dic. 1999). Los patrones considerados “típicos” de EM por IRM pueden observarse en otras enfermedades (encefalitis diseminada, encefalomiелitis recurrente, neuromielitis óptica recurrente). El porcentaje de acierto del juicio clínico es similar al de la IRM, en torno al 60%. Lo mejor puede ser su uso conjunto, tal y como se especifica en los criterios diagnósticos recomendados para EM por McDonald y colaboradores (2001). La mejor recomendación es combinar las guías anatómicas y cuantitativas con los aspectos cualitativos y descriptivos (la historia clínica), es decir, las técnicas de imagen cerebral con el juicio clínico.

#### **1.5. MARCADORES BIOLÓGICOS DE LA EM EN LCR, SANGRE Y ORINA**

La EM es una enfermedad cuya patofisiología se conoce sólo parcialmente. Se caracteriza por infiltrados inflamatorios focales en la sustancia blanca, con presencia de células T y macrófagos que causan desmielinización y daño axonal. La patofisiología de la EM varía con el curso de la enfermedad. La lesión aguda, en la EM recidivante-remitente se caracteriza por inflamación local y desmielinización reversible, mientras que en la EM progresiva secundaria los cambios son irreversibles (desmielinización y pérdida axonal). De este modo, los marcadores biológicos de los distintos subtipos de la EM, podrían representar diferentes fases patofisiológicas de la enfermedad, y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Vamos a citar algunos marcadores biológicos en fluidos corporales de inflamación, desmielinización, pérdida axonal y remielinización (Sorensen, Dic. 2001).

Respecto a la inflamación, son marcadores las citocinas, las quimiocinas, niveles elevados de las moléculas de adhesión, los niveles aumentados de metaloproteínas de la matriz (MMP-9) en Líquido Céfalo Raquídeo (LCR)... Así durante los brotes, las quimiocinas actuando sobre las células T están elevadas en LCR. Los principales marcadores de desmielinización son autoanticuerpos en sangre y LCR, fragmento de proteína básica miélica en orina, activación del complemento... Como marcadores de

perdida axonal, se realizan estudios de proteínas específicas cerebrales en el suero, orina y LCR (altas concentraciones de enolasa en orina). Como marcadores de remielinización, se usa la concentración de molécula de adhesión de neuronas en LCR tras un brote en paralelo con mejoría clínica...

En resumen, un acercamiento práctico es correlacionar varios marcadores biológicos en fluidos corporales con los brotes, con la actividad por Imagen Cerebral (patrón de lesiones) y con los subtipos de EM, y con el efecto terapéutico de los tratamientos. No obstante, el análisis de los fluidos corporales presenta problemas. Así el LCR es el compartimento más cercano al SNC, pero no refleja la patología cerebral (menos el LCR lumbar). El plasma es inapropiado para el análisis de citocinas, pues sus concentraciones están en el límite de detección de la prueba o las concentraciones de los marcadores fluctúa mucho. No está claro hasta qué punto, los compuestos de la orina reflejan la enfermedad, y la concentración de muchas sustancias derivadas de la actividad cerebral en orina es muy baja.... Estos marcadores biológicos no son específicos de EM. Diferentes marcadores pueden actuar de manera sinérgica o antagónica, de manera que pueden dar diferentes resultados.

### **1.6. TÉCNICAS DE NEUROFISIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EM**

Estas técnicas son una extensión de la exploración neurológica, y estudian tanto el SNC y el periférico (Fernández, Julio, 2003; Comi, 1999). Aportan información para la localización de la lesión y la cuantificación del proceso en curso. Las técnicas neurofisiológicas detectan y cuantifican señales eléctricas, diferencias de potenciales, que pueden ser espontáneas (EEG, EMG) o evocadas, como los PE, que se obtienen al estimular una vía sensitiva con un estímulo específico externo. El EEG puede ser anormal en EM, pero no se ha descrito ninguna alteración específica. Se utilizan más los PE en la valoración de la EM. Proporcionan una medida indirecta pero fiable de la extensión de la desmielinización y de la pérdida axonal en una determinada vía nerviosa. La gravedad de la enfermedad correlaciona mejor con las anomalías de los PE que con la IRM, ambas se usan para la detección de lesiones subclínicas (que no producen síntomas). Según la modalidad del estímulo empleado, los PE se dividen en visuales (PEV), auditivos (PEA), somatosensitivos (PESS) y motores (PEM).

