

COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD CES

**PERFIL CLÍNICO Y HALLAZGOS DIAGNÓSTICOS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN BOGOTÁ. COLOMBIA.**

2010

AUTORA:

EGLETT SOFÍA ROA HENRÍQUEZ

Médico Cirujano, Universidad del Norte, Barranquilla.

Especialista en Neurología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Neuróloga, Colsubsidio, Centro Médico Calle 63.

Miembro Asociación Colombiana Neurología.

eglett_roa@hotmail.com

Contenido

I.	Protocolo de Investigación	5
1.	Introducción.....	5
2.	Justificación.....	9
3.	Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación	12
4.	Marco Teórico	13
4.1.	Esclerosis Múltiple y el Mundo	14
4.2.	Genética de la Esclerosis Múltiple.....	16
4.3.	Factores de Riesgo.....	18
4.3.1.	Infecciones.....	19
4.3.2.	Variación latitudinal	20
4.3.3.	Hormonas	22
4.3.4.	Dieta	22
4.3.5.	Cigarrillo	23
4.3.6.	Otros Factores	23
4.4.	Fisiopatología	27
4.5.	Esclerosis Múltiple: Manifestaciones Clínicas	27
4.5.1.	Neuritis Óptica en Esclerosis Múltiple	29
4.5.2.	Mielopatía en Esclerosis Múltiple	30
4.5.3.	Cognición y Esclerosis Múltiple.....	31
4.5.4.	Alteraciones del Afecto y Esclerosis Múltiple.....	32
4.5.5.	Convulsiones y Esclerosis Múltiple	32
4.6.	Curso clínico de la Esclerosis Múltiple	33
4.7.	Estudios Diagnósticos en Esclerosis Múltiple.....	37
4.7.1.	Resonancia Magnética Nuclear	38
4.7.2.	El Líquido Cefalorraquídeo	42
4.7.3.	El aporte de los Potenciales Evocados	43
4.8.	La Evolución de los Criterios Diagnósticos	45
4.8.1.	Criterios de Poser.....	46
4.8.2.	Criterios de McDonald	47
4.8.3.	Criterios Revisados.....	50
4.8.4.	El Síndrome Clínicamente Aislado	51

4.9.	Medidas de Severidad en Esclerosis Múltiple	52
4.10.	Coomorbilidad	55
4.11.	Diagnóstico Diferencial	56
4.11.1.	Enfermedades desmielinizantes	56
4.11.2.	Vasculitis y vasculopatías hipóxico isquémicas	58
4.11.3.	CADASIL	59
4.11.4.	Enfermedades Autoinmunes	59
4.12.	Pronóstico	60
4.12.1.	Discapacidad a largo plazo	60
4.12.2.	Mortalidad en Esclerosis Múltiple	62
4.13.	Tratamientos	63
4.13.1.	Tratamientos convencionales.....	60
4.13.2.	Tratamientos alternativos	65
5.	Propósito	67
6.	Objetivos.....	69
6.1.	Objetivo general	69
6.2.	Objetivos específicos	69
7.	Metodología.....	71
7.1.	Tipo y diseño general del estudio.....	71
7.2.	Población de referencia y muestra.....	71
7.3.	Criterios de inclusión y exclusión	72
7.3.1.	Criterios de inclusión	72
7.3.2.	Criterios de exclusión.....	72
7.4.	Variables	73
7.5.	Fuentes De Información Y Tecnicas De Recolección	92
7.6.	Calidad del dato control de sesgos y errores	93
7.7.	Plan de análisis de los resultados	94
7.8.	Aspectos éticos	94
II.	Análisis de los resultados.....	96
	Bibliografía	110
	Anexos.....	110

I. PROTOCOLO DE INVESTIGACION

1. Introducción

La Esclerosis Múltiple es una de las más importantes enfermedades del sistema nervioso en virtud de su frecuencia, cronicidad y tendencia a afectar en su mayoría a adultos jóvenes con la potencialidad de generarles gran discapacidad (1). Se le ha definido como una enfermedad inflamatoria idiopática, neurodegenerativa, mediada inmunológicamente del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización y daño axonal (2).

La enfermedad muestra gran heterogeneidad con respecto a su patología manifestaciones clínicas y consecuentemente con respecto a su pronóstico; las lesiones características varían en extensión, localización, tamaño y número (2). Esta variabilidad se ha atribuido a complejas interacciones entre factores genéticos, inmunológicos, ambientales, psicosociales y patológicos (2) (3).

Se manifiesta con síntomas y signos de disfunción neurológica múltiple como alteraciones visuales, sensitivas, motoras, de la marcha y del control de esfínteres; también cursa con síntomas menos específicos como la fatiga que puede afectar hasta el 80 % de los pacientes y generar de igual manera grandes limitaciones en la funcionalidad (2) (3).

La prevalencia de la Esclerosis Múltiple clásicamente se ha caracterizado por una importante variación geográfica, con áreas como los países del norte de Europa, entre ellos Finlandia, Irlanda, Noruega que reportan prevalencias de 164 a 188/100.000 habitantes (4). Aunque en ocasiones se ha sugerido que estas cifras podrían ser el reflejo de los mejores sistemas de salud y de registro en estas regiones, está establecido que estas altas frecuencias se deben principalmente a la interacción de factores ambientales en una población genéticamente susceptible (4).

En nuestros países se han realizado varios estudios por el interés creciente de conocer la epidemiología de la Esclerosis Múltiple en Latinoamérica (5). En países como México se reportan cifras de 5 a 13/100.000 habitantes (6); también en este país, se ha reportado que por ejemplo la neuritis óptica corresponde al 12 % de los pacientes referidos a clínicas neuro-oftalmológicas especializadas y que al 40 % de ellos se les hace diagnóstico posterior de Esclerosis Múltiple. En Junín, Argentina se han reportado cifras de 12/100.000 habitantes y en Sao Paulo un estudio encontró una prevalencia de 15/100.000; estas ciudades cuentan con una gran proporción de descendientes de inmigrantes provenientes del norte de Europa (6).

En Colombia los estudios realizados muestran variaciones en la prevalencia de 1.48 a 4.98/100.000, correspondiendo con cifras que se incluyen dentro de las de bajo riesgo para Esclerosis Múltiple. Uno de los estudios incluyó pacientes de los departamentos de Risaralda, Santander, Caldas, Antioquia, y Bolívar, siendo el 72 % de los casos del sexo femenino (7); un segundo estudio fue realizado específicamente en Bogotá por medio de la revisión de

historias clínicas de pacientes con diagnóstico establecido de Esclerosis Múltiple en la mayoría de hospitales de la ciudad, estimando una prevalencia de 4.41/100.000 a diciembre del 2002 (8).

Aunque la literatura médica cuenta con importantes y continuas publicaciones sobre esta enfermedad, testimonios a su vez de la investigación básica y clínica que se realiza de manera continua en este terreno a nivel mundial, la mayor parte de la información proviene de estudios de países en los cuales la prevalencia de la enfermedad es significativa.

En nuestro país se han realizado algunos estudios en búsqueda de las características clínicas de nuestros pacientes, en particular se cuenta con una publicación en la que se analizó una muestra de 172 pacientes (9), de los cuales 65 cumplieron con los criterios de Esclerosis Múltiple definitiva por clínica o por laboratorio según Poser (10); los investigadores partieron de la premisa que en este grupo poblacional hubo poca mezcla entre razas para tratar de comparar factores genéticos y ambientales con las manifestaciones y frecuencia de la enfermedad. Los resultados mostraron diferencias con relación a otras poblaciones como que en ninguno de los casos se encontró un familiar afectado, contrastando con las series europeas en donde al menos el 50 % de los pacientes cuentan con un familiar que cursa con Esclerosis Múltiple (2).

Pertenecer a un país con cifras de baja prevalencia de Esclerosis Múltiple no la convierte en una entidad sin importancia, las implicaciones de su diagnóstico en un paciente joven con todas las potencialidades económicas y

sociales, su cronicidad, los altos costos de los tratamientos disponibles y las limitaciones médicas para lograr una rehabilitación satisfactoria en aquellos con discapacidad mayor, exige a los profesionales en el área un vasto conocimiento sobre este padecimiento.

Así mismo, teniendo en cuenta los cambios significativos que se han dado reciente y se suceden continuamente con relación al conocimiento de la Esclerosis Múltiple sobresaliendo las modificaciones en los criterios diagnósticos que en la actualidad le dan un substancial valor a los hallazgos de las neuroimágenes incluyendo entonces nuevos y diferentes pacientes y, conociéndose que se trata de una enfermedad que no es ajena a factores ambientales, raciales, climáticos y genéticos, hace que nos interese en renovar el interés de clarificar el patrón de la enfermedad en nuestra población que cuenta con una muy diferente composición étnica a la de los países de alta prevalencia.

De otra parte también, se están introduciendo en la práctica diaria nuevos medicamentos que inciden en el pronóstico y curso de la enfermedad y se encuentran en fases experimentales otro tanto, de tal forma que, es importante contar con información sobre cuáles son las características de nuestros pacientes y tener así herramientas para determinar si los beneficios o efectos secundarios reportados a partir de los diferentes fármacos son extrapolables a ellos.

2. Justificación

Aunque es bien conocida la variabilidad geográfica en la presentación de la Esclerosis Múltiple con un mayor número de pacientes en los países del norte de Europa, Estados Unidos y Canadá, indudablemente se trata de una enfermedad global. Datos provenientes de la Organización Mundial de la Salud que incluyen información de más de 100 países muestran que los casos se presentan en todo el mundo con una prevalencia promedio de 30 (5-80)/100.000 habitantes y una incidencia de 2.5 (1.1-4)/100.000 habitantes (11); Colombia, pertenece al grupo de países con menor prevalencia de la enfermedad con cifras que oscilan entre 1.48 a 4.98 /100.000 habitantes (7) (8).

La mayoría de los pacientes manifiestan síntomas de la enfermedad alrededor de los 30 años (11), coincidiendo probablemente con el inicio de su vida productiva y cuando generalmente tienen ya, la responsabilidad de una familia. Esta característica de la Esclerosis Múltiple de afectar principalmente a adultos jóvenes, sumado a que no se trata de una enfermedad con gran mortalidad sino de una entidad crónica y discapacitante hace que, además de tener importantes implicaciones en la calidad de vida de los pacientes, tenga un alto costo en términos económicos para la sociedad, incrementando así su importancia a pesar de su relativa baja prevalencia (12).

La Esclerosis Múltiple no cuenta con una prueba específica que arroje un resultado positivo o negativo con el que se pueda establecer la presencia de la enfermedad y ninguno de los estudios paraclínicos disponibles es totalmente concluyente. El diagnóstico se soporta en criterios que requieren la adecuada interpretación de la historia clínica junto con los estudios de apoyo, principalmente las imágenes y a su vez, la exclusión de otras entidades médicas potenciales (13). Por las limitaciones conocidas para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad se ha realizado una búsqueda continua para lograr una mayor aproximación diagnóstica; desde su introducción en 1981, y con su evolución hacia nuevas tecnologías, la Resonancia Magnética Nuclear se ha convertido en la principal herramienta diagnóstica para pacientes en quienes se sospecha Esclerosis Múltiple, siendo hoy por hoy su uso prácticamente habitual, limitado probablemente por la disponibilidad del recurso en algunas áreas geográficas. Sin embargo y, sorprendentemente se calcula que el error diagnóstico se presenta en 35.5 % de los casos si diferir de décadas anteriores cuando se utilizaban prácticamente en exclusiva, los criterios clínicos (14).

Un aspecto sobresaliente es que en las últimas décadas la Esclerosis Múltiple pasó de ser una enfermedad intratable a ser una entidad en la que se dispone de una amplia farmacopea, cuatro de ellos inmunomoduladores – acetato de glatimero y los interferones β - y dos inmunosupresores natalizumab y mitoxantrone. Aunque los tratamientos no son curativos si pueden postergar la progresión de la enfermedad y en consecuencia el inicio de la discapacidad (15). Este grupo de medicamentos son de alto costo y su necesidad al iniciarse a un paciente es indefinida, sumado ello a los síntomas

de depresión, dolor, fatiga que acompañan a la enfermedad y que también en muchos casos requieren intervención farmacológica (16).

La disponibilidad de los medicamentos junto a la aparición de técnicas más “sensibles”, han incrementado la frecuencia del diagnóstico en lo que respecta a los casos más “leves” y por eso mismo, los médicos y principalmente los neurólogos necesitamos información acerca de los diferentes factores pronósticos para ayudar a distinguir con herramientas objetivas entre los pacientes que tienen mayor probabilidad de desarrollar discapacidad de aquellos con un curso benigno y de esa manera realizar un mejor análisis riesgo-beneficio en lo que se refiere a los tratamientos particularizando cada caso (17).

3. Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación

¿Cuál es el perfil de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en la ciudad de Bogotá?

Desde sus descripciones iniciales, la Esclerosis Múltiple ha mostrado su gran complejidad, reflejada sobre todo en su heterogeneidad clínica. En el siglo anterior se generaron hipótesis con relación a la causa y patogénesis de la enfermedad con base en estudios epidemiológicos, genéticos, ciencias básicas incluyendo nuevos enfoques como el de la neurobiología; desde los años noventa con el desarrollo de los nuevos medicamentos se disparó aun más la investigación en esta área, y contrario a tener más respuestas, cada día se generan nuevas preguntas con relación a la definición, clasificación, causa, patogénesis y manejo modificándose de manera casi que continua, los conceptos ya existentes.

Aunque contamos con importantes estudios de prevalencia y genética realizados en nuestro medio que nos permiten estimar la magnitud del problema en el país, las características demográficas de los pacientes, su estado y evolución clínica, en cuales criterios se está soportando cada diagnóstico, cuáles tratamientos se están instaurando y en cuál marco se toman estas decisiones, nos acercarán al conocimiento de la Esclerosis Múltiple de nuestra población que de plano tiene condiciones muy distintas a los pacientes que se incluyen en las series descritas en la literatura médica global correspondientes en su mayoría, a zonas de alta prevalencia de la enfermedad.

4. Marco Teórico

La Esclerosis Múltiple pertenece al grupo de las enfermedades inflamatorias, desmielinizantes e idiopáticas del sistema nervioso central junto con otras entidades como la encefalomielitis aguda diseminada, mielitis transversa aguda y neuromielitis óptica (Tabla 1) (18). Su espectro clínico es muy amplio, y varía con relación a las características de las lesiones (extensión, localización, tamaño y número), evolución en el tiempo y pronóstico clínico; su variabilidad se extiende inclusive a la respuesta a los tratamientos (2) (19).

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (Tomado de: A Petzold. Isolated, relapsing and progressive demyelinating diseases of the central nervous system. Journal of Neurology, Vol. Suppl 6, pp. 69-76)

1. Síndromes Clínicamente Aislados
2. Esclerosis Múltiple • Recurrente-Remisión • Secundaria-Progresiva • Primaria-Progresiva
3. Neuritis Óptica • Neuritis Óptica en Esclerosis Múltiple • Neuritis Óptica Aislada • Neuritis Óptica Aislada Recurrente • Neuropatía Óptica Inflamatoria Crónica Recurrente
4. Mielitis Transversa • Mielitis Transversa Aislada • Mielitis Transversa Recurrente
5. Neuromielitis Óptica • Esclerosis Múltiple Óptico-Medular
6. Encefalomielitis Aguda Diseminada

7. Enfermedad de Baló
8. Variante de Marburg

A continuación se hace una revisión en la que se incluyen diversos aspectos relacionados con esta heterogénea enfermedad como su distribución en el mundo, su fisiopatología y diversos factores involucrados en su origen, el espectro clínico, criterios diagnósticos, pronóstico y generalidades sobre las opciones terapéuticas de las que se dispone en la actualidad.

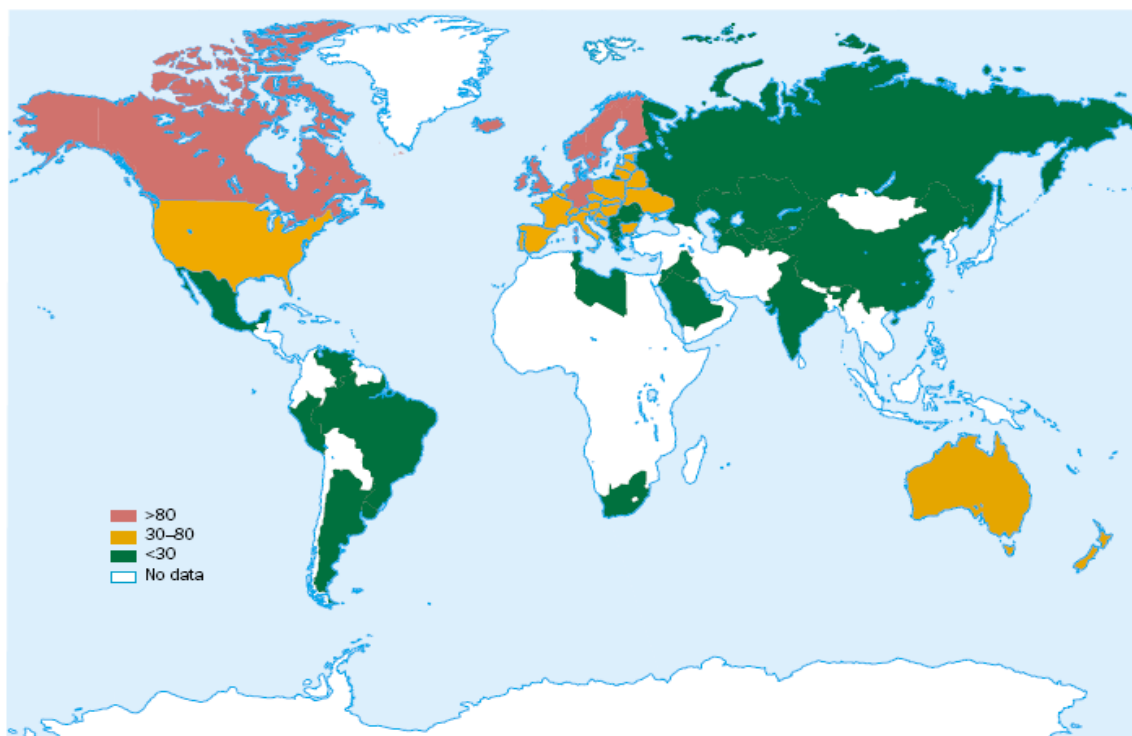
4.1. Esclerosis Múltiple y el Mundo

La distribución global de la Esclerosis Múltiple tiende a resumirse en el principio que su prevalencia se incrementa proporcionalmente a la distancia norte o sur del ecuador (19). De acuerdo con las “frangas de prevalencia” de la Esclerosis Múltiple definidas por Kurtzke (20), las áreas de alta prevalencia correspondientes a mayores a 30/100.000 habitantes incluyen países del norte de Europa, el norte de Estados Unidos y Canadá, el sur de Australia y Nueva Zelanda; las áreas de prevalencia media, entre 5 a 30/100.000 habitantes incluye países del sur de Europa, el sur de los Estados Unidos y el norte de Australia. Son consideradas áreas de baja prevalencia, cifras menores a 5/100.000 habitantes como Asia y América del Sur.

