

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Guías diagnósticas y terapéuticas
de esclerosis múltiple y
NMOSD en el ISSSTE

Nueva Época Vol. 51, Núm. 2 Abril-Junio 2023



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.



Tome el control de la **epilepsia**



Simples

Complejas

Ausencia

Tónica

Secundariamente Generalizadas

Mioclónica

Tónico Clonica

**Eficaz y seguro en el Tratamiento de Crisis Epilépticas
Convulsiones y
para diversos problemas de Dolor Neuropático**

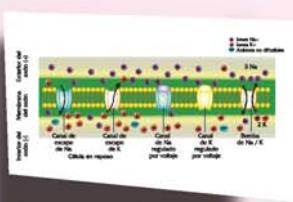
En un 2 por 3

Tome el control de la
 epilepsia

Estabiliza las membranas neuronales hiperexitadas

Inhibe el disparo neuronal repetitivo

Disminuye la propagación de los impulsos sinápticos



**300 mg • 600 mg
con 20 y 40 tabletas**



Actúa también como un Anticonvulsivo eficaz por sus efectos sobre el SNC:

- ✓ Disminuye las interacciones farmacológicas.
 - ✓ Reduce los efectos secundarios y las reacciones alérgicas.
 - ✓ Bloquea los canales de sodio sensibles al voltaje.
 - ✓ Modula el alto voltaje que activa los canales de calcio.



Sociedad Mexicana
de Neurología
y Psiquiatría, AC

FUNDADA EN 1937

NEUROLOGÍA NEUROCIRUGÍA Y PSIQUIATRÍA

Órgano Oficial de la SMNP

MESA DIRECTIVA 2023-2025

Presidente

Ángel Alberto Ruiz Chow

Secretario

Dr. Alonso Morales Rivero

Tesorero

Dr. Gabriel Ahumada Curiel

Presidenta del Comité de Honor

Dra. Gloria de Lourdes Llamosa G. Velázquez

Vicepresidenta de Ciencias Psiquiátricas

Dra. Lorena Reyes Santos

Vicepresidente de Ciencias Neurológicas

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Vicepresidenta de Ciencias Psicológicas

Dra. Mariana Vera Sordo

Vicepresidente Emérito de Ciencias Psicológicas

Dr. Ricardo Blanco Beledo

Coordinadores del Comité Científico

Dra. Gloria de Lourdes Llamosa G. Velázquez

Dra. María del Pilar Callejas Gómez

Dr. Sarug Reyes Morales

Dr. Alonso Morales Rivero

Editora en Jefe de la Revista

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coordinador de Asuntos Internacionales

Dr. Francisco Schnaas Arrieta

Coordinador de Relaciones con Sociedades Médicas, Instituciones de Salud y Gubernamentales

Dr. Santos Rafael Atilano Rodríguez

Coordinador de Relaciones con Universidades y Cursos de Postgrado

Dr. Manuel Ricardo Barojas Álvarez

Coordinadora del Comité de Credenciales

Dra. Karina Vélez Jiménez

Coordinador del Comité de Elecciones

Dr. Raúl Guillermo Arriaga Tinoco

Coordinador del Comité de Difusión

Dr. Grisha Suquet Unkind

Coordinador del Comité de Reconocimientos

Dr. David Szydlo Kon

COMITÉ EDITORIAL

Editora en Jefe

Dra. Lilia Núñez Orozco

Coeditora

Dra. Reynalda Armida Beltrán Quintero

Ciencias Neurológicas

Coordinador:

Dr. Eli Skromne Eisenberg

Dr. Jaime Laventman

Dra. Irene Treviño Frenk

Dra. Karina María Vélez Jiménez

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

Ciencias Psiquiátricas

Coordinador:

Dr. Ángel Ruiz Chow

Dr. Edgar Daniel Crail Meléndez

Dra. Lorena Reyes

Dr. David Szydlo Kon

Dra. Patricia Gutiérrez Plascencia

Ciencias Psicológicas

Coordinador:

Dr. Ricardo Blanco Beledo

Dra. Ma. Isabel Barrera Villalpando

Dra. Patricia Robles Valenzuela

Dra. Janet Shein-Szydlo

Dr. Andrés Hernández Ortiz



www.medigraphic.com/neurologia

La revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría Vol. 51, Núm. 2, Período Abril-Junio 2023, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C. Dirección postal: Bosque de Duraznos 65-712, Col. Bosques de las Lomas Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11700, Ciudad de México. Tel. 55 5596-6406 Editora responsable: Dra. Lilia Núñez Orozco. E-mail: lilianguor@yahoo.com Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2011-101417502800-102. ISSN 0028-3851, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor de la Secretaría de Educación Pública. Certificado de Licitud de Título y contenido en trámite. Estos dos últimos los otorga la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Arte, diseño, composición tipográfica, prensa e impresión por Graphimedic, SA de CV, Coquimbo Núm. 936, Col. Lindavista, 07300. Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 55 8589-8527 al 32. E-mail: graphimedic@medigraphic.com. Este número se terminó de imprimir el 30 de junio de 2023 con un tiraje de 1500 ejemplares, más sobrantes para reposición. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A.C.



Guías diagnósticas y terapéuticas de esclerosis múltiple y NMOSD en el ISSSTE

Contenido

40 Presentación

Sección I: Diagnóstico de la esclerosis múltiple

Introducción

42 Diagnóstico de la esclerosis múltiple

Diagnosis of multiple sclerosis

Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez

Capítulo 1

43 Datos de sospecha de EM

Data on suspicion of MS

Dr. Josué Monroy Guerrero

Capítulo 2

44 Criterios de McDonald y MAGNIMS en esclerosis múltiple

McDonald and MAGNIMS criteria in multiple sclerosis

Dr. Raúl Antonio Castillo Lara

Capítulo 3

46 Bandas oligoclonales y otros estudios paraclínicos

Oligoclonal bands and other paraclinical studies

Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez

Capítulo 4

48 Diagnósticos diferenciales en esclerosis múltiple

Differential diagnoses in multiple sclerosis

Dra. Carolina León Jiménez

Capítulo 5

52 Clasificación de las formas de esclerosis múltiple

Classification of the forms of multiple sclerosis

Dr. Daniel Damián Dueñas

Sección II: Tratamiento de los brotes en esclerosis múltiple

Introducción

54 Tratamiento del brote en esclerosis múltiple

Treatment of multiple sclerosis flare in multiple sclerosis

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

Capítulo 1

Tratamiento con glucocorticoides

Glucocorticoid therapy

Dra. Cecilia María Acosta Murillo

Capítulo 2

Inmunoglobulinas y esclerosis múltiple

Immunoglobulins and multiple sclerosis

Dr. Héctor Colorado Ochoa,

Dra. Victoria Gitxell Tenorio González

Capítulo 3

Plasmaféresis en esclerosis múltiple

Plasmapheresis in multiple sclerosis

Dr. Gustavo González González

Sección III: Tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple

Introducción

62 Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple

Disease-modifying therapies in multiple sclerosis

Dr. Noel Isaías Plascencia-Álvarez

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

Capítulo 1

Interferones

Interferons

Dr. Federico Díaz Frausto

Capítulo 2

Acetato de glatiramero

Glatiramer acetate

Dr. Federico Díaz Frausto

Capítulo 3

Teriflunomida

Teriflunomide

Dr. Manuel Ceballos Godina

Capítulo 4

Dimetilfumarato

Dimethylfumarate

Dra. María Inmaculada Granados Aguilar

Capítulo 5

Natalizumab

Natalizumab

Dra. María Inmaculada Granados Aguilar



Capítulo 6	Capítulo 1
75 Fingolimod	Déficit motor y espasticidad
<i>Fingolimod</i>	<i>Motor deficits and spasticity</i>
Dr. Manuel Ceballos Godina	Dr. Pavel Loeza Magaña
Capítulo 7	Capítulo 2
77 Alemtuzumab	Fatiga, dolor, temblor
<i>Alemtuzumab</i>	<i>Fatigue, pain, tremor</i>
Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino	Dra. Mitzel del Carmen Pérez Careta
Capítulo 8	Capítulo 3
80 Ocrelizumab	Alteraciones psicológicas y cognitivas
<i>Ocrelizumab</i>	<i>Psychological and cognitive alterations</i>
Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino	Npsic. Gilberto Martínez Estrella
Capítulo 9	Capítulo 4
83 Cladribina	Disfunción vesical, sexual e intestinal