Potenciales visuales evocados (PEV o PVE): se presenta a cada ojo por separado, un tablero de ajedrez de unas características determinadas. Las respuestas se registran con electrodos aplicados en las regiones parietales y occipitales. La respuesta normal (P100) es una onda positiva grande de unos 100 milisegundos de latencia, que tiene su origen en la corteza visual receptora. La presencia de anomalías unilaterales hace pensar en lesiones prequiasmáticas, mientras que los retrasos bilaterales son mucho menos específicos. Suelen verse latencias prolongadas aproximadamente en un 66 % de los pacientes, en muchos de los cuales no existen signos de neuritis óptica. En casos más graves no se aprecia ninguna respuesta.

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC): se hacen sonar chasquidos en cada oído y se practican registros en los lóbulos de la oreja, las mastoideas o el conducto auditivo externo. Las respuestas normales consisten en 5 ondas distintas de latencias diferentes que reflejan la actividad de diferentes zonas. Casi el 50% de los enfermos de Esclerosis múltiple muestran respuestas evocadas auditivas del tronco cerebral anómalas, como por ejemplo, disminución de amplitudes, ausencia de onda V o latencias prolongadas entre las ondas.

Potenciales evocados somatosensoriales (PES): se estimulan los nervios periféricos de las extremidades superiores o inferiores y se registran con electrodos las



respuestas en diferentes zonas. Las alteraciones observadas en casi un 66% de los pacientes no son exclusivas de la EM, encontrándose también en otras enfermedades.

### **1.6.1. Pruebas del Sistema Nervioso Autónomo**

Los trastornos autonómicos son frecuentes en EM, debido a que importantes núcleos autonómicos están situados en la médula, el tronco del encéfalo y la sustancia blanca periventricular, que son áreas de afectación preferente. Las alteraciones pueden afectar tanto al sistema simpático como al parasimpático, produciendo síntomas variados de disfunción cardiovascular, sudoromotora, intestinal, sexual y vesical (Caminero, 2001). Por ejemplo, algunas de las pruebas usadas para la disfunción cardiovascular son pruebas del reflejo cardiorrespiratorio (medición de la arritmia sinusal vagal, respiración profunda), pruebas del reflejo postural (cambios en la frecuencia cardíaca), pruebas con el ejercicio isométrico. Al menos dos de estas pruebas deben mostrar anomalías para hacer el diagnóstico de disfunción autonómica.

## **1.7. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS**

Los primeros estudios sobre el origen de la Esclerosis Múltiple comienzan a finales del siglo pasado. Fue Sir Willians Gowers en 1893, quien en su “Manual of diseases of the Nervous System Vol.2”, marcó el punto de referencia para comenzar a discutir sobre la causa y naturaleza de la E.M. Su punto de vista era que tanto los factores ambientales como los genéticos podrían estar implicados en la etiología del trastorno.