Algunos otros autores cuestionan la existencia de esta variación latitudinal y la atribuyen a diversos factores como diferencias en la utilización de criterios diagnósticos, disponibilidad en el uso de neuroimágenes o pruebas

específicas, poder estadístico y sesgos en la interpretación de resultados de los estudios de prevalencia (21). También se argumenta que, en áreas donde es “común” la Esclerosis Múltiple hay grupos étnicos -Samis, Amerindios, Maoríes - que corresponden según cifras, al grupo de baja prevalencia (22). En todo caso, la distribución geográfica no se explica únicamente por factores genéticos, probablemente los gradientes son el reflejo de complejas interacciones genes-ambiente.

Distribución en el mundo de Esclerosis Múltiple (Tomado de Multiple Sclerosis. Compston A, Coles A. 9648, London : s.n., 2008, The Lancet, Vol. 372, pp. 1502-1518)



De gran importancia en el estudio de la Esclerosis Múltiple han sido los aportes de los estudios de migración, que a pesar de sus muchas limitaciones

han mostrado consistentemente que las personas que migran de un área donde la Esclerosis Múltiple es común a un área donde es menos frecuente experimentan disminución en las tasas de incidencia a nivel intermedio, mientras que las personas que migran de áreas de bajo riesgo hacia áreas de alto riesgo tienden a preservar el bajo riesgo de su lugar de origen (22).

Con relación a la incidencia de la Esclerosis Múltiple, algunos estudios mencionan un incremento en el número de casos, aunque estos datos realmente podrían estar relacionados con la mayor conciencia de la enfermedad, la sensibilidad de los criterios diagnósticos actuales que le dan un gran peso a los hallazgos de las neuroimágenes y la creciente disponibilidad de nuevas técnicas diagnósticas.

4.2. Genética de la Esclerosis Múltiple

Aunque la causa de la Esclerosis Múltiple no se conoce, no hay controversia sobre la determinación de los factores genéticos en la susceptibilidad a la enfermedad. Existen una serie de observaciones que están a favor de este principio entre ellas, el exceso de casos que se presenta al norte de Europa, la agregación familiar -la Esclerosis Múltiple es 20 a 40 veces más común en familiares de primer grado-, además los familiares sin vínculos de consanguinidad con igual exposición ambiental tienen el mismo riesgo de presentar la enfermedad que la población general (2) (19). En gemelos monocigóticos el riesgo genético puede ser estimado en 25 a 30 %, cae a 3 a 5 % en gemelos dicigóticos (23) (24) (25).

Desde el punto de vista práctico, el riesgo de Esclerosis Múltiple en un familiar en primer grado de un paciente con diagnóstico confirmado ajustado para la población general es de 2 a 4 %; este riesgo varía dependiendo de la incidencia y prevalencia de la población a la cual pertenezca cada individuo (2) (19).

Por otra parte la heterogeneidad fenotípica también parece tener una base genética; en estudios familiares, los pares con Esclerosis Múltiple tienen mayores coincidencias que lo que se podría esperar por azar (2).

La primera asociación de Esclerosis Múltiple con un factor genético de la que se hace mención fue en la década de los setenta con antígenos del sistema HLA de clase I, HLA-A3 y HLA-B7 y posteriormente con antígenos HLA-Dw2 y HLA-DR (26); estudios de biología molecular mostraron asociaciones con los alelos HLA-DRB1*0301 y HLA-DRB1*0405 y el haplotipo HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. El HLA de clase II DRB1*1501 es el más fuertemente asociado con Esclerosis Múltiple en los caucásicos (27).

Por décadas, el complejo mayor de histocompatibilidad fue el único locus conclusivamente relacionado con Esclerosis Múltiple, sin embargo en años recientes se han realizado asociaciones no relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad como genes IL7R α , IL2RA α , KIF1B (28).

En Colombia, se han realizado algunos estudios para evaluar el componente genético en Esclerosis Múltiple; uno de ellos pretendió encontrar un desequilibrio de ligamiento a un locus marcador localizado en el cromosoma 6p y que forma parte del HLA en una población racialmente homogénea localizada en Antioquia (29) (30). De este estudio se pudo concluir que

existen diferencias significativas en las distribuciones genotípicas entre la población de personas con Esclerosis Múltiple y la población general, además corroboró que los mismos componentes genéticos descritos para poblaciones caucásicas se repiten en poblaciones tropicales.

4.3. Factores de Riesgo

La Esclerosis Múltiple es una entidad compleja en la que se requiere que varios factores ambientales interactúen en un individuo genéticamente susceptible para que en consecuencia, se genere la enfermedad (22).

A pesar de los muchos estudios epidemiológicos que se han realizado principalmente a partir de la década de los cincuenta, las causas de la Esclerosis Múltiple permanecen desconocidas; aunque existe un claro componente genético, la falta de total concordancia en gemelos idénticos fortalece las hipótesis que hay otros factores externos que tienen gran importancia en el origen de la enfermedad (23) (24) (25).

El papel de diversas exposiciones ambientales ha sido controversial debido a que los estudios han mostrado hallazgos inconsistentes causados en parte por problemas y limitaciones en el diseño de los estudios (31), sin embargo se le ha encontrado asociación en mayor o menor medida a diferentes factores de riesgo que se exponen a continuación.

4.3.1. Infecciones

Con relación a la posibilidad que la presentación de Esclerosis Múltiple sea a consecuencia de un agente infeccioso existen dos enfoques, el primero llamado inicialmente *hipótesis de la poliomiелitis*, hoy *hipótesis de la higiene* (32) que sugiere que se trata de una infección común que si se presenta en la niñez tardía o en la vida adulta confiere riesgo para Esclerosis Múltiple, en cambio su aparición en la infancia temprana confiere protección; de otro lado se encuentra la *hipótesis de prevalencia* que postula que el agente infeccioso se encuentra principalmente en áreas de alta prevalencia y puede tener un comportamiento epidémico (33).

Entre los microorganismos vinculados con la etiología de la Esclerosis Múltiple se encuentran el herpes virus tipo 6, el retrovirus asociado a Esclerosis Múltiple y Chlamydia Pneumoniae (34); igualmente vacunas contra la influenza y hepatitis B, aunque se las ha mencionado, no se ha probado de forma consistente que sean un factor de riesgo para Esclerosis Múltiple.

El virus Epstein Barr en cambio ha mostrado incrementar el riesgo de Esclerosis Múltiple entre los individuos que han sido infectados comparados con los que no, RR 2,3 (IC 95 %: 1.7-3) (35). La asociación partió del paralelismo entre las características epidemiológicas de ambas enfermedades y aunque no se trata de un virus neurotrópico, tiene la potencialidad de establecer una infección latente en las células B y, por diversos mecanismos disparar la enfermedad. Entre las características comunes se encuentran la afectación principal al grupo de adultos jóvenes,

siguen un gradiente latitudinal similar, son raras entre las poblaciones donde los niños se infectan tempranamente, ocurren antes en mujeres que hombres, son más frecuentes en individuos de alto nivel socioeconómico, y en cambio menos comunes en negros y asiáticos que en la población blanca (33).

Entre los mecanismos que se han postulado como implicados en la generación de Esclerosis Múltiple por parte del virus Epstein Barr se incluyen: (i) las células T pueden penetrar la barrera hemato-encefálica y reconocer proteínas de la mielina, (ii) las células B infectadas no cursan con apoptosis y pueden transformarse en células auto reactivas, (iii) el Epstein Barr induce “stress” inmunogénico en las proteínas del sistema nervioso central, (iv) el Epstein Barr puede inducir expresión de retrovirus endógenos y (v) las células B infectadas pueden infiltrar el sistema nervioso central e inducir por parte de las células T daño en el tejido circundante (27).

Aunque el Epstein Barr es el agente mas fuertemente asociado con Esclerosis Múltiple, la presencia de la infección en el 90 % de la población sana y la existencia de algunos casos de Esclerosis Múltiple seronegativos al virus sugieren que la infección no es una causa ni suficiente ni necesaria.

4.3.2. Variación latitudinal

La variación latitudinal de la prevalencia de la Esclerosis Múltiple advertida por algunos autores dio origen a varias investigaciones de factores geográficos, climáticos, sociales con los cuales podría eventualmente existir

una real asociación. Entre los factores que más fuertemente se han vinculado con la variación latitudinal se encuentra la exposición solar, reportando algunos de ellos una correlación inversa ($r = -0.73, -0.8$) entre la exposición solar y el riesgo de presentar Esclerosis Múltiple (36).

Se han postulado dos posibles mecanismos por los cuales puede darse este factor protector por parte de la exposición solar, de un lado su efecto supresor en el sistema inmune y un segundo posible mecanismo es a través de la participación de la luz solar en la biosíntesis de vitamina D cuyos efectos protectores en modelos animales para encefalomielitis autoinmune ha sido bien documentada (37).

Para la mayoría de las personas, la exposición a la luz solar es la principal fuente de vitamina D, la radiación ultravioleta convierte al precursor cutáneo en la forma biológicamente activa de la hormona; en latitudes superiores a 42 grados, en invierno la mayor parte de la radiación ultravioleta la absorbe la atmósfera, siendo aún exposiciones prolongadas al sol insuficientes para generar vitamina D. Sin embargo aunque la hipótesis que los altos niveles de vitamina D reducen el riesgo de Esclerosis Múltiple pueden explicar varias características epidemiológicas como la variación latitudinal y el cambio de riesgo entre los migrantes, no explica otras como el hecho que los negros a pesar de tener mucho menores niveles de vitamina D que los blancos, tienen una menor incidencia de la enfermedad (36).

4.3.3. Hormonas

Aunque los mecanismos por los cuales las hormonas sexuales pueden afectar la susceptibilidad a la Esclerosis Múltiple no están bien documentados, se ha observado tanto *in vivo* como *in vitro* que los estrógenos tienden a regular las respuestas humoral y mediada por células. Estos efectos pueden explicar la disminución del número de recurrencias durante el embarazo, cuando los niveles de estrógenos son altos y, su incremento posterior en el puerperio; en cualquier caso el beneficio es transitorio ya que el uso de anticonceptivos orales, el número de embarazos o la edad de la primera gestación no están asociados con el riesgo o discapacidad a largo plazo (36).

4.3.4. Dieta

Aunque la luz solar es la principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas, el aporte de la dieta o suplementos vitamínicos puede ser significativo, principalmente en invierno y en zonas de altas latitudes; algunos estudios han encontrado disminución de la frecuencia de Esclerosis Múltiple en áreas donde los alimentos son ricos en vitamina D (27) (36).

De otra parte, resultados de estudios ecológicos y casos y controles han sugerido que dietas ricas en grasas saturadas de origen animal y baja en grasas poliinsaturadas pueden incrementar el riesgo de Esclerosis Múltiple (36).

4.3.5. Cigarrillo

Estudios epidemiológicos sugieren que el cigarrillo es un factor de riesgo para la presentación de Esclerosis Múltiple y su progresión (38); los posibles mecanismos que relacionan el cigarrillo y la Esclerosis Múltiple incluyen efectos neurotóxicos, efectos inmunomoduladores y efectos directos del cigarrillo en la barrera hematoencefálica. Por otra parte, el cigarrillo incrementa la duración de las infecciones respiratorias que también se han ligado al riesgo de Esclerosis Múltiple.

Un meta-análisis de la relación del cigarrillo y Esclerosis Múltiple indica que se trata de un factor de riesgo débil pero significativo con valores de OR y RR de 1.3 a 1.6 (39); la importancia de este factor radica en su carácter modificable.

4.3.6. Otros Factores

Se ha encontrado entre otros factores, una variación estacional de los nacimientos de pacientes con Esclerosis Múltiple, sustentando un poco la hipótesis que el ambiente prenatal y/o neonatal incide en el riesgo y el fenotipo clínico de la Esclerosis Múltiple en momentos posteriores de la vida; estas asociaciones han sido más evidentes en áreas de alta prevalencia, mostrando que menor número de pacientes son nacidos en noviembre y la

mayoría nacidos en mayo refiriéndose a la variante exacerbación-remisión. Se infiere como probabilidad que factores estacionales interactúen con el desarrollo del sistema nervioso central, el sistema inmune o ambos, predisponiendo a la presentación ulterior de Esclerosis Múltiple (40).

En varias investigaciones se ha encontrado una asociación positiva entre el nivel educativo alto y el riesgo de Esclerosis Múltiple, consistente con la hipótesis de la higiene y con la infección tardía por el virus Epstein Barr (41).

Otros factores que se han propuesto incrementan el riesgo de Esclerosis Múltiple para los cuales la evidencia es insuficiente incluyen exposiciones ocupacionales, particularmente solventes orgánicos, trauma físico y stress psicológico; factores que eventualmente han mostrado reducción del riesgo incluyen vacunación con toxoide tetánico, uso de antibióticos y antihistamínicos y niveles altos de ácido úrico en sangre (36).

4.4. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple

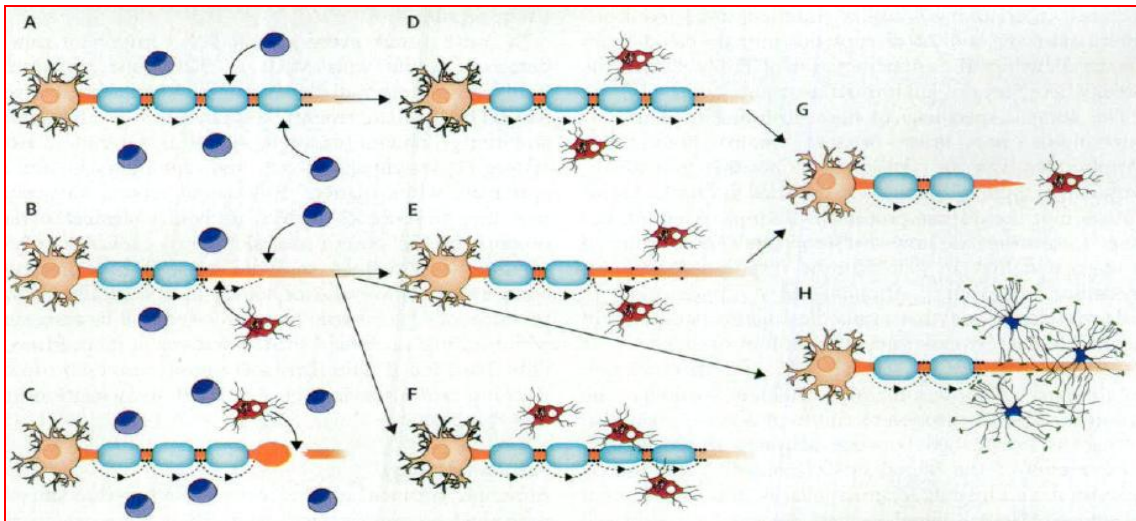
La Esclerosis Múltiple es primariamente una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central, comprometiendo entonces tanto el cerebro como la médula espinal, estructuras en las que a consecuencia de la infiltración linfocítica se genera un daño en la mielina y en los axones; inicialmente la inflamación es transitoria y eventualmente hay remielinización, un mecanismo reparador que no persiste a lo largo del tiempo. Estos fenómenos pueden relacionarse fácilmente con el curso clínico temprano de la

enfermedad que se caracteriza por episodios de disfunción neurológica que usualmente revierten. Con el tiempo y paralelo a la activación de la microglía se presenta la neurodegeneración que clínicamente se correlaciona con la acumulación progresiva de discapacidad (3).

El proceso inicia con la migración de linfocitos auto reactivos a través de la barrera hematoencefálica, que se conjugan con defectos regulatorios del sistema inmunológico a nivel central desencadenando entonces inflamación, la cual está caracterizada principalmente por infiltración perivascular de CD8+ formando placas que se acumulan alrededor de los ventrículos laterales y el cuerpo calloso, en la corteza y en la sustancia blanca subcortical , en los nervios ópticos, tallo cerebral y médula espinal (42).

En las lesiones desmielinizantes agudas también pueden encontrarse lesiones extensas relacionadas con transección axonal que a su vez se correlaciona con infiltración de células T y células de la microglía (43). La fase secundaria caracterizada por progresión en la discapacidad tiene como reflejo histopatológico áreas de desmielinización en las que coexisten daño axonal y degeneración neuronal. De otra parte la esclerosis primaria progresiva está caracterizada por reducida acumulación de placa, menos evidencia de inflamación y ausencia de folículos linfoides.

Inflamación, Desmielinización y Daño Axonal en Esclerosis Múltiple
(Tomado de Multiple Sclerosis. Compston A, Coles A. 9648, London : s.n.,
2008, The Lancet, Vol. 372, pp. 1502-1518)



En el proceso de remielinización, oligodendrocitos no diferenciados rodean las lesiones y presumiblemente actúan como fuente de células teniendo el potencial de remielinizar el axón desnudo; en alrededor del 20 % de los pacientes las placas son remielinizadas, sin embargo es un mecanismo que aunque reparador con la evolución de la enfermedad se hace insuficiente (19).

Las manifestaciones clínicas clásicas de disfunción neurológica se relacionan con la topografía de la lesión a nivel central, sin embargo hay otros mecanismos por los que se presentan otros síntomas; la fatiga por ejemplo se genera porque axones parcialmente desmielinizados no pueden transmitir rápidamente la secuencia de los impulsos nerviosos. También los axones pueden descargar espontáneamente produciendo síntomas como disestesias (3). El patognomónico fenómeno de Uhthoff se relaciona con la reducida

capacitancia de la envoltura de mielina adelgazada. La transmisión *efáctica* entre los grupos cercanos de axones desmielinizados se traduce clínicamente en ataques paroxísticos que son desencadenados por estímulos táctiles o el movimiento.

Los pacientes con Esclerosis Múltiple pueden presentar distintos patrones patológicos que pueden explicar las diferencias en la extensión de la desmielinización, la lesión del oligodendrocito, la remielinización y la extensión del daño axonal que se refleja en el amplio espectro clínico de la Esclerosis Múltiple y las enfermedades relacionadas como la neuromielitis óptica y la esclerosis concéntrica de Balo; otra posición a este respecto es que mecanismos inmunológicos modifican la inflamación inicial generando las variantes histopatológicas contraria a la consideración que la Esclerosis Múltiple es una enfermedad heterogénea per sé (42).

4.5. Esclerosis Múltiple: Manifestaciones Clínicas

La Esclerosis Múltiple tiene una incidencia baja en la niñez, se incrementa rápidamente después de los 18 años, alcanzando su pico entre los 25 y 30 años de edad y posteriormente declina, siendo nuevamente infrecuente después de los 50 años (11); la edad a la que inician los síntomas de Esclerosis Múltiple en un paciente, más que una información clínica, representa uno de los factores pronóstico más importantes, con relación al curso de la enfermedad y a la futura discapacidad; la acumulación de discapacidad irreversible depende de la edad, independiente del curso inicial,

el cual tiende a ser más progresivo para quienes la enfermedad inicia en edades más tardías (44); también los pacientes con inicios tardíos tienden a presentar más frecuentemente, compromiso de la médula espinal y menos frecuentemente de los nervios ópticos (17). Se ha observado en modelos experimentales que con la edad se atenúan los procesos de remielinización que asociado a los posibles cambios relacionados con la función inmune favorecen la acumulación de discapacidad irreversible (44).