<i>Cladribine</i>	<i>Bladder, sexual and intestinal dysfunction</i>
Dr. Jair Ortiz Maldonado	Dr. Víctor Hugo Gómez Arias
Capítulo 10	Sección V: Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica
85 Ofatumumab	Introducción
<i>Ofatumumab</i>	Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
Dr. Jair Ortiz Maldonado	<i>Neuromyelitis optica spectrum disorder</i>
Capítulo 11	Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
87 Siponimod	Capítulo 1
<i>Siponimod</i>	Neuritis óptica en el espectro de neuromielitis óptica
Dr. Jair Ortiz Maldonado	<i>Neuromyelitis optica in the neuromyelitis optica spectrum disorder</i>
Capítulo 12	Dra. Eugenia Morelos Figaredo
89 Rituximab	Capítulo 2
<i>Rituximab</i>	Criterios diagnósticos NMOSD
Dr. Jair Ortiz Maldonado	<i>NMOSD diagnostic criteria</i>
Capítulo 13	Dra. Cynthia Cosaín Valles
91 Tratamientos en estudio para esclerosis múltiple	Capítulo 3
<i>Treatments under study for multiple sclerosis</i>	Diagnóstico diferencial del NMOSD
Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez	<i>Differential diagnosis of NMOSD</i>
Sección IV: Tratamiento sintomático en esclerosis múltiple	Dr. Gabriel Posadas Zúñiga
Introducción	Capítulo 4
92 Tratamiento sintomático	Tratamiento agudo de NMOSD
<i>Symptomatic treatment</i>	<i>Acute treatment of NMOSD</i>
Dr. Víctor Hugo Gómez Arias	Dra. Lucía Magaña Zamora



Introducción

Guías diagnósticas y terapéuticas de esclerosis múltiple y NMOSD en el ISSSTE

Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Multiple Sclerosis and NMOSD in ISSSTE

Dra. Lilia Núñez Orozco*

* Jefe del Servicio de Neurología, Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, Ciudad de México.

Citar como: Núñez OL. Guías diagnósticas y terapéuticas de esclerosis múltiple y NMOSD en el ISSSTE. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 40-41. <https://dx.doi.org/10.35366/113398>

Las enfermedades desmielinizantes incluyen la esclerosis múltiple (EM) y los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD), enfermedades relativamente poco frecuentes. La esclerosis múltiple es la principal, con una prevalencia estimada de 20 personas afectadas por cada 100,000 habitantes de acuerdo a la información proporcionada por la Federación Mundial de Esclerosis Múltiple.¹ En 1970 se publicó un artículo de Alter y Olivares,² que reportó una prevalencia de 1.6 casos por 100,000 habitantes a partir de población hospitalaria del CH 20 de Noviembre, cuando no se contaba con tomografía axial computarizada (TAC) ni con la imagen por resonancia magnética (IRM) y el diagnóstico era meramente clínico y por citoquímico del líquido cefalorraquídeo. Entonces, se consideró la enfermedad prácticamente inexistente en nuestro país; sin embargo, con el tiempo y la introducción de mejores recursos para comprobar el diagnóstico se ha observado que existe y necesita ser atendida apropiadamente.

La EM se define como una enfermedad inflamatoria, desmielinizante, autoinmune y degenerativa que afecta a personas principalmente entre 20 y 40 años, con más frecuencia a mujeres en una proporción de 2:1, con una predisposición genética (antígeno de histocompatibilidad HLA-DRB1*1501 que confiere un riesgo tres veces mayor de desarrollar la enfermedad). Si bien el diagnóstico es clínico, como en todas las enfermedades, requiere una

confirmación con estudios paraclínicos, básicamente la realización de IRM de encéfalo y médula espinal, descartar padecimientos que pueden tener cuadros clínicos o de imagen parecidos, y una vez que el diagnóstico tiene un alto grado de certeza, proceder a proporcionar tratamiento modificador de la enfermedad, además del sintomático.

Por siglos se careció de métodos de diagnóstico hasta la aparición de la IRM y otros; tampoco se disponía de terapia para la enfermedad y aunque no se ha encontrado todavía cómo curarla, desde 1993 se inició la era del tratamiento efectivo para modificar la historia natural de la EM, disponible poco después en nuestro país y más tarde en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), inicialmente en el CMN 20 de Noviembre, cuya experiencia se publicó poco después.³

Las metas de proporcionar el tratamiento adecuado son preservar la funcionalidad de la persona afectada por el mayor tiempo posible y lograr una mejor calidad de vida.