Las primeras evidencias sobre el papel de los factores ambientales proceden de los estudios de Bramwell (1903) en un hospital de Edimburgo. Comparando sus datos con los de un grupo de neurólogos de Nueva York, observó que la diferencia en la frecuencia de aparición de casos con EM, era llamativa. En sus observaciones, dicha frecuencia era de 1 paciente con EM por cada 58 diagnosticados de otro tipo de enfermedades neurológicas. Mientras, sus colegas en Nueva York describían un caso por cada 219. A este estudio le siguieron otros, en los que se describía la diferencia en el riesgo de padecer la enfermedad en los estados del norte y sur de Estados Unidos (Davenport, 1922; Limburg 1950; Kurland, 1952, citados en McDonald 1986). La continuación en esta línea de investigación epidemiológica, fue aproximándose a la conclusión de que para la raza caucásica el riesgo de padecer EM aumenta en función de la lejanía del Ecuador, tanto hacia norte como hacia el sur. Por tanto, existe más riesgo de padecer la enfermedad en Escocia que en el sur de Inglaterra, y más riesgo en las islas al sur de Nueva Zelanda que en las del norte (Swingler y Compston, 1986).

Otros estudios apoyan la hipótesis de la importancia de los factores ambientales en el origen de la Esclerosis Múltiple, demostrando variaciones en el riesgo de padecer la enfermedad en relación con los movimientos migratorios (por ejemplo, Kurtzke et al., 1970; Alter et al., 1971; citados en McDonald, 1986). Algunos autores apuntan la posibilidad de que el factor ambiental implicado sea de carácter infeccioso. Este es el caso de la aparición entre 1943 y 1960 de 24 casos de EM en las Islas Faroe, donde a partir de ese momento sólo se ha vuelto a describir uno. Se piensa que el factor infeccioso pueda estar en relación con la ocupación de estas islas por parte de tropas británicas en la II Guerra Mundial (Kurtzke et al., 1979).

Sin embargo, a pesar de los estudios realizados, la naturaleza del factor ambiental permanece sin aclarar. Mientras, los datos apuntan una prevalencia aproximada de 40/60 casos por 100.000 habitantes en zonas tropicales y de bajo riesgo.

Por otra parte, los trabajos centrados en poblaciones que viviendo en latitudes de un esperado alto riesgo muestran una prevalencia mucho más baja de la esperada, el

caso de los japoneses (Kuroiwa et al., 1983), esquimales (Kurtzke, 1975) o gitanos húngaros (Palffy et al., 1982); así como los realizados sobre poblaciones que proviniendo de zonas de bajo riesgo mantienen esa tendencia cuando emigran a zonas de alto riesgo, como el caso de los orientales que viven en Estados Unidos (Detels et al., 1977), sugieren que existe un factor genético que en cierto modo protege a estas poblaciones.

Estudios como el realizado por García et al., (1989) en las Islas Canarias van en la misma línea, aunque en este caso mostrando una prevalencia mayor de la esperada en función de la latitud, interpretada por el grupo de autores en función del origen europeo de la población.

Una de las evidencias más fuertes sobre la implicación de los factores genéticos en la etiología de la Esclerosis Múltiple procede de los estudios sobre gemelos, en los que se describe una mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad en los gemelos monocigóticos que en los dizigóticos (Spielman et al., 1982; Ebers et al., 1984).

Por otro lado, diversos estudios han ido dejando claro la asociación de la enfermedad con el sistema HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, e implicado en el control genético de los mecanismos inmunológicos. En concreto, es la asociación del antígeno DR2 (Dw2) con la susceptibilidad a parecer EM, la que se describe en la mayor parte de las poblaciones. Sin embargo, esta relación es variable, mostrándose más fuerte, por ejemplo, en el norte de Europa que en Estados Unidos (Batchelor et al., 1978, Miller et al., 1984; McDonald et al., 1984, entre otros). En otras poblaciones como la árabe no se ha encontrado asociación con dicho antígeno, sino con el DR4. Por otra parte, no se ha encontrado ningún tipo de asociación en las poblaciones japonesa e israelí (McDonald, 1986).

McDonald (1986) apunta una serie de conclusiones posibles sobre el conjunto de datos discordantes que aportan los distintos estudios: en primer lugar, la importancia del sistema HLA parece ser significativa, debido a su fuerte asociación con la Esclerosis Múltiple. En segundo lugar, la presencia del antígeno DR2 (Dw2) parece ser necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Ante esto, se apuntan varias posibilidades, como que sean varios los factores genéticos implicados, o que los factores ambientales interactúen con la predisponibilidad genética según las distintas regiones.