Es aproximadamente tres veces más común en las mujeres que en los hombres, con una tendencia a incrementar aún más la diferencia en los estudios más recientes (3). Aunque los cambios en la incidencia por géneros pueden ser un reflejo de los cambios en la incidencia global a lo largo del tiempo, en un gran estudio realizado en Canadá, la razón mujer: hombre se incremento por año de nacimiento de 1.9 a 3.2 entre 1931 y 1980, sugiriendo que probables factores ambientales están actuando tempranamente en la vida de las mujeres, incrementando su susceptibilidad a Esclerosis Múltiple (45) (46).

En la gran mayoría de los pacientes la enfermedad está caracterizada por recurrencias y remisiones de síntomas y signos inherentes al sistema nervioso central, atribuibles al desarrollo de una placa desmielinizante aguda en un sitio clínicamente elocuente (3). Aunque las lesiones pueden ocurrir en cualquier sitio a nivel del sistema nervioso central, hay ciertas áreas que son afectadas más comúnmente: nervios ópticos, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal. Las manifestaciones clínicas se relacionan entonces con la afección de los sistemas motor, sensitivo, visual y autonómico -pérdida de

visión, diplopía, vértigo, inestabilidad, paraparesia, parestesias o disestesias en las extremidades- entre otros, indicativos de lesión neurológica focal.

Son particulares características clínicas de la Esclerosis Múltiple el signo de Lhermitte (47) -sensación de “electricidad” a lo largo del trayecto espinal o las extremidades con la flexión del cuello- y el fenómeno de Uhthoff que se refiere al empeoramiento transitorio de síntomas y signos cuando se aumenta la temperatura corporal después del ejercicio o, de un baño caliente.

La Esclerosis Múltiple también cursa con una serie de síntomas como fatiga, incontinencia urinaria, disfunción sexual, espasticidad, dolor, síntomas paroxísticos, debilidad, insomnio, deterioro cognitivo y depresión que acompañan la evolución de la enfermedad y tienen una gran injerencia en la funcionalidad (16).

Cuando el compromiso se limita al cordón espinal, por afectarse vías clínicamente elocuentes se presenta mayor discapacidad que cuando las lesiones se localizan a nivel a nivel cerebral (48).

4.5.1. Neuritis Óptica en Esclerosis Múltiple

La neuritis óptica está aunque no siempre, muy frecuentemente asociada con Esclerosis Múltiple. En el 20 % de los pacientes es la manifestación inicial de la enfermedad y en aproximadamente tres cuartos ocurre en algún momento durante el curso de la misma. La presentación clínica habitual inicia con dolor

alrededor de la órbita y con los movimientos oculares, el deterioro visual evoluciona en unos pocos días y a menudo compromete la visión color; durante la recuperación o posteriormente los pacientes pueden experimentar el fenómeno de Uhthoff ya descrito (49).

La recuperación es lo usual, aunque en evaluaciones de campimetría pueden encontrarse algunos defectos del campo visual, secuelas en la visión color y en la sensibilidad al contraste. Solamente el 5 % de los pacientes tienen un pobre pronóstico, típicamente estos pacientes no han recuperado su función visual en el primer mes (49).

4.5.2. Mielopatía en Esclerosis Múltiple

En 1992 se introdujo el término mielopatía transversa aguda parcial, agrupando pacientes que presentaban compromiso incompleto de al menos un segmento espinal, con debilidad leve a moderada, síntomas sensitivos a parches y ocasional compromiso de esfínteres diferenciándola de la mielitis transversa aguda completa en la cual los síntomas tienden a ser simétricos. Del grupo de pacientes que presentan mielopatía aguda parcial y que se acompaña de lesiones de aspecto desmielinizante en la Resonancia Magnética Nuclear cerebral, 80 a 90 % evolucionan a Esclerosis Múltiple clínicamente definitiva; con imágenes cerebrales normales el riesgo cae a 20 a 30 % en los siguientes 5 años. Cuando la presentación es una mielopatía transversa aguda completa generalmente se asocia a una etiología pos-

infecciosa, menos del 2 % de los casos a 5 años de seguimiento evolucionan a Esclerosis Múltiple clínicamente definitiva (50).

La mielopatía en Esclerosis Múltiple debe distinguirse principalmente del síndrome de Devic que usualmente se presenta como mielitis transversa aguda completa; de otro lado es importante tener en cuenta las mielopatías transversas agudas de origen secundario que usualmente son completas y severas y que se presentan asociadas a enfermedades autoinmunes, sarcoidosis, varias formas de vasculitis e infecciones virales (48) (50).

4.5.3. Cognición y Esclerosis Múltiple

Las alteraciones cognitivas pueden afectar al 65 % de los pacientes con Esclerosis Múltiple inclusive desde estadíos tan tempranos como el síndrome clínicamente aislado. El deterioro cognitivo indica progresión de la enfermedad aunque los síntomas físicos se mantengan estables (51).

Las capacidades que más se afectan son el aprendizaje, la memoria, la atención, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas; el compromiso del lenguaje y la presentación de un franco síndrome demencial no son comunes.

El deterioro cognitivo se incrementa paralelamente a la discapacidad física, duración de la enfermedad y curso progresivo. Es potenciado por otras condiciones que se presentan asociadas a Esclerosis Múltiple como depresión, ansiedad y fatiga.

Por el importante número de pacientes con Esclerosis Múltiple que pueden cursar con deterioro cognitivo se ha recomendado que los pacientes tengan una evaluación neuropsicológica, dado que otras pruebas usadas comúnmente como el Mini-Mental no han sido validadas en esta población.

El deterioro cognitivo igualmente se ha correlacionado con las alteraciones evidenciadas en la Resonancia Magnética Nuclear como el número de lesiones evidenciadas en las secuencias T1, T2 y la atrofia cerebral (52).

4.5.4. Alteraciones del Afecto y Esclerosis Múltiple

La depresión es la alteración afectiva que se presenta más comúnmente en pacientes con Esclerosis Múltiple, con una prevalencia de 42 a 54 %; su causa podría estar relacionada directamente con la fisiopatología de la enfermedad o a consecuencia de los medicamentos usados para modificar su curso (16).

4.5.5. Convulsiones y Esclerosis Múltiple

Dentro del cuadro clínico de Esclerosis Múltiple, se han descrito también las crisis convulsivas que se presentan en alrededor del 2 al 3 % de los pacientes (53); las crisis convulsivas usualmente ocurren durante las recurrencias generalmente son autolimitadas, pero también puede darse que recurran y requieran tratamiento antiepiléptico regular. Debe tenerse presente que en todo caso la incidencia de epilepsia en Esclerosis Múltiple es baja y que en

muchas ocasiones la concurrencia de ambas patologías se da simplemente por azar.

Las crisis focales en Esclerosis Múltiple son más frecuentes que en la población general de acuerdo con la hipótesis que su foco son las lesiones desmielinizantes cortico-subcorticales.

4.6. Curso clínico de la Esclerosis Múltiple

El curso clínico de la Esclerosis Múltiple está determinado por dos factores, el compromiso y recuperación total o parcial posterior a las exacerbaciones –afección neurológica focal de al menos 24 horas de duración– y la progresión, la cual hace referencia al empeoramiento irreversible de los signos y síntomas en un periodo mayor a seis meses; estas situaciones se relacionan con dos diferentes fenómenos biológicos inflamación y degeneración o daño axonal respectivamente (54). En un momento dado, esto lleva a un espectro clínicamente heterogéneo que oscila entre el denominado episodio clínicamente aislado a un curso progresivo de la enfermedad.

Los términos utilizados para definir los diferentes comportamientos de la Esclerosis Múltiple se han modificado a lo largo del tiempo, a consecuencia precisamente de la variabilidad del compromiso en cada uno de los pacientes. En un intento por unificar las definiciones que hacen referencia a la evolución clínica de la Esclerosis Múltiple y, con el fin de favorecer la investigación de los nuevos medicamentos en lo que se refiere sobre todo a

la interpretación de los resultados, dependiente en gran medida de la homogeneidad de los grupos que ingresen a los estudios se realizó una encuesta entre expertos liderada por la *National Multiple Sclerosis Society* (USA) (55). Posterior al análisis de los resultados, se propuso utilizar los siguientes términos:

- Recaída-Remisión: enfermedad que presenta recurrencias con total o parcial recuperación y periodos inter-críticos caracterizados por ausencia de progresión de la enfermedad.
- Primaria Progresiva: progresión de la enfermedad desde el inicio con fluctuaciones menores, indistinguibles de las recurrencias.
- Secundaria Progresiva: enfermedad que presenta evolución inicial de recaída-remisión seguida por progresión con o sin ocasionales recurrencias y remisiones menores.
- Progresiva recurrente: enfermedad progresiva desde el inicio con recurrencias definidas con o sin recuperación total, periodos entre las recurrencias caracterizados por progresión continua.

Otros términos, para describir la severidad clínica de la Esclerosis Múltiple definidos por el consenso incluyeron:

- Esclerosis Múltiple Benigna: paciente que permanece funcional en todos los sistemas neurológicos 15 años después del inicio de la enfermedad.
- Esclerosis Múltiple Maligna: enfermedad con curso rápidamente progresivo, que lleva a significativa discapacidad en múltiples sistemas

neurológicos en un periodo de tiempo relativamente corto, después del inicio de la enfermedad.

Hay algunos otros términos que no fueron incluidos en las sugerencias de este consenso como *progresiva transicional* el cual está definido por un curso progresivo que inicia años después de un único episodio (56). También se han descrito un pequeño número de pacientes que presentan una recurrencia inicial que es inmediatamente seguida por una fase progresiva y se le denomina *recurrente progresiva* (56), este término precisamente se había propuesto fuese abandonado por consenso anterior (55).

Se conoce que alrededor del 85 % de los pacientes presentan recurrencias como única expresión de la enfermedad durante los primeros años de diagnóstico, y que con el curso de la misma y relacionado con su duración gran proporción de ellos evolucionan a la forma secundaria progresiva, siendo considerada por muchos una segunda fase de la enfermedad y no una variante de curso clínico per sé (54). El 15 % restante, se comportan con un curso progresivo desde el inicio.

Sin embargo el espectro de la Esclerosis Múltiple es mucho más amplio; el surgimiento de nuevos medicamentos que pueden cambiar el pronóstico modificando el curso de la enfermedad, de la mano con las nuevas tecnologías han hecho que la comunidad médica introduzca nuevos conceptos para tratar de identificar la enfermedad en sus etapas más tempranas para incidir en ella de una forma más eficaz.

A partir del panel internacional del cual surgieron los criterios de McDonald (57) para Esclerosis Múltiple y que integraron la Resonancia Magnética

Nuclear a los criterios diagnósticos, surgió el concepto de *síndrome clínicamente aislado* correspondiente a los pacientes con un episodio de evidencia clínica de lesión y demostración de lesiones diseminadas en espacio y tiempo.

Las presentaciones del síndrome clínicamente aislado comprometen más frecuentemente al nervio óptico, la médula espinal y el tallo cerebral aunque otro tipo de compromiso afectando los hemisferios cerebrales igualmente puede ser un tipo de presentación (58). Algunos consideran que el termino es inadecuado y confuso, porque se ha utilizado para un diverso grupo de pacientes con un único evento clínico que indica una lesión aislada en espacio y tiempo, episodios recurrentes en una sola localización o un único evento clínico donde los hallazgos sugieren la presencia de dos o más lesiones en localizaciones separadas (13). En un consenso de expertos, realizado con el fin de realizar un adecuado diagnóstico diferencial de Esclerosis Múltiple se acordó que el síndrome clínicamente aislado debería ser definido como una presentación monofásica con sospecha de enfermedad inflamatoria desmielinizante subyacente; la presentación monofásica implica un único episodio clínico como primera presentación que es de inicio relativamente rápido (13).

En lo que se refiere a las recurrencias, estas fueron inicialmente definidas por McAlpine como un *nuevo síntoma* o la reaparición de un síntoma antiguo tiempo después de un ataque inicial, posteriormente Schumacher adicionó la condición de tiempo, duración de al menos 24 horas (59). Las recurrencias o exacerbaciones fueron nuevamente definidas en los criterios de McDonald

(57) como episodios de alteración neurológica relacionada con causas de naturaleza inflamatoria y desmielinizante, con duración de al menos 24 horas, esto con el fin de excluir un pseudo-ataque precipitado por un cambio de la temperatura corporal -fenómeno de Uhthoff- o por una infección; para separar en el tiempo las recurrencias se acordaron 30 días desde el inicio del primer episodio al inicio del segundo.

La frecuencia de las recurrencias varía ampliamente, aunque en promedio son de 0.8 a 1 por año (3). El curso de una recurrencia es característico, los síntomas usualmente se incrementan desde su inicio hasta alcanzar un pico después de una a dos semanas, luego de otras semanas, comienza la recuperación que puede extenderse hasta 2 a 3 meses. Al principio de la enfermedad la recuperación individual de los episodios suele ser total, sin embargo con la evolución de la misma, se empiezan a acumular alteraciones residuales que van llevando a acumulación de discapacidad en los pacientes.

4.7. Estudios Diagnósticos en Esclerosis Múltiple

En muchos de los casos la evidencia clínica es suficiente para establecer el diagnóstico de Esclerosis Múltiple, sin embargo también en muchos otros el cuadro no es lo suficientemente claro y es ahí donde los hallazgos paraclínicos tienen un mayor valor. Es muy importante, tener presente que uno de los pilares del diagnóstico en Esclerosis Múltiple es excluir otras enfermedades que pueden clínica y radiológicamente simularla (60). Este tópico es de un gran valor en el contexto del ejercicio médico actual, dada la

disponibilidad de medicamentos que tienen la potencialidad de cambiar el curso y pronóstico de la enfermedad.

4.7.1. Resonancia Magnética Nuclear

De acuerdo con los estudios clínicos la posibilidad de modificar el curso de la Esclerosis Múltiple depende de la intervención temprana, en las fases inflamatorias de la enfermedad, antes que haya progresión hacia procesos degenerativos. Es por ello que se han incorporado los hallazgos de la Resonancia Magnética Nuclear en los criterios diagnósticos actuales para intervenir pacientes con riesgo de desarrollar Esclerosis Múltiple tan sólo después de una primera presentación clínica. Hoy por hoy, las neuroimágenes se han convertido en una herramienta rutinaria para la toma de decisiones con respecto a la detección de actividad subclínica, inicio y continuidad de los tratamientos y como evaluación del pronóstico de discapacidad.

El valor diagnóstico de la Resonancia Magnética Nuclear se fundamenta en su elevada sensibilidad en la detección de lesiones desmielinizantes que caracterizan la enfermedad. La evaluación convencional con Resonancia Magnética Nuclear de pacientes en quienes se conoce o sospecha Esclerosis Múltiple incluyen secuencias T1, T2, FLAIR e imágenes pos-contraste.

La Resonancia Magnética Nuclear puede mostrar alteraciones en la sustancia blanca hasta en el 95 % de los pacientes aún así, debe tenerse

presente que, su evaluación aislada no permite hacer el diagnóstico de Esclerosis Múltiple pues en muchas ocasiones se encuentran incidentalmente lesiones inespecíficas de sustancia blanca que pueden corresponder a un gran grupo de entidades entre las cuales se encuentra la Esclerosis Múltiple (60).

Existen algunas características en la Resonancia Magnética Nuclear de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que podrían considerarse “típicas” y que son un reflejo de la histopatología de la enfermedad, como la presencia de lesiones en el cuerpo calloso debido a la cantidad de fibras mielinizadas que esta estructura contiene; el realce con gadolinio relacionado con la fase inflamatoria y que puede persistir varias semanas, además lesiones típicamente localizadas en la unión cortico-medular y a nivel de la médula espinal (60).

Son hallazgos convencionales de la Resonancia Magnética Nuclear en pacientes con Esclerosis Múltiple: (i) hiperintensidades en las secuencias T2, (ii) hipointensidades en secuencias T1 y (iii) lesiones que realzan con Gadolinio; otro hallazgo de gran interés por su relación con la discapacidad es la (iv) atrofia cerebral y del cordón espinal (61).

Las hiperintensidades en las secuencias T2 son el resultado del aumento en la concentración de agua libre y no son específicas de Esclerosis Múltiple; pueden ser producidas por diferentes procesos como inflamación, edema, desmielinización, remielinización, gliosis, degeneración Walleriana o pérdida axonal. Por tanto para determinar si estas lesiones serían compatibles con

Esclerosis Múltiple es muy importante evaluar complementariamente su localización y morfología.

En Esclerosis Múltiple las lesiones afectan preferencialmente regiones periventriculares y yuxtaventriculares, cuerpo calloso, unión yuxtacortical y regiones infratentoriales; en la fosa posterior las lesiones típicas se ubican en el tallo cerebral especialmente el puente, pedúnculos cerebelosos medios y sustancia blanca cerebelar. Las lesiones comúnmente son ovales u ovoides y usualmente de 5 milímetros o mas de diámetro especialmente cuando están localizadas supratentorialmente; las lesiones periventriculares típicamente hacen contacto con el epéndimo, son perpendiculares al eje antero-posterior de los hemisferios cerebrales que se explica por la predisposición de las placas desmielinizantes a ubicarse alrededor de las vénulas que en la sustancia blanca que rodea a los ventrículos laterales, tienen un trayecto perpendicular a las paredes ependimarias; las lesiones del cuerpo calloso son extremadamente características y comunes en Esclerosis Múltiple en contraste con las periventriculares de la sustancia blanca observadas en migraña o isquemia de pequeño vaso. La extensión de las lesiones hiperintensas en T2 tiene un valor pronóstico para la enfermedad temprana, al igual que su incremento en los primeros 5 años que puede convertirse en un factor pronóstico de discapacidad en el futuro (61).

Las imágenes a partir del FLAIR que usan las secuencias T2 anulando la señal del líquido cefalorraquídeo pueden maximizar el contraste entre las lesiones y el tejido cerebral normal, sobre todo las adyacentes al líquido cefalorraquídeo como las periventriculares o yuxtacorticales.

Las lesiones hipointensas en T1 se corresponden con las lesiones hiperintensas en T2 se denominan *agujeros negros*, la mayoría representan edema reversible, inflamación o desmielinización con subsecuente remielinización en algunos casos; cuando persisten por más de 6 meses representan cambios irreversibles como desmielinización profunda y pérdida axonal. Las lesiones hipointensas en T1 muestran una mejor correlación con la discapacidad clínica que las lesiones hiperintensas de T2 y pueden ser particularmente numerosas en pacientes que cursan con variantes secundarias progresivas.

Las lesiones que realzan con gadolinio se correlacionan histopatológicamente con migración de las células T a través de la barrera hematoencefálica y se observan principalmente en la variante recurrente-remisión más que en las formas primaria progresiva o secundaria progresiva; generalmente son lesiones homogéneas y cuando tienen un realce periférico incompleto es un signo altamente específico de lesiones desmielinizantes, siendo de gran ayuda en lesiones de gran tamaño para diferenciarlas de lesiones tumorales o infecciosas; los segmentos en los que no existe realce coinciden con el margen de la lesión que contacta con la sustancia gris donde existe un menor grado de reacción inflamatoria.

Las lesiones en medula espinal suelen ser hiperintensas en T2, adoptan generalmente una morfología ovoidea con su eje mayor orientado cráneo-caudalmente aunque tienen predisposición a ubicarse periféricamente y afectar los cordones posteriores; la mayoría de las veces no comprometen más de 1 o 2 segmentos contiguos del cordón espinal ni más de la mitad del

área transversal y se localizan preferentemente en niveles cervicales o dorsales.