El costo de los procedimientos de diagnóstico y los tratamientos modificadores de enfermedad, además de los tratamientos sintomáticos, es muy alto, motivo por el que consideramos de suma utilidad revisar todos estos aspectos de la enfermedad para lograr el uso racional de los costosos recursos con los que cuenta nuestra institución, vertiendo dicha información en esta publicación. Los tratamientos

Correspondencia: Dra. Lilia Núñez Orozco
E-mail: lilianuor@yahoo.com



www.medigraphic.com/neurologia

son accesibles para todos los hospitales, pero requieren de la presentación de los casos en el Programa para la Estandarización de la Prescripción de Medicamentos de Alta Especialidad (PEPMAE) para incluir en el censo del Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM), cuyos titulares consideran que estas guías serán de utilidad, ya que facilitarán el estudio inicial de los pacientes y su presentación completa, con diagnóstico fundamentado (historia clínica de EM, estudios de imagen característicos, evolución), documentación de falla a tratamiento, si es el caso, o bien, cumplimiento de criterios de alto riesgo. De esta manera, las solicitudes de autorización de los tratamientos tendrán más posibilidades de ser aceptadas por los revisores y una vez autorizados los tratamientos, se considera que el seguimiento será también más apropiado.

El plan para la realización de estas guías fue conjuntar un grupo de neurólogos de distintos hospitales del ISSSTE para realizar una revisión de la literatura relevante relativa a los criterios de diagnóstico, el diagnóstico diferencial y el tratamiento en todos los aspectos de la enfermedad, proporcionando un compendio de la información disponible para nuestros lectores dentro de nuestra institución y de otras más, que les oriente para tomar mejores decisiones cuando se atiende a pacientes con EM. Igualmente incluimos la revisión de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, otro grupo de enfermedades desminelinizantes que requiere atención, también de alto costo.

Las guías de dividen en varias secciones, cada una con un coordinador, de la siguiente manera:

Coordinación General:
Dra. Lilia Núñez Orozco

- I. Diagnóstico de la esclerosis múltiple
Coordinador: Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez
- II. Tratamiento de los brotes en esclerosis múltiple
Coordinadora: Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
- III. Tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple
Coordinador: Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez
- IV. Tratamiento sintomático en esclerosis múltiple
Coordinador: Dr. Víctor Hugo Gómez Arias
- V. Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica
Coordinadora: Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

REFERENCIAS

1. The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, 3rd edition [September 2020] Available in: www.atlasofms.org
2. Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study. Arch Neurol. 1970; 23 (5): 451-459.
3. Porras M, Núñez L. Evaluación de los pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente en tratamiento con interferón beta 1-a de 12 millones de unidades. Rev Mex Neuroci. 2007; 8 (1): 8-17.



Sección I: introducción

Diagnóstico de la esclerosis múltiple

Diagnosis of multiple sclerosis

Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez*

* Neurólogo de adultos.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Aguilar JPA. Diagnóstico de la esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 42. <https://dx.doi.org/10.35366/113399>

La esclerosis múltiple es una enfermedad que afecta predominantemente la mielina del sistema nervioso central, tanto en la sustancia blanca subcortical como en la sustancia gris de los ganglios basales y en la corteza cerebral.

Debido a lo anterior, los síntomas y signos pueden ser diversos, por no decir cualquiera, de disfunción focal del sistema nervioso central. Sin embargo, el cuadro clínico tiene dos características comunes en la mayoría de los enfermos, las cuales confieren características clínicas y de imagen muy peculiares: la diseminación en tiempo y en espacio de las lesiones:

1. Presentación en brotes (diseminación en tiempo) de afección focal del sistema nervioso central, de más de 24 horas de duración, que suelen asociarse a signos de lesión focal en regiones cerebrales diferentes a las relacionadas con los síntomas actuales. Con el paso del tiempo se presentan nuevos brotes que se reconocen en su conjunto como diseminación en tiempo.
2. Acumulación de múltiples lesiones en diferentes regiones del sistema nervioso central (diseminación en espacio).