Por lo tanto, parece claro que el número y modo de actuación de los factores genéticos está aún por determinar, pero sí existen claras evidencias para creer que hay una implicación del control genético sobre los mecanismos inmunológicos en relación con la EM. Existen cuatro líneas de investigación que evidencian el funcionamiento atípico de estos mecanismos. En primer lugar, se sabe desde hace unos 20 años, que los pacientes con Esclerosis Múltiple presentan un incremento de anticuerpos del sarampión y virus relacionados, tanto en sangre como en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (Adams et al., 1962; Haire et al., 1977, citados en McDonald, 1986). En segundo lugar, está comprobado que un 90% de los pacientes con EM presentan una anormal síntesis de inmunoglobulina G (IgG) en el Sistema Nervioso Central (Walsh y Tourtelotte, 1983). En tercer lugar, los linfocitos T están presentes en el margen externo de la placa de esclerosis (Panitch y Francis, 1982, citado en McDonald, 1986) (Traugott, Reinherz y Raine, 1983). La última evidencia sobre el papel de los mecanismos inmunológicos, procede de los estudios sobre el número de “células supresoras y auxiliares” en sangre. Así por ejemplo, se ha observado que los linfocitos T supresores se ven reducidos durante las recaídas (Antel et al., 1978). Sin embargo, y a pesar de la función aparente de los procesos inmunológicos, todavía quedan muchas cuestiones sin responder, como cuáles son los mecanismos responsables de la remisión de una crisis, de la aparición de

los brotes o de la desmielinización crónica progresiva. Las observaciones más recientes apuntan al papel de la gliosis en la patogenia de la enfermedad, estudiando en concreto, el papel de los astrocitos como causa primaria de la EM.

A pesar de que la causa de la Esclerosis Múltiple continúa siendo un tema controvertido y los mecanismos fisiopatológicos son objeto de especulaciones, los procesos patológicos estructurales si se han descrito cuidadosamente. El proceso primario parece ser de naturaleza inflamatoria. Inicialmente, y en respuesta a algún estímulo inmunológico, leucocitos y macrófagos atraviesan la barrera hematocefálica produciendo una destrucción focal de la mielina, que no afecta a los axones, al menos en principio. La oligodendroglía (oligodendrocito es la célula que forma la mielina) desaparece y la microglía prolifera contribuyendo a la fagocitosis de la mielina, mientras que prolongaciones astrocitarias infiltran el área hasta provocar una cicatriz glial. A cada uno de estos focos de desmielinización, que con el tiempo puede ocupar cierto volumen y presentar diferentes grados de formación cicatricial, se le denomina “placa”. Aparecen como zonas grisáceas en la superficie de la sustancia blanca del sistema nervioso central y las coloraciones artificiales de la mielina las muestran como manchas blancas sobre fondo negro. La identificación de estas lesiones como rasgo distintivo de la enfermedad, ya fue realizada por Charcot en 1868, denominando al proceso “esclerose en plaque”.

Las placas se distribuyen al azar por la sustancia blanca medular y cerebral, aunque suelen situarse cerca de las vías del LCR. Frecuentemente se ven afectados los cordones posteriores cervicales, el nervio óptico, quiasma óptico, cuerpo caloso, sustancia blanca periventricular, tronco cerebral, suelo del cuarto ventrículo y vía piramidal. También, pueden aparecer placas en la sustancia gris, especialmente en las formaciones talámicas y en los límites cortico-subcorticales, aunque sin afectación de los cuerpos celulares.