La atrofia cerebral y de la médula espinal es una forma de evaluar los aspectos neurodegenerativos. La atrofia cerebral comienza en estadios tempranos de la Esclerosis Múltiple, 1 a 2 años quienes inician con síndrome clínicamente aislado y en estadios tempranos del curso recurrente remisión (62).

4.7.2. El Líquido Cefalorraquídeo

El estudio del líquido cefalorraquídeo precedió por décadas a las imágenes y los potenciales evocados y fue el primer método en proveer algún grado de certeza diagnóstica en Esclerosis Múltiple; aporta información sobre la presencia de inflamación en el sistema nervioso central que se traduce en un incremento de las proteínas y del recuento celular.

Posteriormente se introdujo el estudio de las bandas oligoclonales de tipo inmunoglobulina G que se encuentra hasta en 95 % de los pacientes con enfermedad clínicamente definitiva y tiene un importante valor predictivo en los pacientes que se presentan con síndrome clínicamente aislado; aunque su presencia no es específica, pudiendo estar presentes en otras enfermedades del sistema nervioso central como infecciones, síndromes paraneoplásicos o vasculitis y, luego de la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear se han utilizado menos frecuentemente, interpretados de una manera

adecuada son un método diagnóstico de un importante valor en la evaluación de un paciente con sospecha de Esclerosis Múltiple. Su utilidad principal es cuando las imágenes no cumplen los criterios o cuando su especificidad es inferior como en el paciente anciano o cuando la presentación clínica es atípica (57).

Recientemente estudios han mostrado que la presencia de bandas oligoclonales duplica el riesgo de tener un segundo episodio en caso de síndrome clínicamente aislado independientemente de los hallazgos de la Resonancia Magnética Nuclear (63) (64).

Aunque existe una técnica recomendada para el procesamiento de las bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, estas varían entre laboratorios, regiones y países no permitiendo en muchas ocasiones extrapolar los resultados de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba a la práctica clínica habitual.

4.7.3. El aporte de los Potenciales Evocados

La contribución de los potenciales evocados al diagnóstico de la Esclerosis Múltiple se soporta en que la latencia prolongada refleja el efecto específico de la desmielinización en la conducción saltatoria. La desmielinización en el sistema nervioso central genera disminución de la velocidad de conducción en las fibras nerviosas afectadas y esta apreciación llevó a la introducción de

las técnicas de potenciales evocados como método diagnóstico en Esclerosis Múltiple.

Su utilidad principal es la detección de lesiones que no son clínicamente manifiestas. Los potenciales evocados visuales presentan retraso del p 100 en 90 % de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple definitiva y en 75 % cuando se incluyen otros pacientes con diagnóstico menos probable. Los potenciales evocados auditivos y somato-sensoriales aunque comparables han tenido menor utilidad práctica.

Debe tenerse en cuenta que los potenciales evocados se alteran en cualquier entidad que genere desmielinización incluyendo una lesión de naturaleza tumoral que tenga este efecto a consecuencia de la compresión, por ello siempre han requerido que su interpretación tenga de base el contexto clínico.

En el momento actual, en el que los criterios diagnósticos se sustentan además de la evaluación clínica en los hallazgos de la Resonancia Magnética Nuclear, no es claro el aporte de los potenciales evocados. Sin embargo se ha reportado que los potenciales evocados multimodales pueden tener valor a la hora de predecir el curso clínico a largo plazo. Los potenciales evocados anormales podrían incrementar el riesgo de deterioro dentro de los dos siguientes años en un 71 % de los casos (65).

4.8. La Evolución de los Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos para Esclerosis Múltiple han tenido gran evolución en las últimas décadas; siempre han surgido de la necesidad de identificar de una forma más objetiva una enfermedad que se caracteriza por ser compleja, variable y para la cual una prueba específica no existe, aun hoy en día. De otro lado los avances científicos sobre todo los que se han generado en el campo de las neuroimágenes y que han aportado herramientas importantes para apoyar el diagnóstico clínico, han hecho que la revisión del cómo nos acercamos al conocimiento de la Esclerosis Múltiple sea un ejercicio que requiere reevaluación constante de lo previamente establecido.

Los criterios iniciales usados para diagnosticar Esclerosis Múltiple estuvieron fundamentados únicamente en las características clínicas; ya en todo caso, los criterios de Schumacher (59), requerían la demostración de lesiones en el sistema nervioso central diseminadas en espacio y tiempo con base en anomalías objetivas del examen neurológico y la exclusión de diagnósticos alternativos (Anexo 1).

Posteriormente los criterios de Poser en 1983 (10) incluyeron los hallazgos paraclínicos –imágenes, potenciales evocados, líquido cefalorraquídeo– para apoyar la evidencia clínica; hasta el 2001 fueron seguidos por los criterios de McDonald (57) los cuales, le dieron un importante valor a la Resonancia Nuclear Magnética como herramienta para determinar diseminación en espacio y tiempo y que mostraron una sensibilidad de 74 %, especificidad de 86 % y exactitud de 80 % para predecir la conversión a Esclerosis Múltiple

definitiva a partir de un episodio de desmielinización con evidencia objetiva de lesión a nivel de sistema nervioso central. Estos criterios fueron revisados por Polman en el 2005 (66) con el fin de fortalecer el papel de la Resonancia Magnética Nuclear para demostrar diseminación de las lesiones en el tiempo, clarificar la interpretación de las lesiones presentes en médula espinal y simplificar el diagnóstico del curso primaria progresiva.

Aunque el conocimiento sobre la Esclerosis Múltiple, su fisiopatología y genética han crecido enormemente, se mantiene un importante grado de subjetividad al momento del diagnóstico atenuándose esta circunstancia, únicamente por el conocimiento y la mejor aproximación a los criterios diagnósticos.

4.8.1. Criterios de Poser

Los criterios de Poser publicados en 1982 (10), producto de un consenso de un grupo multidisciplinario, relacionaron los conceptos clínicos con los métodos diagnósticos disponibles en ese momento que podían demostrar disfunción neurológica atribuible a una lesión. Uno de sus principales objetivos fue unificar el grupo de pacientes que ingresaban a los estudios de investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos. Enmarcaron el diagnóstico de la enfermedad entre definitiva y probable, descartando el término posible que era muy utilizado pero que en la práctica era considerado confuso y ambiguo.

Los diagnósticos definitivo y probable se agruparon a su vez en sustentados por clínica o por el laboratorio (Anexo 2).

4.8.2. Criterios de McDonald

Los Criterios de McDonald (57), fueron el producto de un consenso de expertos auspiciado por *U.S. National Multiple Sclerosis Society* y *The International Federation of MS Societies*, que tuvo como fin clarificar conceptos y simplificar las clasificaciones anteriores, definir criterios diagnósticos para el curso primario progresivo no establecido previamente pero principalmente, integrar la Resonancia Nuclear Magnética al esquema diagnóstico tomando en cuenta su sensibilidad a los cambios patológicos de la Esclerosis Múltiple.

Los puntos claves de estos criterios incluyen: (i) la evidencia de diseminación en espacio y tiempo de las lesiones típicas de Esclerosis Múltiple son esenciales para el diagnóstico así como la exclusión de “otra mejor explicación”, (ii) la evidencia clínica depende fundamentalmente de los signos clínicos objetivos, (iii) cuando la presentación clínica no es concluyente el análisis de la Resonancia Nuclear Magnética, el líquido cefalorraquídeo y los potenciales evocados visuales pueden ser esenciales para el diagnóstico y (iv) los pacientes deben ser clasificados en tener o no tener Esclerosis Múltiple; cuando la clínica es sugestiva pero que no cumple los criterios necesarios debe ser considerado como Esclerosis Múltiple “posible” (57).

Los criterios de McDonald estuvieron precedidos por los criterios de Paty (67) que se definieron con el propósito de predecir la conversión a Esclerosis Múltiple clínicamente definitiva en pacientes que presentaran un síntoma inicial compatible con desmielinización, mostraron una elevada sensibilidad pero una moderada especificidad; fueron seguidos por los criterios de Fazekas (68), que se obtuvieron de forma retrospectiva en pacientes con la enfermedad establecida y su objetivo inicial fue distinguir las alteraciones propias de la Esclerosis Múltiple de las que se identifican de forma incidental alcanzando alta especificidad pero no mostraron eficacia al aplicarlas en estadios iniciales. Posteriormente Barkhof (69) realizó un estudio que planteó a través de un análisis de regresión logística que las lesiones que tenían un mayor valor predictivo eran las lesiones que realzaban con gadolinio y las lesiones yuxtacorticales en lo que respecta a la probabilidad de conversión a esclerosis clínicamente definitiva después de un episodio clínico aislado, Tintoré avala estos criterios (70).

El esquema diagnóstico de los criterios de McDonald toma como punto de partida la presentación clínica, pudiendo corresponder a dos o más recurrencias clínicas con evidencia objetiva de dos o más lesiones hasta un inicio insidioso progresivo sugestivo de Esclerosis Múltiple; de acuerdo al tipo de presentación clínica se requieren determinados criterios radiológicos que se hacen más rigurosos en la medida en que la evidencia clínica es más débil (Tabla 2).

TABLA 2

CRITERIOS DE MCDONALD (Tomado de: McDonald W. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121-127)

Presentación Clínica	Datos Adicionales requeridos para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple
2 o más recurrencias; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno
2 o más recurrencias; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio ⁱ , demostrada por RMN o 2 o más lesiones consistentes con Esclerosis Múltiple más LCR positivo o esperar una recurrencia adicional que implique una localización distinta
1 recurrencia; evidencia clínica de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo ⁱⁱ demostrada por RMN o una segunda recurrencia
1 recurrencia; evidencia clínica de una lesión (presentación monosintomática)	Diseminación en espacio demostrada por RMN o 2 o más lesiones consistentes con Esclerosis Múltiple más LCR positivo y diseminación en tiempo demostrada por RMN o una segunda recurrencia clínica
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de Esclerosis Múltiple	LCR positivo y diseminación en espacio demostrado por (1) 9 o más lesiones en T2 (2) 2 o más lesiones en medula espinal o (3) 4 a 8 lesiones cerebrales más una en médula espinal o potenciales evocados visuales anormales asociados con 4 a 8 lesiones cerebrales o con menos de 4 lesiones cerebrales más una lesión en médula espinal demostrada por RMN y diseminación en tiempo demostrada por RMN o progresión continua por 1 año

4.8.3. Criterios Revisados

En este nuevo consenso (66), se hicieron recomendaciones cinco años después de la publicación de los Criterios de McDonald basados en las falencias que se le habían encontrado desde el punto de vista práctico y a la luz de la nueva evidencia clínica generada en ese lapso de tiempo.

Las recomendaciones incluyeron: (i) se acortó el tiempo en el que una nueva imagen en T2 podría indicar diseminación en tiempo a 30 días, (ii) se realizaron aclaraciones con relación a las lesiones localizadas en la médula espinal, puntualizando que las imágenes medulares pueden ser muy útiles para excluir diagnósticos alternos, además mientras las lesiones cerebrales pueden presentarse en individuos sanos, las medulares no; para la diseminación en espacio una lesión medular puede substituir una lesión infratentorial pero no una periventricular ni una yuxtacortical con la condición adicional que si realza con el medio de contraste puede contar doble, como lesión infratentorial y como lesión que realza. Se adiciona como observación que repetir las imágenes de médula espinal en pacientes sin mielitis sintomática no es muy útil para demostrar diseminación de las lesiones en tiempo. Finalmente (iii) se le quita valor al liquido cefalorraquídeo como apoyo diagnóstico en el caso del curso primaria progresiva ya no siendo entonces su presencia requerida para el diagnóstico (Tabla 3).

TABLA 3

CRITERIOS DE MCDONALD REVISADOS (Tomado de: Polman C. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005; 58:840-846.)

Presentación Clínica	Datos Adicionales requeridos para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple
2 o más recurrencias; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno
2 o más recurrencias; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en espacio ⁱⁱⁱ , demostrada por RMN o 2 o más lesiones consistentes con Esclerosis Múltiple más LCR positivo o esperar una recurrencia adicional que implique una localización distinta
1 recurrencia; evidencia clínica de 2 o más lesiones	Diseminación en tiempo ^{iv} demostrada por RMN o una segunda recurrencia
1 recurrencia; evidencia clínica de una lesión (presentación monosintomática)	Diseminación en espacio demostrada por RMN o 2 o más lesiones consistentes con Esclerosis Múltiple más LCR positivo y diseminación en tiempo demostrada por RMN o una segunda recurrencia clínica
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de Esclerosis Múltiple	Un año de progresión de la enfermedad y dos de los siguientes: - RMN positiva - Dos lesiones focales en T2 - LCR positivo

4.8.4. El Síndrome Clínicamente Aislado

En Esclerosis Múltiple, el 85 % de los casos se presentan como un síndrome clínicamente aislado con compromiso generalmente a nivel del nervio óptico,

médula espinal o tallo cerebral. En una serie de pacientes se ha reportado que el 46 % de los pacientes tienen compromiso de vías largas, 23 % afección multifocal, 21 % neuritis óptica y 10 % lesión a nivel del tallo cerebral (58).

El riesgo posterior de presentar Esclerosis Múltiple después de un síndrome clínicamente aislado esta dado por el compromiso inicial, siendo mayor después de una lesión medular que si el nervio óptico es el afectado, de las lesiones iniciales de la Resonancia Magnética Nuclear, 82 % de los pacientes desarrolla Esclerosis Múltiple a los 2 años si la Resonancia Magnética Nuclear presenta lesiones en el momento del síndrome clínicamente aislado; la cifra es de 21 % con una media de 6 años si la Resonancia Nuclear al inicio es normal.

4.9. Medidas de Severidad en Esclerosis Múltiple

Desde hace varias décadas y con los fines principales de mejorar el cuidado individual de cada uno de los pacientes y poder evaluar la respuesta terapéutica de los medicamentos, se han diseñado diferentes instrumentos de medición para poder cuantificar el impacto clínico en Esclerosis Múltiple (71).

Existen varios tipos de escalas, algunas en las que la información predominantemente es dirigida por el neurólogo y, que a su vez pueden tener una orientación cualitativa o cuantitativa; otros instrumentos buscan evaluar las percepciones del paciente o de su familia sobre la enfermedad;

también existe un grupo de escalas mixtas que combinan las dos perspectivas.

Entre las escalas disponibles sobresale la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), conocida también como escala de Kurtzke (Anexo 3) (72) a la que aunque se le señalan algunas desventajas importantes, es la escala más ampliamente difundida y utilizada para evaluar pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

La escala deriva de la *Disability Status Scale*, publicada en 1955 cuyo fin fue evaluar en un grupo de pacientes, la respuesta terapéutica a la isoniazida. Posteriormente, identificadas algunas dificultades prácticas en la interpretación de la escala se presentó nuevamente en 1983 como *Expanded Disability Status Scale*, vigente hoy en día (72).

La metodología consiste en recoger puntuaciones de los hallazgos del examen físico neurológico en ocho sub-escalas denominadas sistemas funcionales; estas puntuaciones oscilan de 0 a 5 o de 0 a 6 y sirven a su vez como guía para asignar la EDSS junto con información adicional sobre la movilidad.

Los rangos de la EDSS van de 0 a 10, incrementándose en rangos de 0.5. La principal ventaja de la escala es la familiaridad alrededor del mundo que de alguna manera garantiza que sus resultados sean comparables, su validez y confiabilidad.

Las desventajas que se le han identificado incluyen que se trata de un instrumento ordinal y sus intervalos no son proporcionales, los tiempos de

permanencia en cada nivel de la escala son diferentes y tienden a ser substancialmente mayores en los extremos que en puntajes entre 3 y 5; la probabilidad de progresar en un punto no siempre está uniformemente distribuida a lo largo de la escala y es significativamente menor en pacientes con puntajes entre 5.5 y 6.5. Por otro lado la escala no es enteramente objetiva e incorpora subjetividad para la evaluación de los esfínteres y la deambulación. La falta de precisión en definir si se trata de leve, moderada y severa lleva a un substancial grado de variabilidad inter-examinador.

Entre otras críticas también se encuentran que pacientes con altos puntajes que se encuentran dependientes para deambular, podrían cursar con nuevo compromiso neurológico que no modificaría el EDSS total; en general la escala no responde siempre a los cambios clínicos, está claramente afectada por la deambulación y es insensible al compromiso del miembro superior y al deterioro cognitivo.

En contraposición a las críticas, en una publicación reciente, Kurtzke (73) sugiere que el principal compromiso de la Esclerosis Múltiple se da a nivel de la médula espinal y tallo cerebral con múltiples lesiones a lo largo de las vías neurales requeridas para el deterioro de la función, la inclusión de los tractos largos daría predominantemente compromiso bilateral y de extremidades inferiores.

Derivadas de la escala de Kurtzke se encuentran la *EDMUS Grading Scale*, y el *Neurostatus* que incluye un examen neurológico muy estructurado, el índice de ambulación, la escala funcional de la EDSS con algunas guías y algunas modificaciones para la ambulación y la función visual (71).

De otro lado la *Guy's Neurological Disability Scale* ha sido desarrollada con base en una encuesta de especialistas en Esclerosis Múltiple, representa un prometedor instrumento orientado al paciente. Evalúa 12 categorías que incluyen cognición, afecto, visión, lenguaje, deglución, extremidad superior, extremidad inferior, esfínteres, función sexual, fatiga y otros; la escala está basada principalmente en la información del paciente, sin embargo la esfera cognitiva requiere evaluación del especialista (71).

4.10. Coomorbilidad

La coomorbilidad en Esclerosis Múltiple podría ser en algunos casos la explicación de su variabilidad. Las patologías asociadas mas estudiadas corresponden a las enfermedades autoinmunes (74).

La asociación de Esclerosis Múltiple con otras enfermedades autoinmunes es controversial, la mayoría de hallazgos consistentes se relacionan con incremento de la enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes o en familiares de primer grado pero estos resultados no se sustentan en los grandes estudios poblacionales.

4.11. Diagnóstico Diferencial

En Esclerosis Múltiple el diagnóstico diferencial tiene un papel adicional a excluir patologías que tengan una presentación similar dado que es uno de sus pilares diagnósticos, incluidos dentro de los criterios a lo que se ha denominado: *no otra mejor explicación*.

Los pacientes en quienes se sospecha Esclerosis Múltiple pueden tener de acuerdo a la topografía síntomas monofocales o multifocales; con relación a la evolución en el tiempo síntomas monofásicos, polifásicos o progresivos. Presentaciones similares pueden ocurrir en pacientes que tienen procesos infecciosos, neoplásicos, congénitos, vasculares o metabólicos u otro tipo de enfermedad desmielinizante cuya patología, curso, tratamiento y pronóstico difieren de la Esclerosis Múltiple.

En todo caso, los diagnósticos diferenciales que ofrecen mayor complejidad por su similitud son las otras entidades desmielinizantes y las vasculitis que se describen a continuación.

4.11.1. Enfermedades desmielinizantes

Otras enfermedades desmielinizantes incluyen neuromielitis óptica, esclerosis concéntrica de Baló, esclerosis múltiple aguda tipo Marburg, enfermedad de Schilder y lesiones desmielinizantes tumefactivas.

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, idiopática con un severo compromiso ya sea secuencial o sincrónico del nervio óptico y la médula espinal; típicamente respeta el cerebro y tiende a dejar lesión residual severa con sus lesiones más tempranas, no cursa con lesiones a nivel cerebral o tan solo presenta pocas hiperintensidades inespecíficas en T2 (75).