Por otro lado, es conveniente tener en mente que el primer brote de enfermedad suele afectar vías largas (sensitiva o motora) en proporción que va de 47 a 80% de los casos, alguno de los nervios ópticos en 18% de los pacientes, tallo cerebral entre 10 y 20%, cerebelo 10% y polirregional 11%.¹

Como ya dijimos, el curso de la evolución suele ser en brotes (recaídas); sin embargo, puede evolucionar a progresión secundaria sin brotes hasta en 20% de los casos en etapas avanzadas de la enfermedad, 10 o 20% de los enfermos de esclerosis múltiple muestran curso progresivo sin brotes desde el inicio de la enfermedad, variedad reconocida como primaria progresiva.

Ahora bien, con base en las características referidas arriba, algunos criterios clínicos y de imagen que son de gran utilidad para integrar el diagnóstico de esclerosis múltiple son los que presentamos en los siguientes apartados.

REFERENCIA

1. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. Neuroepidemiology. 2015; 44 (4) :199-214.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez
E-mail: paaguilar50@yahoo.com.mx





Sección I: capítulo 1

Datos de sospecha de EM

Data on suspicion of MS

Dr. Josué Monroy Guerrero*

* Neurólogo

Hospital Regional ISSSTE, Oaxaca

Citar como: Monroy GJ. Datos de sospecha de EM. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 43. <https://dx.doi.org/10.35366/113400>

¿Cuándo sospechar que una persona adulta mexicana cursa con esclerosis múltiple? ¿Qué formas de presentación hay?

Aun cuando la incidencia de esclerosis múltiple en México es rara, ya que ronda alrededor de 1/100,000 y con una prevalencia de 15 a 20/100,000, es más frecuente (60% de casos) en mujeres de entre 20 y 30 años de edad con neuritis óptica como inicio, con imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) en la resonancia magnética encefálica en nervios ópticos; si hay lesiones desmielinizantes, la mitad del diagnóstico está hecho. En México, mientras más personas de piel blanca haya en una población, más esclerosis múltiple habrá.

Pero hay situaciones que los médicos no neurólogos no consideran que pudiera ser una esclerosis múltiple, motivo de este apartado y que podemos resumir en lo siguiente:

1. En 85% de pacientes hay o hubo déficit neurológico transitorio de más de 24 horas de duración, con o sin recaída que se recupera dejando mínimos signos neurológicos o ninguno. Cuando existe el antecedente de uno o más episodios de déficit de afección focal de sistema nervioso central (SNC) su localización suele ser diferente al déficit actual. Por lo tanto, podemos decir que un padecimiento neurológico

crónico en personas jóvenes con evolución en brotes que afectan diferentes regiones del SNC nos debe hacer sospechar el diagnóstico. Sin embargo, hay síndromes que son altamente sugestivos de esclerosis múltiple: neuritis óptica (30%), síndrome cerebeloso (20%), oftalmoplejía internuclear, neuralgia trigeminal (1%), síndrome medular, mono, hemi, para, tetra o cuadriparestias (44%), así como trastornos de la sensibilidad de semejante distribución.

Quince por ciento de los pacientes ya cuenta con secuelas neurológicas multifocales. La imagen por resonancia magnética encefálica y de médula espinal cervicotorácica simple y con gadolinio (ambos estudios actualmente obligatorios) suele mostrar imágenes hipointensas en secuencia T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR que refuerzan o no después de la administración de gadolinio, localizadas en regiones periventriculares, yuxtagorticales, en tallo cerebral, cerebro y médula espinal, sin efecto de masa ni edema perilesional (criterios de Barkhof).

En conclusión, se debe sospechar el diagnóstico de esclerosis múltiple en las personas que tienen o han tenido síntomas de más de 24 horas de evolución sugestivos de una o más lesiones en regiones diferentes del sistema nervioso central, asociados a signos de afección focal en una o más regiones diferentes del sistema nervioso central.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Josué Monroy Guerrero
E-mail: lavamena@yahoo.com.mx





Sección I: capítulo 2

Criterios de McDonald y MAGNIMS en esclerosis múltiple

McDonald and MAGNIMS criteria in multiple sclerosis

Dr. Raúl Antonio Castillo Lara

Hospital General del ISSSTE, San Luis Potosí, S.L.P.

Citar como: Castillo LRA. Criterios de McDonald y MAGNIMS en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 44-45. <https://dx.doi.org/10.35366/113401>

El diagnóstico se basa en la semiología clínica y se apoya en estudios de neuroimagen y bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo.