Las lesiones pueden evolucionar en dos etapas. Una inicial o fase aguda de desmielinización, que podría ser en todo o en parte reversible, lo cual explicaría los períodos agudos seguidos de mejoría con regresión de los síntomas, y otra más tardía de esclerosis irreversible. El número y localización de las placas determinan los síntomas y signos clínicos, mientras que el intervalo de tiempo entre la aparición de lesiones nuevas marca la evolución del cuadro. Los estudios “post mortem” muestran la presencia de lesiones de antigüedad muy variable. Cada foco suele tener un diámetro inferior a 1,5 centímetros, pero también pueden confluír varios. Cabe observar una dilatación ventricular importante cuando el número de placas en la sustancia blanca cerebral es numeroso.

## **1.8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El inicio de la Esclerosis Múltiple se manifiesta por una serie de síntomas que dependen del número y localización de las placas, pudiendo presentarse de forma única o en combinaciones diferentes. En la mitad de las personas afectadas, las primeras manifestaciones son de debilidad o pérdida de control sobre las extremidades; en el 30% de los pacientes los síntomas son atribuibles a la afectación del nervio óptico, y en el 20% restante aparecen déficits sensoriales, temblores, epilepsia o vértigo.

Los trastornos visuales provocados por la neuritis óptica, suelen ser de inicio precoz e incluso en algunas series como la del Hospital Universitario de Bellvitge, son uno de los síntomas aislados de inicio más frecuente, junto a los derivados de la afectación de tronco cerebral (Arbizu, 1993). El paciente suele presentar fotofobia, dolor y disminución de la visión. La desmielinización del extremo del nervio óptico provoca edema papilar. Cuando la lesión es retrobulbar, la única manifestación puede

ser un escotoma central o paracentral. Posteriormente puede aparecer atrofia óptica. A pesar de que la neuritis óptica deba hacer pensar en el diagnóstico de EM, sólo el 20-30 % de los casos se deben a esta enfermedad.

Las lesiones troncoencefálicas, son frecuentes y de aparición también precoz: la diplopía suele deberse a la interrupción del trayecto del nervio oculomotor externo (VI par craneal). El vértigo. (5% de los casos) puede plantear problemas en el diagnóstico diferencial. El nistagmo (20-40%) es un signo frecuente, pero suele ser asintomático. La neuralgia del trigémino y la debilidad facial periférica se confunden a veces con un tic doloroso idiomático. La oftalmoplejia internuclear es una manifestación clásica de la EM, e indica afectación del fascículo longitudinal interno.

Los síntomas sensoriales, también pueden aparecer en fases tempranas de la enfermedad. Son indicativos de la desmielinización de los cordones posteriores de la médula y se manifiestan en forma de parestesias, disestesias y signo de Lhermitte. También se observa dificultad en la discriminación de la estimulación en dos puntos y reducción de la sensibilidad vibratoria y artrocinética.

La alteración de la vía corticoespinal da lugar a fatiga muscular, rigidez, espasticidad y paresia. Con frecuencia aparecen hiperreflexia, clonus y signo de Babinski. También pueden aparecer trastornos esfinterianos.

La ataxia cerebelosa, suele presentarse aproximadamente en el 50% de los pacientes, aunque no de forma precoz. Se caracteriza por trastornos del equilibrio, temblor intencional, disartria y titubeo. Estos síntomas son generalmente progresivos e incapacitantes.

En un elevado porcentaje de enfermos se observan alteraciones del estado de ánimo, como depresión, euforia y desinhibición.

Durante el comienzo o el curso clínico de la enfermedad pueden aparecer alteraciones paroxísticas o transitorias de duración breve. Las más frecuentes son: neuralgia del trigémino, crisis epilépticas, disartria, ataxia, diplopía, acinesia, prurito, pérdida de visión o fenómeno de Unthoff y signo de Lhermite. Este tipo de alteraciones pueden mantenerse como clínica de comienzo durante bastante tiempo, sin que se presenten otros signos característicos de la enfermedad. Suelen desencadenarse por circunstancias tan variadas como un cambio de temperatura, determinados movimientos, ansiedad, etc. (Hernández, 1993).