La esclerosis concéntrica de Baló es un raro proceso desmielinizante más comúnmente descrito en la población asiática, la histopatología muestra bandas de desmielinización rodeado por áreas con mielinización preservada. En la Resonancia Magnética Nuclear las lesiones clásicas pueden ser múltiples aisladas y mixtas (76).

La esclerosis múltiple aguda o tipo Marburg puede ser rápidamente progresiva con frecuentes y severas recurrencias resultando en muerte o importantes déficits residuales en cuestión de meses. En la Resonancia Magnética Nuclear se observan lesiones confluentes que pueden involucrar el tallo cerebral pero más comúnmente afectando la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales; las lesiones pueden mostrar realce y edema perilesional, su patrón puede ser similar al de la encefalomielitis aguda diseminada (76).

La encefalomielitis aguda diseminada es una enfermedad autoinmune desmielinizante monofásica que predominantemente afecta niños en respuesta a una infección precedente o vacunación. Usualmente se presenta con cefalea, vomito, somnolencia, fiebre que no es común en Esclerosis Múltiple; su pronóstico es favorable, diferente a niños con Esclerosis Múltiple

que desarrollaran importante discapacidad; en la Resonancia Magnética Nuclear cerebral se aprecian lesiones multifocales, difusas y comúnmente pero no siempre simétricamente distribuidas. Las lesiones no tienen márgenes definidos y no presentan dedos de Dawson, tampoco se presentan lesiones en el cuerpo calloso y la sustancia blanca periventricular en cambio pueden localizarse a nivel de ganglios basales y tálamo (76).

La mielitis transversa aguda es usualmente una enfermedad monofásica aunque algunos pacientes pueden sufrir mielitis transversa aguda recurrente, puede ser idiopática o presentarse a consecuencia de infecciones o durante el curso de enfermedades sistémicas mediadas inmunológicamente. La Resonancia Magnética Nuclear puede mostrar edema de la médula espinal asociado con anomalías en la señal que se extienden más de tres segmentos espinales (50).

4.11.2. Vasculitis y vasculopatías hipóxico-isquémicas

Uno de los más importantes diagnósticos diferenciales de la Esclerosis Múltiple son lesiones de pequeño vaso que usualmente son asintomáticas pero pueden presentarse en migraña, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía arterioesclerótica subcortical; las lesiones de sustancia blanca pueden ocurrir en 5 a 10 % de los pacientes entre 20 a 40 años con una prevalencia que se incrementa a casi el 100 % en la población anciana (77).

4.11.3. CADASIL

El CADASIL es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con características clínicas variables, estas características incluyen migraña, enfermedad cerebrovascular recurrente, alteraciones del afecto y deterioro cognitivo progresivo a menudo complicado con demencia subcortical. En la Resonancia Magnética Nuclear se observan lesiones bilaterales, infartos lacunares en ganglios basales, capsula interna, puente, sus características radiológicas más importantes son la presencia de hiperintensidades en las secuencias T2 en el polo temporal, las fibras U del vertex y la capsula externa o la región insular y múltiples focos microhemorrágicos. La corteza, el cuerpo calloso y regiones infratentoriales rara vez se encuentran afectadas en CADASIL (76).

4.11.4. Enfermedades Autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes pueden afectar al sistema nervioso central ya sea por lesiones de naturaleza vascular o desmielinizante. Las anomalías generalmente son indistinguibles de Esclerosis Múltiple sin embargo, predominan lesiones localizadas a nivel cortical o unión cortico-subcortical, además de la presencia de calcificación y hemorragias. Las lesiones de la médula espinal son raras en las enfermedades autoinmunes y pueden desaparecer completamente después de la terapia con esteroides o el tratamiento inmunosupresor (76).

4.12. Pronóstico

4.12.1. Discapacidad a largo plazo

La heterogeneidad clínica de la Esclerosis Múltiple se extiende también a su pronóstico; la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico “intermedio”, llegando a estar severamente discapacitados -caminar solo 100 metros-, después de un promedio de 15 años si cursan con una evolución recurrente remisión y, después de un promedio de 5 años si han ingresado a una fase secundaria progresiva o han presentado un curso progresivo desde el inicio (78) (79).

Cuando el curso inicial es recurrente-remisión los pacientes presentan dificultades en la marcha en un promedio de 8.4 años, con pérdida de la capacidad para caminar independientemente en 20.1 años y el promedio es de 29.9 años para usar la silla de ruedas (17).

Después de 25 años de enfermedad, 10 % permanecen libres de discapacidad para la de ambulación, a menudo sin tratamiento. Si un paciente permanece en EDSS de 2 o menos por 10 años o más, hay 90 % de posibilidad que la enfermedad continúe estable; este último grupo corresponde al 17 % de los pacientes con Esclerosis Múltiple (17).

Existen una serie de factores que se han estudiado para establecer cuáles pacientes van a cursar con un cuadro más severo de la enfermedad. Entre

ellos se han evaluado factores demográficos como edad, sexo, estrato socioeconómico; también se han incluido las características clínicas de la enfermedad. Una revisión sistemática mostró que los factores que de una forma más consistente predicen discapacidad en pacientes con inicio recurrente-remisión incluyen compromiso de esfínteres al inicio y la evolución temprana de la enfermedad como recuperación del primer ataque, corto intervalo entre el primer y segundo ataque y acumulación temprana de discapacidad (17). Aunque tradicionalmente se ha tenido en cuentas que variables como el sexo femenino, edad temprana al inicio, neuritis óptica y síntomas sensoriales en la primera crisis indican una evolución favorable, la revisión conjunta de los estudios sugiere que estos factores no son útiles para guiar decisiones en los pacientes.

La frecuencia de las recurrencias que es una medida usual de desenlace en muchos de los estudios clínicos no necesariamente es un indicador de pronóstico; más probablemente lo que si tiene un factor determinante es su tipo y severidad (80).

Uno de los estudios en los que se evaluó el factor edad como pronóstico de la fase progresiva, estableció que a mayor edad de presentación en particular después de los 50 años, los pacientes tienen mayor probabilidad de presentarse con una forma primaria progresiva, mostrando un incremento exponencial en el riesgo relativo. Por otra parte la probabilidad de sobrevivir sin conversión a la forma secundaria progresiva se reduce significativamente con el incremento de la edad de inicio de la enfermedad (81).

4.12.2. Mortalidad en Esclerosis Múltiple

El 50 % de los pacientes con Esclerosis Múltiple mueren por causas distintas a la enfermedad. El promedio de supervivencia es de 20 a 45 años después de los síntomas iniciales. La sobrevida más corta la tienen los pacientes con primaria y secundaria progresiva, atribuible a que factores que influyen en la discapacidad también afectan la sobrevida (82).

En general la Esclerosis Múltiple no es letal por sí misma, la muerte es el resultado de la discapacidad que genera esta patología, el incremento de la edad o la presencia de enfermedades concurrentes. Las causas de muerte más frecuentes tomada de series de pacientes y estudios de población indican que las enfermedades respiratorias, infecciones y enfermedades cardiovasculares y cáncer son las causas más comunes de muerte en pacientes con Esclerosis Múltiple (82).

La muerte es atribuible en dos tercios de los casos a la Esclerosis Múltiple y al incremento del riesgo de complicaciones infecciosas de piel, tórax y vejiga en personas con discapacidad avanzada, la muerte ocurre en promedio 30 años después del inicio de la enfermedad, representando una reducción en la esperanza de vida entre 5 a 10 años (82).

No se pueden dejar de lado otros factores como el mayor riesgo de suicidio presente en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple relacionado principalmente con la depresión que acompaña a un porcentaje significativo de los enfermos (16).

4.13. Tratamientos

4.13.1. Tratamientos Convencionales

En los últimos años, es en los consensos donde se refleja el estado del arte sobre el tratamiento para Esclerosis Múltiple; esto es consecuencia de la naturaleza compleja y variable de la enfermedad que requiere que con base en la experticia se examinen las terapéuticas existentes o disponibles y a partir de ahí, se realicen recomendaciones que no necesariamente se ajustan a las características particulares de un caso (83).

Los objetivos principales del tratamiento son limitar la inflamación y reducir el daño axonal. Sobresalen entre los medicamentos disponibles los preparados que contienen interferon β -Betaferon®, Avonex® y Rebif®- que inicialmente se indicaron para la presentación exacerbación remisión, sin embargo recientemente también se ha aprobado su uso como terapéutica temprana de la enfermedad (83) (84).

Existen otros medicamentos como el acetato de glatimero -Copaxone®- cuya eficacia es similar al interferón β cuando se prescribe en pacientes con Esclerosis Múltiple exacerbación-remisión. El natalizumab -Tysabri®- pertenece al grupo de anticuerpos monoclonales que finalmente reducen la migración de linfocitos y monocitos de vénulas y capilares al tejido cerebral inflamado, disminuyendo la actividad de la enfermedad y aunque

inicialmente mostró disminución significativa de la tasa de recurrencias, algunos pacientes presentaron efectos secundarios fatales relacionados con la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva restringiendo su uso a pacientes con gran actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón β o pacientes no tratados con Esclerosis Múltiple exacerbación remisión con rápida progresión -al menos dos importantes recurrencias por año- (83).

Entre los tratamientos de “segunda línea”, que no cuentan con evidencia importante relacionada con su eficacia se encuentra la inmunoglobulina, sin embargo es la única opción de tratamiento inmunomodulador que puede ser usado en el embarazo. El mitoxantrone, se aprobó con la indicación a pacientes con secundaria progresiva o progresiva recurrente en caso de falla o intolerancia previa con inmunomoduladores; tiene algunos efectos adversos severos descritos como la cardiomiopatía o leucemia secundaria (85).

Otros inmunosupresores utilizados en pacientes con Esclerosis Múltiple incluyen la azatioprina, el micofenolato, algunos autores recomiendan su uso como terapia alternativa en pacientes que no desean tratamientos parenterales o quienes no los toleran; de otro lado la plasmaféresis no se recomienda como terapia modificante de la enfermedad, y es una decisión individual en pacientes con recurrencias severas funcionalmente discapacitantes, sin respuesta a los corticosteroides (83).

4.13.2. Tratamientos alternativos

Teniendo en cuenta que en el grupo de medicamentos disponibles para Esclerosis Múltiple, no existe ninguno que vaya dirigido a la causa de la enfermedad, es apenas lógico que se haya generado un espacio para otros tipos de tratamiento.

Estudios sugieren que el 81 % de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple utilizan terapia alternativa, porcentaje que podría ser mayor si se toma en cuenta su uso en cualquier punto del curso clínico de la enfermedad (86).

Los tratamientos alternativos y/o complementarios son un grupo de sistemas de cuidado, prácticas y productos que no se incluyen en la medicina convencional (86); puede agruparse en cinco categorías (i) terapias mente/cuerpo que son aproximaciones comportamentales, sociales psicológicas y espirituales hacia la salud (yoga, meditación, hipnosis), (ii) terapias biológicas (hierbas, suplementos, dietas), (iii) sistemas que manipulan el cuerpo (masajes), (iv) terapias energía (reiki) y (v) corrientes médicas alternativas (homeopatía, medicina tradicional China).

Las motivaciones de los pacientes para inclinarse por terapias alternativas son complejas, van desde una “inadecuada” relación médico- paciente a la “negativa” experiencia con las terapias convencionales; la terapia alternativa se percibe en muchas ocasiones efectiva y además como “más leve” que la terapia ortodoxa y que sus efectos secundarios son menores o inexistentes.

De otro lado varias de ellas son congruentes con los valores y creencias espirituales y religiosas de los pacientes.

Algunos opinan que el uso de terapia alternativa en Esclerosis Múltiple es un signo de problemas psicosociales y de la presencia de depresión.

Podrían en todo caso tener un lugar fundamental para el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad como el dolor, la fatiga, la espasticidad y la depresión (87) (88) (89) (90).

5. Propósito

La Esclerosis Múltiple enmarcada en un espectro clínico tan amplio, curso variable y pronóstico en gran medida impredecible se convierte sin duda en una enfermedad compleja y hasta indescifrable.

Aunque descrita ya hace casi dos siglos por Cruveilhier-cerca de 1835- con contribuciones posteriores de Jean Martin Charcot quien la denominó *sclérose en plaque diseminée* (91) (92), ha generado nuevas preguntas en estos últimos años en los cuales han surgido nuevos criterios para establecer su diagnóstico y se han utilizado tratamientos que han modificado su historia natural.

Los nuevos criterios diagnósticos al lado de la disponibilidad de nuevos fármacos si bien son una invaluable herramienta con la que se cuenta hoy en día, han creado nuevas disyuntivas en la evaluación y seguimiento de los pacientes con Esclerosis Múltiple en la práctica diaria; entre los grupos de pacientes se incluyen actualmente pacientes en estadios “mas iniciales” a quienes se les inicia tratamiento para postergar la probable discapacidad futura.

Aunque varios aspectos son claros en la entidad, otro tanto presentan importante controversia. La variabilidad de conceptos se hace evidente en los resultados de los consensos y, las directrices que finalmente se sugieren para la toma de decisiones requieren una gran capacidad de individualización de los casos por parte de los especialistas (13) (15).

Este estudio se realizó para conocer las características demográficas, clínicas y para el caso, paraclínicas de los pacientes a quienes se les ha realizado diagnóstico de Esclerosis Múltiple. Esto permitiría inferir si la etiología de la enfermedad está ligada como en otras regiones a un substrato genético, cuáles factores podrían estar relacionados con la aparición de la enfermedad, si la presentación clínica y las características de las imágenes corresponden con las características de otros grupos poblacionales y en general, permitiría contar con un conocimiento que fortalezca la toma de decisiones.

A nivel mundial, inclusive, la mayoría de los estudios descriptivos sobre Esclerosis Múltiple han sido conducidos en años anteriores a la era de los medicamentos, con un aporte valioso al conocimiento sobre la enfermedad, sin embargo es imperativo tener un conocimiento actual, que nos permita tener un nuevo punto de partida hacia el futuro (93).

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Caracterizar el perfil de los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en la ciudad de Bogotá.

6.2. Objetivos específicos

6.2.1. Se identificó el grupo de edad, género en el que predominantemente se presenta y diagnostica Esclerosis Múltiple.

6.2.2. Se determinó el origen, procedencia y características socioculturales de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

6.2.3. Se evaluó en la muestra examinada la asociación genética en Esclerosis Múltiple.

6.2.4. Se establecieron los factores de riesgo no genéticos más frecuentes para la presentación de Esclerosis Múltiple.

6.2.5. Se identificó la relación entre Esclerosis Múltiple y otras enfermedades neurodegenerativas.

6.2.6. Se identificó la relación entre Esclerosis Múltiple y las enfermedades de etiología autoinmune.

6.2.7. Se estableció el curso clínico predominante de la enfermedad en el grupo de pacientes examinado.

6.2.8. Se identificaron los principales síndromes neurológicos con los que cursan los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

6.2.9. Se establecieron los estudios de apoyo diagnóstico que más frecuentemente se realizan para soportar el diagnóstico de Esclerosis Múltiple y sus resultados.

6.2.10. Se determinaron qué proporción de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple cumplen con los criterios de McDonald y el grado de discapacidad de los pacientes, con base en la escala de Kurtzke.

6.2.11. Se evaluó la frecuencia con la cual se presentan las recurrencias en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple

6.2.12. Se determinaron cuáles síntomas no explicados por la desmielinización se presentan más frecuentemente en los pacientes con Esclerosis Múltiple.

6.2.13. Se identificaron las patologías que más frecuentemente coexisten con Esclerosis Múltiple.

6.2.14. Se determinó cuál tratamiento reciben los pacientes con Esclerosis Múltiple y bajo que indicación.

6.2.15. Se determinó si la medicina alternativa es de uso frecuente en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

7. Metodología

7.1. Tipo y diseño general del estudio

Se tomó una serie de casos con diagnóstico establecido de Esclerosis Múltiple y que cumplieron los criterios de inclusión para los fines del presente estudio a quienes se les practicó una encuesta que recogió información relacionada con la historia de su enfermedad, sus características y su evolución clínica; en los casos en los que hubo oportunidad se revisó su historia clínica. A los pacientes se les realizó un examen físico para determinar el grado de discapacidad –Escala de Kurtzke-. Se hizo una revisión de los estudios de Resonancia Nuclear Magnética con los que contaban los pacientes para determinar de un lado las características de sus lesiones y por el otro si cumplían con los Criterios de McDonald.

7.2. Población de referencia y muestra

La muestra de este estudio correspondió a una muestra no probabilística de pacientes que se contactaron a partir de la consulta de Neurología Colsubsidio o cuyos datos se obtuvieron de los registros estadísticos disponibles o que se contactaron a través de organizaciones de pacientes de Esclerosis Múltiple (Fundación Esclerosis Múltiple). Se evaluaron 40 pacientes entre mayo – junio del 2010.

7.3. Criterios de inclusión y exclusión

7.3.1. Criterios de inclusión

Paciente con diagnóstico de Esclerosis Múltiple realizado por parte de un neurólogo, mayor de 18 años, ya sea que se encuentre en tratamiento médico o no y que tenga filiación al régimen contributivo o al régimen subsidiado.

7.3.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron pacientes con diagnóstico en la historia clínica establecido de otras enfermedades desmielinizantes –Neuromielitis Óptica-.

No se incluyeron pacientes que no contaban con sus estudios de Resonancia Nuclear Magnética o que tan solo cuenten con los reportes escritos de los mismos.

7.4. Variables

7.4.1. Edad

DEFINICIÓN OPERATIVA: Edad en años cumplidos, deducida a partir de la fecha de nacimiento al momento de la evaluación.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico de la edad en años.