Actualmente el consenso sobre los criterios de diagnóstico aplicables se resume en dos: criterios de **McDonald** (clínicos e imagenológicos) para el diagnóstico de la enfermedad y los criterios del grupo **MAGNIMS** que se basan en el tiempo y evolución de la respuesta terapéutica por medio de la imagen por resonancia magnética (IRM).

Criterios de McDonald: los criterios de McDonald, de 2017, consideran el número de brotes clínicos, el número de lesiones demostradas por medio de la imagen por resonancia magnética, por la diseminación en espacio y en tiempo y la presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo.

Los elementos de los criterios de McDonald se resumen así:

1. Clínico en forma de brotes agudos.
2. Estudios de imagen por resonancia magnética del sistema nervioso.
3. Determinación de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo.

CUADRO CLÍNICO

1. Si hay síntomas y/o signos de enfermedad desmielinizante, sin ninguna otra explicación para la enfermedad, se considera esclerosis múltiple definida.

2. Si existen datos clínicos y/o complementarios dudosos para el diagnóstico, se considera posible esclerosis múltiple.
3. Si hay coexistencia de otra patología del sistema nervioso que presente datos confluentes, el diagnóstico es probable o no es esclerosis múltiple (*Tabla 1*).

Limitaciones de los criterios de McDonald: los criterios de McDonald son aplicables en todas las formas de esclerosis múltiple, excepto en el síndrome radiológico aislado (RIS) donde sólo es posible utilizar los criterios de Barkhof-Tintoré.

Criterios de MAGNIMS: el grupo europeo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) nació en 2017 como consenso necesario para evaluar los cambios de neuroimagen que puede producir una terapia moduladora o inmunosupresora específica, y que permite establecer el grado comparativo de efectividad de cualquiera de estas modalidades de tratamiento.

Los criterios en su más reciente revisión (2021) incluyen lo siguiente:

1. Una imagen inicial.
2. Imágenes subsecuentes una vez iniciada una forma de tratamiento según la cronología establecida como sigue: imagen de resonancia magnética de control a los 3-6 meses, 12 y 24 meses y después cada año mientras se mantenga en la misma modalidad de tratamiento.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Raúl Antonio Castillo Lara
E-mail: mexfun469@yahoo.com



Tabla 1: Algoritmo de criterios diagnósticos McDonald 2017.

Nivel	Ataques clínicos	Lesiones por IRM	Datos adicionales
1	Dos o más ataques	Dos o más lesiones en IRM	No se requieren datos adicionales
2	Dos o más ataques	Una lesión en IRM e historia de ataque previo con lesión anatómica diferente	No se requieren datos adicionales
3	Dos o más ataques	Una lesión en IRM e historia de ataque previo con lesión anatómica diferente	Diseminación en espacio demostrada por clínica o por IRM
4	Un ataque clínico	Dos o más lesiones	Diseminación en tiempo por clínica o por IRM demostrada o bandas oligocionales (+)
5	Un ataque clínico	Una lesión	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por clínica o por IRM o bandas oligocionales (+)

IRM = imagen por resonancia magnética.

Modificado de: MEXTRIMS. Open Access.

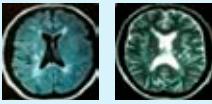
Resonancia magnética	Tiempo de realización	Uso de gadolinio
	Imagen inicial	Requerido
	3-6 meses posterior a inicio de tratamiento	Opcional
	12 meses posterior a inicio de tratamiento	Opcional
	24 meses posterior a inicio de tratamiento	Opcional
	Anualmente mientras este en tratamiento	Opcional

Figura 1: Criterios MAGNIMS 2021.

MAGNIMS modificado por el Dr. Raúl Castillo Lara, 2023.

3. El uso de material de contraste (Gadolinio) sólo se recomienda en la imagen de resonancia inicial, es opcional en las imágenes subsecuentes, principalmente en sospecha de actividad, lo cual podría confirmarla y podría representar falla terapéutica o de respuesta de la modalidad de tratamiento utilizada (*Figura 1*).

Limitaciones de los criterios MAGNIMS: los criterios MAGNIMS no contemplan a la parte clínica, por lo que desde su génesis sólo es útil para evaluar la respuesta

terapéutica en función de los cambios en la resonancia magnética y el tiempo de evolución.