## **1.9. EVOLUCIÓN CLÍNICA**

La Esclerosis Múltiple se manifiesta, casi siempre, entre los 20 y los 40 años de edad. La aparición en personas menores de 10 años o mayores de 50 es poco frecuente, oscilando entre un 2% y un 5%. Cuando el comienzo de la enfermedad es tardío, después de los 40 años, el cuadro clínico suele caracterizarse por mielopatía progresiva con paresia espástica y solapamientos con otras enfermedades. Las formas de inicio precoz, por debajo de los 20 años, suelen ser de curso benigno, y su frecuencia oscila entre un 7% y un 28%.

La evolución más común de la enfermedad comprende recidivas o “brotos” y remisiones. En fases precoces, las remisiones son totales. Las recidivas en estadios más avanzados de la enfermedad no remiten del todo y contribuyen a la incapacidad progresiva del paciente. Suelen ser de instauración aguda, aunque a veces progresan a lo largo de días o semanas. En ocasiones, el paciente sólo experimenta síntomas durante un período de minutos u horas, probablemente debido a un retraso en la conducción de vías parcialmente desmielinizadas. Estos signos de carácter transitorio no se consideran brotes, excepto en el caso de que recurran durante días o semanas.

En algunos pacientes el cuadro evolutivo es bastante benigno, con escasos brotes y sin prácticamente incapacidad progresiva. En otros casos, la enfermedad puede mantenerse de forma subclínica, existiendo sólo unas cuantas lesiones cicatrizadas.

Koopmans et al., (1989) proponen una clasificación según el curso evolutivo de la Esclerosis Múltiple que comprende dos categorías:

- Remitente-Recurrente o Remitente-Recidivante: aparición de varios brotes, con recuperación completa o secuelas mínimas. En los períodos entre brotes existe estabilización clínica.
- Progresiva: se observa una progresión de más de seis meses en alguno de los síntomas, bien desde el comienzo de la enfermedad, tratándose entonces de una forma progresiva primaria, o a partir de formas clínicas remitentes-recurrentes, siendo en este caso del tipo remitente-progresiva o progresiva secundaria.
- La severidad de la enfermedad, o grado de disfunción se suele determinar mediante la aplicación de la Escala del Estado de Disfunción Ampliada (EEDA) (Kurtzke, 1983). Esta prueba permite valorar el grado de afectación de diferentes sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal y urinario, visual, mental y otros) en una escala de 0 a 9 puntos. La puntuación global en la EEDA viene determinada por las puntuaciones parciales de cada uno de los sistemas evaluados. Las puntuaciones comprendidas entre 0 y 2,5 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de una EEDA de 3,0 hasta 5,0 el grado de disfunción abarcaría desde niveles moderados hasta niveles relativamente graves. Los puntos 5,0 hasta el 9,5 se definen por las deficiencias en la deambulación.

### **1.10. TRATAMIENTO**

Todavía no existe un tratamiento que cure la enfermedad, pero sí para mejorar los síntomas de la enfermedad y algunos medicamentos que reducen el ataque de los leucocitos sobre la mielina.

En general el tratamiento de la EM tiene un doble objetivo. Por un lado detener la enfermedad y evitar que continúe su progresión y en segundo lugar intentar mejorar las lesiones del sistema nervioso. Para el primer objetivo, existen tratamientos parcialmente efectivos basados en la administración de interferon beta, acetato de Glatiramer y los inmunosupresores como la mitoxantrona, ciclofosfamida, metrotrexate o azatioprina, que consiguen en mayor o menor grado disminuir el número de brotes, con lo que se previenen parcialmente las secuelas que estos pueden dejar. Para la recuperación de las lesiones, las secuelas neurológicas y los efectos colaterales de la enfermedad o el tratamiento farmacológico, los pacientes hacen rehabilitación basada en fisioterapia, terapia ocupacional, reentrenamiento cognitivo y terapia psicológica... Las secuelas de la enfermedad más destacadas, que requieren tratamientos sintomáticos, son: el dolor, la fatiga, la depresión, pérdida de fuerza, rigidez, estreñimiento, urgencia para orinar... Para el acortamiento de la duración de los brotes se emplean corticoides por vena.