7.4.2. Género

DEFINICIÓN OPERATIVA: Género

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Hombre
- Mujer

7.4.3. Origen

DEFINICIÓN OPERATIVA: Lugar de nacimiento y su correlación como área de baja, mediana o alta prevalencia.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN: Ciudad de origen

7.4.4. Procedencia

DEFINICIÓN OPERATIVA: Lugar de residencia en últimos 5 años previos a la presentación de la enfermedad y su correlación como área de baja, mediana o alta prevalencia.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN: Ciudad de procedencia

7.4.5. Nivel Educativo

DEFINICIÓN OPERATIVA: Nivel educativo informado al interrogatorio por parte del paciente o su familiar.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Ordinal

CLASIFICACIÓN

- Analfabeta
- Primario
- Secundaria
- Técnico
- Universitario
- Posgrado

7.4.6. Ocupación

DEFINICIÓN OPERATIVA: Ocupación habitual en los 3 años previos a manifestaciones iniciales de la enfermedad.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Dirección y gerencia
- Finanzas y Administración
- Ciencias naturales y aplicadas
- Salud
- Ciencias sociales, educación, servicios gubernamentales y religión
- Arte, cultura, recreación y deportes
- Ventas y servicios
- Oficios, operadores de equipos, transporte y ocupaciones afines

- Ocupaciones de la industria primaria
- Procesamiento, fabricación y ensamble

7.4.7. Estrato Socioeconómico

DEFINICIÓN OPERATIVA: Estrato socioeconómico del paciente establecido con base en lugar de residencia actual.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Ordinal

CLASIFICACIÓN

- Estrato 1
- Estrato 2
- Estrato 3
- Estrato 4
- Estrato 5
- Estrato 6

7.4.8. Antecedente familiar Esclerosis Múltiple

DEFINICIÓN OPERATIVA: Presencia de diagnóstico de Esclerosis Múltiple en grupo familiar identificando grado de consanguinidad.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- No antecedente familiar de Esclerosis Múltiple
- Familiar en primer grado
- Familiar en segundo grado
- Familiar no consanguíneo

7.4.9. Antecedente familiar Enfermedad Neurodegenerativa

DEFINICIÓN OPERATIVA: Presencia de diagnóstico de Enfermedad Neurológica Neurodegenerativa que incluyen Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer y Ataxias en grupo familiar identificando grado de consanguinidad.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- No antecedente
- Familiar en primer grado
- Familiar en segundo grado
- Familiar no consanguíneo

7.4.10. Antecedente familiar Enfermedad Autoinmune

DEFINICIÓN OPERATIVA: Presencia de diagnóstico de enfermedades autoinmunes incluyendo hipo/hipertiroidismo, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome antifosfolípidos, vitiligo en grupo familiar identificando grado de consanguinidad.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- No antecedente de enfermedades autoinmunes
- Familiar en primer grado
- Familiar en segundo grado
- Familiar no consanguíneo

7.4.11. Tabaquismo

DEFINICIÓN OPERATIVA: Historia de tabaquismo establecida en previa o actual.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- No fumador
- Fumador Activo
- Fumador Pasivo

- Exfumador

7.4.12. Edad de inicio

DEFINICIÓN OPERATIVA: Edad en años a la cual se haya presentado el primer síntoma o signo de déficit neurológico referido por el paciente o familiar al interrogatorio apoyado si está disponible por la información de su historia clínica.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico de la edad en años.

7.4.13. Edad de diagnóstico

DEFINICIÓN OPERATIVA: Edad en años a la cual un médico –Neurólogo- haya realizado el diagnóstico de Esclerosis Múltiple.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico de la edad en años.

7.4.14. Sistema comprometido como manifestación inicial

DEFINICIÓN OPERATIVA: Sistema comprometido según síntomas iniciales referidos por paciente, familiar y apoyado si hay disponibilidad de la historia clínica.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Nervio óptico
- Sensitivo
- Motor
- Oculomotor/Tallo Cerebral
- Síndrome Cerebeloso
- Mielopatía
- Otro

7.4.15. Sistema comprometido en curso de la enfermedad

DEFINICIÓN OPERATIVA: Sistemas comprometidos durante la evolución de la enfermedad según síntomas referidos por el paciente, familiar y apoyado si hay disponibilidad de la historia clínica.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Nervio óptico
- Sensitivo
- Motor
- Oculomotor/Tallo Cerebral
- Síndrome Cerebeloso
- Mielopatía
- Otro

7.4.16. Curso clínico de la enfermedad

DEFINICIÓN OPERATIVA: Evolución de la enfermedad, según términos definidos por la *National Multiple Sclerosis Society* (USA) (55) incluyendo además el episodio clínicamente aislado.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa nominal

CLASIFICACIÓN

- Exacerbación remisión
- Secundaria progresiva
- Primaria progresiva
- Progresiva recurrente
- Episodio clínicamente aislado
-

7.4.17. Edad de inicio de progresión

DEFINICIÓN OPERATIVA: Para las variantes progresivas, edad en la que haya iniciado empeoramiento continuo de los signos o síntomas por al menos 6 meses, ya sea que hayan cursado con recurrencias o no.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico de la edad en años

7.4.18. Recurrencias

DEFINICIÓN OPERATIVA: número de episodios de alteración neurológica relacionada con causas de naturaleza inflamatoria y desmielinizante, con duración de al menos 24 horas desde el inicio de la enfermedad.

Periodo / promedio

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico de las recurrencias.

7.4.19. Tiempo evolución de la enfermedad

DEFINICIÓN OPERATIVA: Tiempo en meses de evolución de la enfermedad cuantificada desde el inicio de los síntomas al momento de la recolección de la información.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cuantitativa

CLASIFICACIÓN: Dato numérico en meses

7.4.20. Bandas oligoclonales

DEFINICIÓN OPERATIVA: Bandas oligoclonales positivas en liquido cefalorraquídeo.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa

CLASIFICACIÓN

No estudio de LCR

Bandas Oligoclonales Negativas

Bandas Oligoclonales Positivas

Resultado desconocido

7.4.21. Potenciales evocados visuales

DEFINICIÓN OPERATIVA: Resultado del estudio de potenciales evocados visuales o el reporte de su no realización.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

Sin estudio de potenciales evocados visuales

Potenciales evocados visuales Positivos

Potenciales evocados visuales Negativos

Desconocido

7.4.22. Potenciales evocados auditivos

DEFINICIÓN OPERATIVA: Resultado del estudio de potenciales evocados auditivos o el reporte de su no realización

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

Sin estudio de potenciales evocados auditivos

Potenciales evocados auditivos Positivos

Potenciales evocados auditivos Negativos

Desconocido

7.4.23. Potenciales evocados somatosensoriales (Miembros superiores, inferiores o ambos)

DEFINICIÓN OPERATIVA: Resultado del estudio de potenciales evocados somatosensoriales, ya sea en miembros superiores o inferiores o el reporte de su no realización.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

Sin estudio de potenciales evocados somatosensoriales

Potenciales evocados somatosensoriales Positivos

Potenciales evocados visuales Negativos

Desconocido

7.4.24. Hallazgos Resonancia Magnética Nuclear Diagnóstica

DEFINICIÓN OPERATIVA: Paciente con lesiones hiperintensas en T2, hipointensas T1 o que muestren realce con Gadolinio que tengan las características y distribución compatibles con Esclerosis Múltiple. Se tendrá

en cuenta las resonancias magnéticas revisadas en cualquier punto de la evolución de la enfermedad.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Lesiones Típicas
- Lesiones Atípicas
- Sin lesiones

7.4.25. Cambios en Resonancia Magnética Nuclear

DEFINICIÓN OPERATIVA: Incremento con relación a las lesiones hiperintensas en T2, hipointensas T1 o que muestren realce con Gadolinio que tengan las características y distribución compatibles con Esclerosis Múltiple. Se evaluarán cambios entre la Resonancia Magnética Nuclear con fecha más cercana al diagnóstico de Esclerosis Múltiple y la ultima Resonancia Magnética Nuclear disponible.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Con cambios
- Sin cambios

7.4.26. Criterios de McDonald

DEFINICIÓN OPERATIVA: De acuerdo con los criterios de McDonald para Esclerosis Múltiple (Tabla 4), determinar si no se cumplen los criterios, si se cumplen los criterios parcialmente o si cumple los criterios.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Cumple los criterios
- Cumple los criterios parcialmente (Esclerosis Múltiple Posible)
- No cumple Criterios

7.4.27. Depresión

DEFINICIÓN OPERATIVA: Síntomas de depresión (serán interrogados de forma subjetiva) asociados a Esclerosis Múltiple no atribuibles a otro proceso patológico con el cual curse paralelamente el paciente.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Presente
- Ausente

7.28. Deterioro Cognitivo

DEFINICIÓN OPERATIVA: Síntomas de deterioro cognitivo (serán interrogados de forma subjetiva) asociados a Esclerosis Múltiple no atribuibles a otro proceso patológico con el cual curse paralelamente el paciente.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Presente
- Ausente

7.29. Compromiso de Esfínteres

DEFINICIÓN OPERATIVA: Síntomas de compromiso de esfínteres (serán interrogados de forma subjetiva) asociados a Esclerosis Múltiple no atribuibles a otro proceso patológico con el cual curse paralelamente el paciente.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Presente
- Ausente

7.30. Fatiga

DEFINICIÓN OPERATIVA: Síntomas de fatiga (serán interrogados de forma subjetiva) asociados a Esclerosis Múltiple no atribuibles a otro proceso patológico con el cual curse paralelamente el paciente.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN

- Presente
- Ausente

7.4.31. Escala de Kurtzke

DEFINICIÓN OPERATIVA: Puntaje obtenido a la evaluación clínica según los parámetros definidos por la EDSS.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa

CLASIFICACIÓN (Ver Anexo 3)

7.4.32. Hipertensión

DEFINICIÓN OPERATIVA: Coomorbilidad asociada a Esclerosis Múltiple.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Presente
- Ausente

7.4.33. Diabetes Mellitus

DEFINICIÓN OPERATIVA: Coomorbilidad asociada a Esclerosis Múltiple.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Presente
- Ausente

7.34. Enfermedades Autoinmunes

DEFINICIÓN OPERATIVA: Coomorbilidad asociada a Esclerosis Múltiple.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Presente
- Ausente

7.35. Epilepsia

DEFINICIÓN OPERATIVA: Comorbilidad asociada a Esclerosis Múltiple.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Presente
- Ausente

7.4.36. Tratamiento Convencional

DEFINICIÓN OPERATIVA: Tratamiento modificador del curso de la enfermedad recibido por el paciente en cualquier momento de su evolución, aunque no lo reciba al momento de la entrevista.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Tratamientos modificadores de la enfermedad Monoterapia

- Tratamientos modificadores de la enfermedad Politerapia
- Nunca ha recibido tratamiento convencional

7.4.37. Tratamiento Alternativo

DEFINICIÓN OPERATIVA: Tratamiento no convencional, recibido por el paciente, paralelo o independiente a las terapias modificadoras del curso de la enfermedad en cualquier punto de su evolución.

NATURALEZA DE LA VARIABLE: Cualitativa Nominal

CLASIFICACIÓN:

- Si
- No

7.5. Fuentes de información y técnicas de recolección

Para la obtención de los datos se tomaron como base, fuentes primarias y secundarias. Las fuentes primarias incluyeron la entrevista al paciente y esta información fue consignada en un formato diseñado para la investigación (Anexo 4). Este formato recogió los datos referentes a aspectos demográficos, diagnósticos, clínicos y paraclínicos, relativos a las agudizaciones de la enfermedad y al tratamiento.

Adicionalmente se revisaron directamente los estudios con los cuales el paciente contaba. Se requirió la revisión de las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear para determinar características de las lesiones y si el paciente cumplió o no con los criterios de McDonald.

Igualmente se practicó un examen físico neurológico enfocado a la escala de Kurtzke para determinar grado de discapacidad.

En los casos en que hubo disponibilidad se revisó la historia clínica correspondiendo a fuente secundaria.

La recolección de los datos fue realizada por un médico neurólogo en un horario establecido con el paciente, en un consultorio médico o en casos en que las condiciones del paciente limitaron su desplazamiento, se realizó en el contexto de una visita domiciliaria.

7.6. Calidad del dato control de sesgos y errores

La recolección de la información fue realizada por un profesional entrenado en el área de Esclerosis Múltiple y se contó con un formato de recolección de la información el cual se evaluó previamente en un grupo de sujetos no objetos de la investigación en los que se validó el mismo.

Por tratarse de una enfermedad con baja incidencia se presentan sesgos de selección dada las características de toma de muestra. Igualmente tratándose de enfermedades crónicas se presentan sesgos de información relacionadas con los eventos ocurridos a lo largo de la enfermedad.

7.7. Análisis de los resultados

Se realizó un análisis por grupos de variables, agrupándolas por categorías: las variables relacionadas con la información demográfica, las variables relacionadas con los datos diagnósticos, las variables relacionadas con los datos clínicos, el análisis de las variables relacionadas con los resultados de las pruebas paraclínicas, el análisis de las recurrencias y de los tratamientos recibidos convencionales o alternativos. Para ello como corresponde a un estudio descriptivo se utilizaron medidas de frecuencia, medidas de tendencia central y de variación, proporciones y razones.

Se hizo un análisis comparativo para algunas variables estableciendo relación entre la forma clínica y la edad de aparición, la forma clínica y el grado de discapacidad. El software que se utilizó fue SPSS 15.

7.8. Aspectos éticos

La información obtenida a través de las fuentes primarias y secundarias tuvo un carácter confidencial y su único fin fue cumplir los objetivos del estudio.

Se dispuso de un formato de consentimiento informado (Anexo 5) en el que se especificó a los participantes en el estudio la salvaguarda del secreto profesional y los fines de la investigación.

Como parte de la investigación se requirió la realización de un examen físico neurológico –evaluación de la escala de discapacidad- que también se especificó en el formato de consentimiento informado.

Igualmente se solicitó a la entidad de salud, autorización para la revisión de historias clínicas de la cual se obtuvo información complementaria a la suministrada por el paciente.

Uno de los fines de la investigación fue determinar si los pacientes cumplían con los criterios de McDonald que constituyen la pauta diagnóstica en Esclerosis Múltiple, sin embargo, como se ha enfatizado la Esclerosis Múltiple es una enfermedad compleja y heterogénea y en muchos casos el tratamiento médico se inicia tan solo ante una posibilidad diagnóstica. En aquellos casos en los que fue evidente una posibilidad diagnóstica alterna se comunicó al médico tratante.

La realización de la encuesta, revisión de estudios y evaluación clínica se realizó en un espacio de tiempo concertado con el paciente.

En todos los casos la participación en el estudio tuvo un carácter voluntario sin que existiese remuneración alguna al profesional a cargo de la evaluación.

Este protocolo de investigación es un estudio descriptivo en el que el riesgo es mínimo (Resolución 8430/1993) dado que incluyó un interrogatorio, revisión de estudios diagnósticos, historia clínica disponible y el examen clínico neurológico mencionado sin ningún tipo de intervención.

II. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

1. Análisis Demográfico

Se revisaron un total de 40 casos con diagnóstico de Esclerosis Múltiple en la ciudad de Bogotá. Uno de los casos no se incluyó en el análisis final dado que el paciente había cursado, posterior a su diagnóstico de enfermedad desmielinizante con meningitis bacteriana, patología que eventualmente pudo generar compromiso neurológico sumado al que desencadena la Esclerosis Múltiple afectando en mayor o menor medida el resultado de algunas de las variables.

De los 39 casos, 64,1 % fueron mujeres y 35,9 % hombres (Razón: 1.78:1). La edad promedio de los pacientes al momento de la evaluación fue de 45,13 años (DE: 9.87; Intervalo 27-65 años); la edad media por sexos fue para los hombres de 48,21 años (DE: 12.33) y para las mujeres 43,40 años (DE: 8,21)(Tabla 4).

TABLA 4

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

SEXO/EDAD	n	Edad	DE	INTERVALO
HOMBRE	14	48.21	12.33	27-65
MUJER	25	43.40	8.21	28-60

TOTAL	39	45.13	10.006	27-65
--------------	-----------	--------------	---------------	--------------

De los pacientes de la muestra estudiada el 64.1 % de los pacientes son originarios de Bogotá, el 7,7 % de zonas aledañas a Bogotá y el 28,2% de otras zonas del país. El 87.2 % son residentes en Bogotá y el 12.8 % en la periferia.

La mayor parte de los pacientes -38,5 %- tienen un nivel educativo universitario, que sumado a un 35,9 y 5,1 % con niveles técnico y posgrado respectivamente, completan un 79.5 % de los pacientes con educación superior; la minoría un 20.5 % tienen ya sea educación primaria o secundaria.

El 51.3 % de los pacientes son casados o viven en unión libre, son solteros el 35.9 % y el 12.8 % de los pacientes son separados.

Con relación a la ocupación la mayor parte de los pacientes evaluados clasifican en el grupo de oficios y operadores de equipos con un 33,3 %, seguidos por lo que se dedican a ventas y servicios con un 23,1 %; los menores porcentajes corresponden a quienes se dedican a actividades de dirección y gerencia, salud, arte, cultura y recreación (5,1 %, cada una) y ciencias naturales y aplicadas (2,6 %).

Los estratos 2 y 3 corresponden al 77,2 % de los pacientes, mientras que los que pertenecen a estrato 4, 5 y 6 suman un 12.9 % de los casos.

El 97,4 % de los pacientes no tenía un antecedente familiar de Esclerosis Múltiple; el único caso para el que se reportó este antecedente correspondió a un familiar en segundo grado de consanguinidad.

Con relación al antecedente de Enfermedad Autoinmune el 17,9 % de los pacientes tenía este antecedente en un familiar de primer grado, el 5,1 % en un familiar de segundo grado sumando un 23 % de los pacientes con este antecedente en su grupo familiar.

El 10,3% reportó un familiar con Enfermedad Neurodegenerativa de las que se interrogaron para fines de este estudio.

El antecedente de tabaquismo fue negativo en el 46,2 % de los casos, el 43,8 % de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Con relación a la comorbilidad, el 17,9 % reportaron hipertensión arterial, enfermedad autoinmune el 7,7 %, epilepsia el 2,6 %; ninguno de los pacientes cursaba paralelamente con diabetes mellitus.

2. Análisis del Diagnóstico

Al momento de la evaluación el 64,1 % tenían diagnóstico de Esclerosis Múltiple definida y el 35,9 % tenían diagnóstico posible; en ninguno de los casos se excluyó la presencia de Esclerosis Múltiple.

La edad promedio de inicio de los síntomas fue de 34,69 años (DE: 10,93); la edad promedio de inicio de los síntomas en los casos exacerbación remisión fue de 30,71 años (DE:10,51), para los casos con curso secundaria progresiva el promedio de inicio de los síntomas fue de 35,13 años (DE:11,09) y para los pacientes que presentaron un curso progresivo desde el inicio la edad promedio fue de 33,67 años (DE:14,29). En el grupo de pacientes únicamente hubo un caso con curso progresivo recurrente, y la presentación de los primeros síntomas ocurrió a los 22 años de edad. De otro lado los pacientes con episodio clínicamente aislado tienen una media de edad de aparición de los síntomas de 42,7 años (DE:6,88) (Tabla 5).

TABLA 5

EDAD DE INICIO SEGÚN EL CURSO CLINICO DE LA ENFERMEDAD

CURSO CLINICO	EDAD INICIO (AÑOS)	N	DE
EXACERBACION REMISION	30,71	17	10,51
SECUNDARIA PROGRESIVA	35,13	8	11,09
PRIMARIA PROGREXIVA	33,67	3	14,29
PROGRESIVA	22,0	1	

RECURRENTE			
CIS	42,70	10	6,88

El tiempo promedio en el que se realizó el diagnóstico posterior al inicio de los síntomas fue de 3,67 años (DE: 4,51).

3. Análisis de las Características Clínicas

El promedio de evolución de la enfermedad al momento del estudio fue de 124,33 meses (DE 77,185) con un tiempo mínimo de 11 y un tiempo máximo de 360 meses.

Se evaluó en el grupo de pacientes si cumplían o no los criterios de McDonald al momento de la evaluación encontrando que el 66,7 % de los pacientes cumplieron con los criterios y el 33,3 % no cumplieron con los criterios.

El curso clínico más frecuente al momento de la evaluación fue exacerbación remisión con un 43,6 %, los cursos primario progresivo, secundario progresivo y progresivo recurrente suman un 30,8 % y al grupo de pacientes con un curso mono sintomático corresponde un 25,6 % de los casos.

El tiempo de evolución promedio al momento de la evaluación para el curso exacerbación remisión fue de 136,24 meses, para el curso secundaria progresiva 132 meses, primaria progresiva 172 meses y 84 meses para el episodio clínicamente aislado.

La escala de Kurtzke para las variantes exacerbación remisión correspondió en promedio a 1,882 (DE: 1,08), para los pacientes con curso secundaria progresiva 4,81 (DE: 2,06), los pacientes con curso primaria progresiva 4,33 (DE: 2,84) y los pacientes con episodio clínicamente aislado tuvieron una escala promedio de 1,4 (DE: 1,41). El grado de discapacidad promedio para hombres fue de 2,893 (DE: 0,62), para mujeres 2,62 (DE: 0,4428).

Los pacientes que cursaron con compromiso inicial motor o cerebeloso tuvieron al momento de la evaluación una discapacidad mayor; la escala de Kurtzke para quienes tuvieron compromiso motor inicialmente fue de 4,33 (DE:1,005), quienes tuvieron compromiso cerebeloso 4,25 (DE:1,43); los que presentaron mielopatía como compromiso inicial tuvieron una escala promedio de 2,6 (DE:1,15), quienes tuvieron afección del nervio óptico 2,25 (DE:0,25), sensitivo 1,88 (DE:0,41), Oculomotor 1,68 (DE: 0,44). (Tabla 6).

TABLA 6

ESCALA DE KURTZKE SEGÚN COMPROMISO CLÍNICO INICIAL

MANIFESTACION INICIAL	ESCALA KURTZKE	N
NERVIO ÓPTICO	2,25 (0,5)	4

SENSITIVO	1,88 (1,24)	9
MOTOR	4,33 (2,46)	6
OCULOMOTOR/TALLO	1,68 (1,25)	8
SINDROME CEREBELOSO	4,25 (3,5)	6
MIELOPATIA	2,6 (2,58)	5

Durante el curso de la enfermedad presentaron mielopatía el 35,9 %, afección del tallo cerebral 41 %, neuritis óptica el 17,9 %, compromiso sensitivo el 23,1 %, compromiso motor el 46,2 %, compromiso Oculomotor el 25,6 % y afección del cerebelo el 38,5 % de los casos.

Se interrogó a los pacientes por la presencia de los síntomas paralelos al curso de la Esclerosis Múltiple reportando depresión el 78,1 % de los pacientes, fatiga el 74,4 %, alteraciones cognitivas el 69,2 % y alteración de esfínteres el 53,8 %.

4. Análisis de los Estudios Diagnósticos

Con relación a los estudios diagnósticos el 82,1 % de los pacientes tenían en la Resonancia Magnética Nuclear cerebral lesiones “típicas” de enfermedad desmielinizante, mientras que el 17,9 % restante no las presentaban.

Al comparar las neuroimágenes iniciales con las últimas imágenes disponibles el 53,8 % no tenían cambios en las imágenes, 35,9% tenían cambios en las imágenes y 10,3 % tenían solo una imagen disponible para revisión. La escala de discapacidad no presento diferencias significativas entre los grupos 2,92 para quienes no presentaron cambios en RMN, 2,42 para quienes tuvieron cambios en RMN.

Con relación al estudio de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo al 53,8 % de los pacientes se les practicó una punción lumbar, 25,6% no conocían su resultado, 10,3% de los pacientes tuvieron un resultado positivo.

Únicamente al 5,1 % de los pacientes no se les practicaron potenciales evocados visuales, el 48,7 % tuvo como resultado potenciales evocados positivos, negativos 33,3 % y 12,8 % un resultado desconocido.

Al 64 % de los pacientes se les practicó estudio de potenciales evocados somatosensoriales, 26,3 % tuvieron un resultado positivo.

Al 76,9% de los pacientes se les practicó estudio de potenciales evocados auditivos, el 12,8 % un resultado positivos, el 46,2 % un resultado negativo y el 17,9 % un resultado desconocido.

Entre los estudios que se realizan para excluir la presencia de Esclerosis Múltiple, no se le realizaron niveles de vitamina B12 al 53,8 % de los pacientes, se les encontró normal al 23, 1 % y no conocían el resultado el 23,1 %.

Con relación a la prueba del VIH, 51,3 % tenían un resultado normal, 15,4 % no conocían el resultado y al 33,3 % no se les practicó.

La serología no se le realizó al 20,5 % de los pacientes, fue normal en el 61,5 % de los pacientes y desconocido en el 17,9 % de los casos.

Entre los estudios de autoinmunidad se interrogó por la presencia de anticuerpos antinucleares y cardiolipinas, encontrándose que no se les practicó al 15,4 y al 28,2 % de los pacientes respectivamente; los anticuerpos antinucleares fueron positivos en el 7,7 % de los casos.

5. Análisis de las Recurrencias

Con relación a las recurrencias se realizó el cálculo promedio por años siendo de 0,27 recurrencias / año sin embargo este es un dato que se evidencio al interrogatorio como no confiable, generalmente los pacientes recuerdan sus síntomas pero no recuerdan numero de episodios, además no tienen claro en qué consiste una recurrencia, asociándolas con síntomas de otras enfermedades o síntomas progresivos de la misma enfermedad.

6. Análisis de los Tratamientos

El 92.3 % de los pacientes reciben interferon como tratamiento en el momento de la encuesta, si bien el 100 % lo ha recibido en algún momento del curso de la enfermedad. El interferon que predomina es el betaferon con un 46,2 % de los casos.

El 41 % de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad han acudido al tratamiento con medicina no convencional entre las que se cuentan acupuntura, apiterapia, homeopatía, terapia neural, medicina bioenergética.

7. Discusión y Conclusiones

La Esclerosis Múltiple es en general una enfermedad que afecta personas jóvenes, los pacientes evaluados, al momento del estudio se encuentran en promedio alrededor de los 45,13 años, sin embargo hay pacientes en esta muestra que superan los 60 años de edad.

Con relación a la relación mujer: hombre, esta es inferior a la reportada en la literatura, donde la proporción en general es 3 mujeres por cada hombre, siendo en esta muestra de pacientes 1,78 mujeres por cada hombre.

En países de alta prevalencia y relacionándolo con las teorías con relación a la etiología de la enfermedad como la hipótesis de la higiene, se ha sugerido que la Esclerosis Múltiple es más frecuente en estratos altos (41), sin embargo en esta muestra, el gran número de pacientes corresponde a estratos 2 y 3, si bien la mayoría tienen nivel educativo superior, ya sea técnico o universitario.

De significativa importancia resaltar que aunque en la literatura se reporta que la Esclerosis Múltiple es 20 a 40 veces más frecuente en familiares de

primer grado que en la población general, y que en las series europeas hasta el 50 % de los pacientes reportan un caso como antecedente familiar, en este estudio tan solo 1 de los 39 casos incluidos en el análisis reportó el antecedente y correspondió a un familiar en segundo grado de consanguinidad; este resultado es similar a otro estudio realizado en nuestro país (9) en el que ninguno de los pacientes incluidos tenía un familiar consanguíneo con la enfermedad presente; en todo caso, en relación con la importancia de la genética en el origen de la enfermedad cabe anotar sin embargo que 23,7 % de los pacientes tenían antecedente de enfermedad autoinmune en su grupo familiar, la cual al igual que la Esclerosis Múltiple tienen vínculo con los antígenos del HLA.

Un hallazgo muy relevante fue la edad de inicio de los síntomas de 34,69 años, siendo de aparición más tardía, dado que es una entidad cuyo pico de aparición reportado en la literatura está entre los 25 y 30 años. Aunque de acuerdo al curso clínico y como corresponde la edad de aparición es superior en los cursos progresivos 35,13 y 33,67 años para los cursos secundarias progresiva y primaria progresiva respectivamente que para las variantes exacerbación remisión 30,71 años, es llamativo el promedio de edad para los pacientes del grupo de episodio clínicamente aislado que eventualmente corresponden a una primera manifestación de las variantes exacerbación remisión o secundaria progresiva que fue de 42,7 años.

Sobresale que aunque el tiempo promedio de diagnóstico posterior al primer síntoma es de 3,67 años, en el 43,6 % de los casos, el tiempo supera los 3 años; es coincidente con la primera manifestación en el 25.6 % de los casos,

lo cual refleja las variabilidades de criterio para hacer un diagnóstico en la presentación monosintomática en una enfermedad tan variable y heterogénea como lo es la Esclerosis Múltiple.

La gran mayoría de los casos son crónicos con un tiempo promedio de evolución de 10,36 años, con la gran mayoría 87,2 % superando los 5 años de evolución de la enfermedad al momento de la evaluación.

Con este tiempo de evolución se esperaría encontrar pacientes en un mayor grado de discapacidad, sin embargo, los promedios no superan los límites en los cuales hay mayor limitación funcional que se encuentra alrededor del valor de 6 en la escala de Kurtzke.

Predominaron en este grupo de pacientes el compromiso motor y cerebeloso, que a su vez se relacionaron con un mayor grado de discapacidad, siendo muy poco frecuente la afección del nervio óptico -17,9 %- que en la literatura médica se reporta hasta en el 75 % de los pacientes ya sea al inicio o durante el curso de la enfermedad.

La Esclerosis Múltiple en muchos de los casos se convierte en una patología de exclusión, se presenta un cuadro clínico compatible con hallazgo de lesiones compatibles en las neuroimágenes determinándose que no existe “otra mejor explicación”, por lo cual el no cumplimiento de los criterios, no excluye el diagnóstico, reflejándose ello en el grupo de pacientes, de los cuales el 66.7 % cumplieron con los criterios de McDonald.

Si bien los estudios de bandas oligoclonales y potenciales evocados multimodales con la aparición de los Criterios de McDonald como pilar

diagnóstico en Esclerosis Múltiple han perdido el gran valor diagnóstico que tenían en décadas anteriores, sí es muy importante realizar de forma sistemática estudios que descarten la presencia de enfermedades que son los principales diagnósticos diferenciales de la Esclerosis Múltiple y en ninguno de los casos se les practicó a la totalidad de los pacientes niveles séricos de vitamina B12, VIH, VDRL, Anticuerpos Antinucleares y Cardiolipinas IgG e IgM.

La totalidad de los pacientes reciben o han recibido un tratamiento convencional, sin embargo un importante número de ellos acude a tratamientos alternativos, motivados principalmente por las limitaciones de la terapéutica actual en cuanto a la proporción de una cura, sin embargo esto no debería ser visto como un hecho sin trascendencia, sino que debe ser un factor que nos motive a los médicos a la investigación y sobre todo a fortalecer los vínculos con los pacientes para que sus decisiones sean fruto de un análisis basado en el conocimiento y aceptación de su enfermedad y no el resultado de la desesperanza que los invade por padecer una enfermedad crónica, impredecible e incurable.

En general el perfil del paciente con Esclerosis Múltiple en nuestro medio corresponde a un paciente con edad mayor a otras áreas, sin que las diferencias hombre mujer sean significativas; la mayoría pertenecen a estratos medio/medio bajo, sin embargo hay que tomar en cuenta la población estudiada que en su mayoría correspondían a afiliados a la EPS famisanar. No tienen antecedentes familiares y frecuentemente se presentan con un cuadro clínico en el que predominan los compromisos motor y cerebeloso sobre otras manifestaciones como la neuritis óptica; el

diagnóstico se hace predominantemente con neuroimágenes sin que sistemáticamente se practiquen los estudios de exclusión. Es importante resaltar que la mayoría son tratados con medicamentos disponibles en nuestro medio e indicados para Esclerosis Múltiple pero que también un número significativo de ellos acude a tratamientos alternativos.

Bibliografía

1. **Adams R, Victor M, Ropper A.** *Principles of Neurology.*
2. *Genetics and Natural History of Multiple Sclerosis.* **OH, Kantarci.** 1, 2008, *Seminars in Neurology*, Vol. 28, pp. 7-16.
3. *Multiple Sclerosis: the disease and its manifestations.* **McDonald WI, Ron MA.** 354, 1999, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, Vol. 29, pp. 1615-1622.
4. *The epidemiology of Multiple Sclerosis in Europe.* **Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Rilse T, Drulovic J, Vécsl L, Milanov I.** 2006, *European Journal of Neurology*, Vol. 13, pp. 700-722.
5. *A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America.* **Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI.** 2008, *European Journal of Neurology*, Vol. 15, pp. 1273-1278.
6. *Multiple Sclerosis in Latin America.* **Corona T, Román G.** 2006, *Neuroepidemiology*, Vol. 26, pp. 1-3.
7. *Prevalencia de la Esclerosis Múltiple en Colombia.* **Sánchez JL, Aguirre C, Arcos-Burgos OM, Jimenez I, Jimenez M, León F, Pareja J, Pradilla G, Uribe B, Uribe CS, Villa A, Volcy M, Palacio LG.** 12, 2000, *Rev Neurol*, Vol. 31, pp. 1101-1103.
8. *Prevalence of Multiple Sclerosis in Bogotá, Colombia.* **Toro J, Sarmiento O, Díaz del Castillo Adriana, Satizábal C, Ramírez J, Montenegro A, Góngora M, Quiñones J, Díaz A, Tobón A.** 2007, *Neuroepidemiology*, Vol. 28, pp. 33-38.
9. *Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population.* **Sánchez JL, Palacio LG, Uribe CS, Londoño AC, Villa A, Jiménez M, Anaya JM, Jiménez I, Camargo M, Arcos-Burgos M.** 2001, *Multiple Sclerosis*, Vol. 7, pp. 227-229.
10. *New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols.* **Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald WI, Davis F, Ebers G, Johnson K, Sibley W, Silberberg D, Tourtellotte W.** 1983, *Annals of Neurology*, Vol. 13, pp. 227-231.
11. *ATLAS EM.*
12. *Multiple Sclerosis in the UK. Service Use, Costs, Quality of Life and Disability.* **McCrome P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A.** 10, 2008, *Pharmacoeconomics*, Vol. 26, pp. 847-860.
13. *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.* **Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, Mcfarland HF, Montalban X, Panitch H, Richert JR, Reingola SC, Pallman CH.** 2008, *Multiple Sclerosis*, Vol. 14, pp. 1157-1174.
14. *The Accuracy of Prevalence Rates of Multiple Sclerosis: A Critical Review.* **Pose C, Brinar V.** 2007, *Neuroepidemiology*, Vol. 29, pp. 150-155.

15. *Optimizing Outcomes in Multiple Sclerosis-A Consensus Initiative*. **Coyle P, Amason B, Hurwitz B, Lublin F**. 2008, Multiple Sclerosis, Vol. 14, pp. S5-S35.
16. *A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis*. **Crayton H, Heyman R, Rossman H**. Suppl 5, 2004, Neurology, Vol. 63, pp. S12-S18.
17. *Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. **Langer-Gould A, Popat R, Huang S, Cobb K, Fontoura P, Gould M, Nelson L**. 2006, Archives of Neurology, Vol. 63, pp. 1686-1691.
18. *Isolated, relapsing and progressive demyelinating diseases of the central nervous system*. **A, Petzold**. 255, 2008, Journal of Neurology, Vol. Suppl 6, pp. 69-76.
19. *Multiple Sclerosis*. **Compston A, Coles A**. 9648, London : s.n., 2008, The Lancet, Vol. 372, pp. 1502-1518.
20. *A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part One*. **J, Kurtzke**. 1975, Acta Neurologica Scandinavica, Vol. 51, pp. 110-136.
21. *The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist?* **Forbes R, Wilson S, Swingle R**. 1999, J Neurol, Vol. 246, pp. 1033-1040.
22. *Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology*. **R, Marrie**. 2004, The Lancet Neurology, Vol. 3, pp. 709-718.
23. *Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins*. **Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen H, Ohm K, Bronnum-Hansen H**. 2005, Multiple Sclerosis, Vol. 11, pp. 500-503.
24. *Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of nationwide study*. **Hansen T, Skytthe A, Stenager E, Petersen HC, Bronnum-Hansum H, Kyvik KO**. 2005, Multiple Sclerosis, Vol. 11, pp. 504-510.
25. *Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on nationwide series of twins*. **Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E, Luukkaala T, Koshenvuo M, Elovaara I**. 2008, European journal of Neurology, Vol. 15, pp. 1106-1110.
26. *Papel del sistema de histocompatibilidad humano en la patogénesis de las enfermedades neurológicas*. **Alves C, Veiga S, Souza T, Toralles MB, Da Silva-Bacellar AL**. 2007, Revista de Neurología, Vol. 44, pp. 298-302.
27. *Environmental risk factors in multiple sclerosis*. **Pugliatti M, Harbo HF, Holmoy T, Kampman MT, Myhr K-M, Riise T, Wolfson C**. 2008, Acta Neurologica Scandinavica, Vol. 117, pp. 34-40.
28. *Multiple Sclerosis and the major histocompatibility complex*. **Ramagopalan S, Knight J, Ebers G**. 2009, Current Opinion in Neurology, Vol. 22, pp. 219-225.

29. *Esclerosis múltiple: aproximación epidemiológico-genética en habitantes de Antioquia, Colombia. Desequilibrio de ligamiento al HLA DQ.* **Sánchez JL, Palacio LG, Londoño AC, Uribe CS, Jiménez ME, Villa LA, Anaya JM, Bravo ML, Jaramillo N, Bedoya G, Espinal C, Jiménez L, Arcos-Burgos M.** 2000, *Rev Neurol*, Vol. 30, pp. 170-173.
30. *Multiple sclerosis in the tropics: genetic association to STR's loci spanning the HLA and TNF.* **Palacio LG, Rivera D, Builes JJ, Jiménez ME, Salgar M, Anaya JM, Jiménez I, Camargo M, Arcos-Burgos M, Sánchez JL.** 2002, *Multiple Sclerosis*, Vol. 8, pp. 249-255.
31. *Observational analytic studies in multiple sclerosis: controlling bias through study design and conduct. The Australian Multicentre Study of Environment and Immune function.* **Lucas RM, Ponsonby AI, McMichael AJ, Van Der Mei I, Chapman C, Coulthard A, Deae K, Dwyer T, Kilpatrick TJ, Pender MP, Taylor B, Valery P, Williams D.** 2007, *Multiple Sclerosis*, Vol. 13, pp. 827-839.
32. *The Hygiene Hypothesis and Multiple Sclerosis.* 2, 2007, *Annals of Neurology*, Vol. 61, pp. 85-87.
33. *Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection.* **Ascherio A, Munger K.** 2007, *Annals of Neurology*, Vol. 61, pp. 288-299.
34. *Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis.* **Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A.** 2006, *Multiple Sclerosis*, Vol. 12, pp. 397-411.
35. *Infectious Mononucleosis and Risk for Multiple Sclerosis: A Meta-analysis.* **Thacker E, Mirzaei F, Ascherio A.** 2006, *Annals of Neurology*, Vol. 59, pp. 499-503.
36. *Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part II: Noninfectious Factors.* **Ascherio A, Munger K.** 2007, *Annals of Neurology*, Vol. 61, pp. 504-513.
37. *A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis.* **Coo H, Aronson KJ.** 2004, *Neuroepidemiology*, Vol. 23, pp. 1-12.
38. *Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis.* **Hernán M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H.** 2005, *Brain*, Vol. 128, pp. 1461-1465.
39. *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis.* **CH, Hawkes.** 2007, *Multiple Sclerosis*, Vol. 13, pp. 610-615.
40. *Environmental factors and multiple sclerosis.* **G, Ebers.** 2008, *Lancet Neurology*, Vol. 7, pp. 268-77.
41. *Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis.* **Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T.** 2008, *Multiple Sclerosis*, Vol. 14, pp. 1091-1098.
42. *The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of disease.* **Smith K, McDonald I.** 1999.