Como hemos indicado previamente, se utilizan esteroides para combatir los episodios de agravación brusca o brotes, ya que son efectivos para disminuir la inflamación y el edema en las placas agudas. Actualmente, la opción principal es la inmunosupresión con beta-interferon (IFNB), con el objetivo de reducir el número de brotes y disminuir su intensidad. La aplicación de este medicamento, en pacientes con EM de determinadas

características, se basa en la comprobación de efectos beneficiosos en dos grupos de pacientes remitentes-recvivantes a los que se aplicó 8 y 1,6 millones de unidades internacionales (MIU) en días alternos. Estos pacientes tenían una puntuación en la EEDA entre 0 y 5.5 y habían presentado al menos 2 brotes durante los 2 años anteriores al comienzo del estudio. La frecuencia de los brotes, evaluada a los dos años de comenzar el tratamiento, fue significativamente menor en los dos grupos de tratamiento con respecto al grupo al que se le administró una sustancia placebo, aunque se observaron mayores diferencias, tanto en la frecuencia como en la gravedad de las recidivas entre los pacientes a los que se les administraron 8 MUI y el grupo placebo, así como entre ambos grupos de tratamiento a favor del que recibió una dosis mayor (the IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Paralelamente, se realizaron Resonancias Magnéticas anuales a 327 pacientes del total, y a un grupo de 52 pacientes con una frecuencia de 6 semanas. Los resultados mostraron una reducción significativa de lesiones activas así como un menor número de lesiones de una aparición (Paty et al., 1993).

Parece por tanto, que aunque el IFNB no es la tan esperada cura a la Esclerosis Múltiple, tiene un efecto de disminución en la frecuencia y gravedad de los brotes, así como en la evolución y aparición de lesiones detectadas mediante RM.

### **1.11. REHABILITACIÓN PARA LAS PERSONAS QUE TIENEN EM:**

La rehabilitación es diferente dependiendo del grado, la expresión, la gravedad y la progresión de los síntomas. La rehabilitación para la EM puede contribuir a conseguir lo siguiente:

- Recuperar funciones que son esenciales para las actividades cotidianas (su sigla en inglés es ADL).
- Ayudar al paciente a alcanzar la mayor independencia posible.
- Fomentar la participación de los familiares.
- Permitirle al paciente tomar las decisiones adecuadas con respecto a sus cuidados.
- Educar al paciente con respecto a la utilización de aparatos de resistencia (como bastones, abrazaderas o andadores).
- Establecer un programa de ejercicios adecuado que mejore la fuerza, la resistencia y el control de los músculos.
- Restablecer las habilidades de movimiento.
- Mejorar la capacidad de comunicación en los pacientes que tengan dificultades para hablar debido a debilidad o falta de coordinación en los músculos de la cara y de la lengua.
- Controlar la incontinencia de vejiga y el intestino.
- **Reentrenamiento cognoscitivo.**
- Adaptar el entorno en el hogar para aumentar la funcionalidad, la seguridad, la accesibilidad y la movilidad.

El pronóstico de la EM es tan variable como la enfermedad, pues cada caso es único. La parte positiva es que no es una enfermedad mortal y no afecta a la esperanza de vida. En términos generales un 20% de los pacientes evoluciona de forma benigna (pocos brotes y secuelas mínimas), el 30% evoluciona con brotes y secuelas intermedias, y otro 30% evoluciona de forma progresiva con secuelas graves.

Este trabajo de investigación se enmarca dentro de la evaluación de déficits cognitivos en EM, en el siguiente capítulo los describimos con detalle.