43. *Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis.* **Trapp B, Peterson J, Ransohoff R, Rudick R, Mork S, Bö L.** 1998, New England Journal of Medicine, Vol. 338, pp. 278-85.
44. *Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis.* **Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Rosenheim M.** 2007, Neurology, Vol. 68, pp. 779-781.
45. *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study.* **Orton S, Herrera B, Yee I, Valdar W, Ramagopalan S, Sadovnick A, Ebers G.** 2006, Lancet Neurology, Vol. 5, pp. 932-936.
46. *Temporal Trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review.* **Alonso A, Hernán M.** 2008, Neurology, Vol. 71, pp. 129-135.
47. *Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature.* **Kanchandani R, Howe JG.** 1982, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry , Vol. 45, pp. 308-312.
48. *Clinical characteristics, course and prognosis of spinal multiple sclerosis .* **Nociti V, Cianfoni A, Mirabella M, Caggiula M, Frisullo G, Patanella AK, Sancricca C, Angelucci F, Tonali PA, Batocchi AP.** 2005, Spinal Cord, Vol. 43, pp. 731-734.
49. *Optic neuritis and multiple sclerosis.* **G, Plant.** 2008, Current Opinion in Neurology, Vol. 21, pp. 16-21.
50. *Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes.* **TF, Scott.** 2007, Acta Neurologica Scandinavica, Vol. 115, pp. 371-376.
51. *Cognitive impairment in multiple sclerosis.* **F, Patti.** 2009, Multiple Sclerosis, Vol. 15, pp. 2-8.
52. *MRI in multiple sclerosis: curent status and future prospects.* **Bakshi R, Thompson A, Rocca M, Pelletier D, Douset V, Barkof F, Inglese M, Guttmann Ch, Harsfield M, Filippi M.** 2008, Lancet Neurology, Vol. 7, pp. 615-625.
53. *Seizures in multiple sclerosis.* **Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J.** 6, 1008, Epilepsia, Vol. 49, pp. 948-953.
54. *Natural History of Multiple Sclerosis: a unifying concept.* **Confavreux C, Vukusik S.** 2006, Brain, Vol. 129, pp. 606-616.
55. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey.* **Lublin F, Reingold S.** 1996, Neurology, pp. 907-911.
56. *Differentiation of Multiple Sclerosis Subtypes, Implications for Treatment .* **Bitsch A, Brück W.** 6, 2000, CNS Drugs, Vol. 16, pp. 405-418.
57. *Reconmmended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from international panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis.* **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H,**

Lublin F, McFarland H, Paty D, Polman C, Reingold S, Sandberg M, Sibley W, Thompson A, van den Nort S, Weinshenker B, Wolinsky J. 1, 2001, *Annals of Neurology*, Vol. 50, pp. 121-127.

58. *Clinically isolated syndromes. Predicting and delaying multiple sclerosis.* **B, Thrower.** Suplemento 4, 2007, *Neurology*, Vol. 68, pp. s12-s15.

59. **T, Murray.** Classifying and Measuring Multiple Sclerosis. *Sclerosis Multiple: The history of a disease.* s.l. : Demos Medical Publishing Incorporated, 2004, pp. 319-336.

60. *MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation".* **Charil A, Younsy T, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, Miller D, Montalban X, Simon J, Polman C, Filippi M.** 2006, *Lancet Neurology*, Vol. 5, pp. 841-852.

61. *Neuroimaging in Multiple Sclerosis.* **Ali E, Bucle G.** *Neurologic Clinics*, Vol. 27, pp. 203-219.

62. *Brain Atrophy Assessment in Multiple Sclerosis: Importance and Limitations.* **Giorgio A, Battaglini M, Smith S, De Stefano N.** 2008, *Neuroimaging Clin N Am*, Vol. 18, pp. 675-686.

63. *Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?* **Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Tellez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X.** 2008, *Neurology*, Vol. 70, pp. 1079-1083.

64. *The contribution of cerebrospinal fluid oligoclonal bands to the early diagnosis of multiple sclerosis.* **Zipoli V, Hakiki B, Portaccio E, Lolli F, Siracusa G, Giannini M, Pantoni L, Pescini F, Sorbi S, Amato MP.** 2009, *Multiple Sclerosis*, Vol. 15, pp. 472-478.

65. *Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria.* **Simó M, Barsi P, Arányi Z.** 2008, *Multiple Sclerosis*, Vol. 14, pp. 472-478.

66. *Dianostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria".* **Polman C, Reingold S, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, Lublin F, Metz L, McFarland H, O'Connor P, Sandberg-Wolheim M, Thompson A, Weinshenker B, Wolinsky J.** 2005, *Annals of Neurology*, Vol. 58, pp. 840-846.

67. *MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT Neurology.* **Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA.** 1988, *Neurology*, Vol. 38, pp. 180-5.

68. *Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis.* **Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horne S.** 1988, *Neurology*, Vol. 38, pp. 1822-1825.

69. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* **Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, Campi A, Polman C, Comi G, Ader H, Losseff N, Valk J.** 1997, *Brain*, Vol. 120, pp. 2059-2069.

70. *Isolated Demyellinating Syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. **Tintore M, Rovira A, Martínez M, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J, Montalbán X**. 2000, American Journal of Neuroradiology, Vol. 21, pp. 702-706.
71. *Clinical outcome measures in multiple sclerosis*. **Amato M, Portacio E**. 2007, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 259, pp. 118-122.
72. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)*. **J, Kurtzke**. 1983, Neurology, Vol. 33, pp. 1444-1452.
73. *Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale*. **J, Kurtzke**. Neuroepidemiology, Vol. 31, pp. 1-9.
74. *Coomorbidities amongst patients with multiple sclerosis: a population-based controlled study*. **Kang JH, Chen YH, Lin HC**. 2010, European journal of Neurology.
75. *The spectrum of neuromyelitis optica*. **Wingerchuk D, Lennon V, Lucchinetti C, Pittock S, Weinshenker B**. 2007, Lancet Neurology, Vol. 6, pp. 805-815.
76. *Variants of Multiple Sclerosis*. **Simon J, Kleinschmidt-DeMasters BK**. 2008, Neuroimaging Clinics North America, Vol. 18, pp. 703-716.
77. *Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile*. **Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, De Seze J, Wiertlievski S, Brochet B, Clavelou P, Brassat D, Labauge P, Roulet E**. 2008, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Vol. 79, pp. 195-198.
78. *Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis*. **Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V**. 2008, Multiple Sclerosis, Vol. 14, pp. 314-324.
79. *Predicting Progression in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A 10-Year Multicenter Study*. **Khaledi Z, Cicarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M, Dousset V, Filippi M, Montalban X, Polman C, Rovaris M, Rovira A, Sastre-Garriga J, Vellinga M, Miller D, Thompson A**. 2008, Annals of Neurology, Vol. 63, pp. 790-793.
80. *Predictors of relapse rate in MS clinical trials*. **Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C, Lawry S**. 2005, Neurology, Vol. 65, pp. 1769-1773.
81. *Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis*. **Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Rosenheim M**. 2007, Neurology, Vol. 68, pp. 779-781.
82. *Mortality in multiple sclerosis: a review*. **Ragonese P, Aridon P, Salemi G, D'Amelio M, Savettieri G**. 2008, European Journal of Neurology, Vol. 15, pp. 123-127.

83. *Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis: Current therapeutic recommendations.* **Group, Multiple Sclerosis Therapy Consensus.** 2008, Journal of Neurology, Vol. 225, pp. 1449-1463.
84. *Interferon-beta. Mechanism of action and dosing issues.* **C, Markowitz.** Suppl 4, 2007, Neurology, Vol. 68, pp. S8-S11.
85. *Pharmacological Treatment of Early Multiple Sclerosis.* **Stüve O, Bennet J, Hemmer B, Wiendl H, Racke M, Bar-Or A, Hu W, Zivadinov R, Weber M, Zamvil S, Pacheco M, Menge T, Hartung H, Kieseier B, Frohman E.** 1, 2008, Drugs, Vol. 68, pp. 73-83.
86. *Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis.* **A, Apel-Neu.** Suppl 6, 2008, Journal of Neurology , Vol. 255, pp. 82-86.
87. *Reflexology for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a double-blind randomised sham-controlled clinical trial.* **Hugues CM, Smyth S, Lowe-Strong AS.** 11, 2009, Multiple Sclerosis, Vol. 15, pp. 1329-1338.
88. *Comparison of the effect of two types of acupuncture on quality of life in secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary single-blind randomized controlled trial.* **Donellan C, Shanley J.** 2008, Clinical Rehabilitation, Vol. 22, pp. 195-205.
89. *Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis .* **Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P.** 2006, Multiple Sclerosis, Vol. 12, pp. 639-645.
90. *Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis.* **Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, Bourdette D, Carlsen J, Haas M, Hugos C, Kraemer DF, Lawrence J, Mass M.** 2004, Vol. 62, pp. 2058-2064.
91. **T, Murray.** *Multiple Sclerosis: The History of Disease .* s.l. : Demos Medical Publishing Incorporated, 2004.
92. *The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries.* **TJ, Murray.** S1, 2009, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 277, pp. S3-S8.
93. *A model for the comprehensive investigation of a chronic autoimmune disease: The multiple sclerosis CLIMB study.* **Gauthier S, Glanz B, Mandel M, Weiner H.** 2006, Autoimmunity Reviews, Vol. 5, pp. 532-536.

ANEXO 1

CRITERIOS DE SCHUMACHER

Criterio 1. Debe existir evidencia de lesiones indicando primariamente disfunción de la sustancia blanca diseminada en tiempo y espacio y en un paciente en el rango de edad de 10 a 50 años.

Criterio 2. Debe haber anormalidades objetivas al examen neurológico.

Criterio 3. El periodo para la diseminación de la lesión debería cumplir:

- Al menos 2 episodios duración mayor a 24 horas y separados por al menos un mes o
- Desarrollo lento y progresivo del mismo patrón diseminado evolucionando por al menos seis meses

Criterio 4. El diagnostico debe ser realizado por un profesional competente y no debe haber una mejor explicación para el diagnóstico.

ANEXO 2

CRITERIOS DE POSER

Esclerosis Múltiple Clínicamente Definitiva:

- 2 “ataques”^v y evidencia clínica^{vi} de dos lesiones separadas
- 2 “ataques”, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica^{vii} de otra lesión, lesiones separadas

Esclerosis Múltiple Definitiva Por Laboratorio:

- 2 “ataques”, evidencia clínica o paraclínica de una lesión y bandas oligoclonales positivas en LCR
- 1 “ataque”, evidencia clínica de dos lesiones separadas y bandas oligoclonales positivas en LCR
- 1 “ataque”, evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra, lesiones separadas y bandas oligoclonales positivas en LCR

Esclerosis Múltiple Clínicamente Probable:

- 2 “ataques” y evidencia clínica de una lesión
- 1 “ataque” y evidencia clínica de dos lesiones separadas
- 1 “ataque” y evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra, lesiones separadas

Esclerosis Múltiple Probable Por Laboratorio

- 2 “ataques” y bandas oligoclonales positivas en LCR

ANEXO 3

ESCALA DE KURTZKE

SISTEMAS FUNCIONALES

Sistema Piramidal

0. Normal

1. Signos anormales sin incapacidad

2. Incapacidad mínima

3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada / Monoparesia grave

4. Paraparesia o hemiparesia grave / Monoplejía o cuadriparesia moderada

5. Paraplejía o hemiplejía / Cuadriparesia intensa

6. Cuadriplejía

V. Desconocida

Funciones Cerebelosas

0. Normal

1. Signos anormales sin incapacidad.

2. Ligera ataxia.

3. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.

4. Ataxia intensa de todas las extremidades.

5. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

V. Desconocida

X. Si la debilidad es superior a 3 e interfiere con la evaluación
Funciones del Tronco del encéfalo

0. Normal.

1. Sólomente signos.

2. Nistagmus moderado u otra leve discapacidad.

3. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada discapacidad de otros nervios craneales.

4. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.

5. Incapacidad para tragar o hablar.

V. Desconocida

Funciones Sensoriales

0. Normal.

1. Alteración de la sensibilidad vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

2. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.

3. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.

4. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.

5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.

6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

V. Desconocida

Vejiga e intestino

Vejiga

- 0. función normal
- 1. ligero titubeo, urgencia o retención.
- 2. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
- 3. frecuente incontinencia
- 4. necesidad casi constante de cateterismo
- 5. pérdida de función vesical
- 6. pérdida de función vesical e intestinal
- V. Desconocido

Visión

- 0. normal.
- 1. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 2. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 3. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 4. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 5. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 6. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

0. normal.

1. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).

2. ligera alteración cognitiva.

3. moderada alteración cognitiva.

4. marcada alteración cognitiva.

5. demencia o síndrome cerebral crónico.

V. Desconocido

Otras Funciones

0. Ninguna

1. Algún otro hallazgo neurológico atribuido a Esclerosis Múltiple

2. Desconocido

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 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 FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en

torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 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 las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 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 propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.

ANEXO 4

HISTORIA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

				DÍA		MES		AÑO	
		FECHA							

1. Datos de Identificación

Nombre				F	M
Identificación				Sexo	
Edad			años	Lugar de nacimiento	
Escolaridad	Ninguna			Técnico	Estado Civil
	Primaria			Universitario	Soltero(a)
	Secundaria			Postgrado	Casado(a)
					Unión libre
					Viudo(a)
					Separado(a)
					Otro

Ocupación (últimos 3 años)

Dirección

Ciudad

Ha vivido usted en la ciudad de residencia actual por no menos de 5 años? Si No

(Si la respuesta es No pase a la siguiente pregunta, sino pase a la parte 2.)

En que lugar(es) ha vivido los últimos 5 años?

Estrato

2. Antecedentes

Fumador:	1. Activo		# paquetes diarios fumados		Años de fumador	
	2. Pasivo					
	3. Social					
	4. Ex Fumador		# paquetes diarios fumados		Años como fumador	
	5. No fumador					

Familiar con antecedentes de esclerosis múltiple:

1. Ninguno			
2. Padre			
3. Madre			
4. Tíos		Maternos	
5. Abuelos		Maternos	
6. Hermanos		Medio hermano	
		Hermano P y M	
		Mellizo	
7. Familiar no consanguíneo			

Familiar con antecedentes en algunas de las siguientes enfermedades:

1. Parkinson		Quién?	
2. ELA		Quién?	
3. Demencia		Quién?	
4. Ataxia		Quién?	
5. Hipotiroidismo		Quién?	

6. Hipertiroidismo ☐
7. Miastenia Gravis ☐
8. Lupus ☐
9. Artritis ☐
10. Otra ☐
11. Ninguno ☐

Quién?

Quién?

Quién?

Quién?

Quién?

3. Características de la enfermedad

¿A que edad tuvo el paciente el primer sintoma de la enfermedad?

Años

¿A que edad se le hizo el diagnóstico ?

Años

Sistema comprometido al inicio de la enfermedad

1. ☐ Mielopatía
2. ☐ Tallo cerebral
3. ☐ Neuritis óptica
4. ☐ Sensitivo
5. ☐ Motor
6. ☐ Oculomotor
7. ☐ Síndrome Cerebeloso
8. ☐ Otro

Cual?

Sistema comprometidos durante el curso de la enfermedad:

1. ☐ Mielopatía
2. ☐ Tallo cerebral
3. ☐ Neuritis óptica
4. ☐ Sensitivo
5. ☐ Motor
6. ☐ Oculomotor
7. ☐ Síndrome Cerebeloso
8. ☐ Otro

Cual?

¿Como ha sido el curso clínico de la enfermedad del paciente?

1. ☐ Exacerbación remisión
2. ☐ Progresiva recurrente
3. ☐ Secundaria progresiva
4. ☐ Primaria progresiva
5. ☐ Episodio clínicamente aislado

Para los cursos progresivos: ¿A que edad se inicio el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad?

años

Presenta el paciente Banda Oligoclonales en liquido cefalorraquideo?

- ☐ Bandas Oligoclonales positivas
☐ Bandas Oligoclonales negativas
☐ No estudio LCR

Potenciales evocados visuales

- ☐ Positivos
☐ Negativos
☐ No realizados

Potenciales evocados auditivos

- ☐ Positivos
☐ Negativos
☐ No realizados

Potenciales evocados sensoriales

- ☐ Positivos
☐ Negativos
☐ No realizados

Cumple el paciente con los criterios de McDonald?

- ☐ Si
☐ No
☐ Parcialmente

Cual(es) de los siguientes sintomas adicionales presenta el paciente?

SI

NO

Depresion

☐
☐

Deterioro Cognitivo

☐
☐

Compromios de esfinteres

☐
☐

Fatiga

☐
☐

Coomorbilidad

Hipertension

☐
☐

Diabetes Mellitus

☐
☐

Autoinmunes

☐
☐

Epilepsia

☐
☐

Otra

☐
☐

Cual?

Tratamientos recibidos

1. Interferon

Fecha de Inicio

Hasta

Suspendido por decisi3n:

Médica

Paciente

Tiempo de Uso

REBIF

☐
☐

AVONEX

☐
☐

BETA FERON

☐
☐

2. Alternativo

Actual	☐	
Suspendido	☐	Decision medica ☐
		Paciente ☐

3. Otro

	Cual?	
Actual	☐	
Suspendido	☐	Decision medica ☐
		Paciente ☐
Ninguno	☐	

ESCALA DE KURTZKE

SISTEMAS FUNCIONALES

	0	1	2	3	4	5	6	X	V
Funcion Piramidal									
Funcion Sensitiva									
Funcion Esfinteres									
Funcion Cerebelosa									
Funcion Tronco Cerebral									
Funcion Visual									
Funcion Cognitiva									
Otras Funciones									
Cuales?									

EDSS

0,0		3		5,5		8	
1,0		3,5		6		8,5	
1,5		4		6,5		9	
2,0		4,5		7		9,5	
2,5		5		7,5		10	

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

	Normal	Anormal	No realizado
Vitamina B12	☐	☐	☐
VIH	☐	☐	☐
Serologia	☐	☐	☐
ANAS	☐	☐	☐
Cardiolipinas	☐	☐	☐

COMENTARIOS U OBSERVACIONES

ANEXO 5

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

PERFIL CLÍNICO Y HALLAZGOS DIAGNÓSTICOS EN UN GRUPO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Nombre del Paciente _____

HC _____ CC _____ Fecha _____

Yo _____ identificado como aparece al pie de mi firma, por medio del presente documento y, obrando en calidad de _____ en pleno uso de mis facultades mentales, otorgo en forma libre mi consentimiento para que sea incluido en el estudio PERFIL CLÍNICO Y HALLAZGOS DIAGNÓSTICOS EN UN GRUPO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE; la información suministrada tiene un carácter confidencial y solo será utilizada para los fines de la investigación.

Se me ha explicado que en este estudio no se hará ningún tipo de intervención, sin embargo se requiere información relacionada con el examen físico neurológico el cual autorizo se me realice.

Igualmente si suministro estudios como imágenes, resultados de estudios diagnósticos estos me serán devueltos a la mayor brevedad y tendrán así mismo carácter confidencial.

Este material no será divulgado públicamente, excepto para actividades que impliquen los objetivos del estudio y que son de naturaleza puramente académica.

Firma y Cédula del paciente o persona responsable _____

Firma y Cédula del testigo _____

Firma y Registro del Médico _____