CONCLUSIONES

En resumen, los criterios de McDonald son de utilidad en el diagnóstico de esclerosis múltiple mientras que los criterios del consenso MAGNIMS son de utilidad en la evaluación de la respuesta de la terapéutica, independientemente de la presencia de brotes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- GPC Interinstitucional, Consejo de Salubridad General, México. Tratamiento modificador de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple. SSA-417-10.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001; 50 (1): 121-127. doi: 10.1002/ana.1032.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17 (2): 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Barkhof F, Filippi M, Miller D, Scheltens P, Campi A, Polman C, et al. Comparison of MRI at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 1997; 120: 2059-2069.
- Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015; 11(10): 597-606. doi: 10.1038/nrneurol.2015.157.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021; 20(8): 653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. 2016; 15: 292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.



Sección I: capítulo 3

Bandas oligoclonales y otros estudios paraclínicos

Oligoclonal bands and other paraclinical studies

Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez*

* Neurólogo de adultos.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Aguilar JPA. Bandas oligoclonales y otros estudios paraclínicos. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 46-47. <https://dx.doi.org/10.35366/113402>

BANDAS OLIGOCLONALES

Se cree que las bandas oligoclonales (OCB) indican una activación inmunitaria crónica en el sistema nervioso central (SNC), se pueden encontrar en una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas.¹ No es una prueba específica de esclerosis múltiple (EM), su especificidad diagnóstica oscila entre 61 y 93% según el grupo de referencia.^{2,3} La electroforesis en gel de agarosa con enfoque isoeléctrico e inmunotransferencia o inmunofijación para IgG es el método más sensible en la actualidad.⁴ Son característica distintiva de los eventos inflamatorios en curso en el SNC. Además de la esclerosis múltiple se pueden encontrar en enfermedades neuroinflamatorias e infecciones virales, como: encefalitis infecciosa crónica; síndromes paraneoplásicos, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica, encefalomielitis aguda diseminada, enfermedad de Behcet y neuritis óptica. Indican la presencia de un número restringido de células B en el SNC, en particular, células plasmáticas, que secretan Ig en el LCR.⁵

En las personas con síndrome clínicamente aislado, son un predictor independiente del riesgo de un segundo ataque. Un síndrome clínico aislado típico, con criterios clínicos o de resonancia magnética para diseminación en espacio, sin una mejor explicación para la presentación clínica, la demostración de bandas oligoclonales en LCR en

ausencia de hallazgos atípicos en LCR permite diagnosticar esclerosis múltiple, incluso si los hallazgos de la resonancia magnética en la exploración inicial no cumplen con los criterios para diseminación en tiempo (DIT) y en ausencia de un segundo ataque o evidencia de una lesión nueva o activa en la resonancia magnética.²

Recientemente, se ha revelado que la presencia de OCB al inicio de la EM condujo a un mayor nivel de patología de la materia gris, un nivel más grave de discapacidad y deterioro cognitivo en comparación con la población con MS negativa para OCB durante un período de estudio de diez años.⁶

NEUROFILAMENTO DE CADENA LIGERA SÉRICO

Indica inflamación aguda demostrada por su correlación con lesiones que captan Gd. Es un biomarcador prometedor para el daño neuroaxonal en pacientes con EM temprana, ya que los niveles basales más altos de sNfL predijeron una futura atrofia cerebral en dos años. El volumen de las lesiones T2 aumenta ($r = 0.67$, $p < 0.0001$) y el volumen del parénquima cerebral disminuye más rápidamente en pacientes con un sNfL inicial más alto ($r = -0.623$, $p = 0.0004$). Las lesiones realizadas con Gd se correlacionan positivamente con los niveles de sNfL. El inicio del tratamiento modificador de la

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez
E-mail: paaguilar50@yahoo.com.mx



enfermedad conduce a una disminución significativa de los niveles de sNfL.⁷

REFERENCIAS

1. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019; 10: 726.
2. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 673-684.
3. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006; 180: 17-28.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162-173.
5. Pryce G, Baker D. Oligoclonal bands in multiple sclerosis; Functional significance and therapeutic implications. Does the specificity matter? *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 25: 131-137.
6. Farina G, Maggiozzi R, Pittieri M, Reynolds R, Rossi S, Gajofatto A, et al. Increased cortical lesion load and intrathecal inflammation is associated with oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: a combined CSF and MRI study. *J Neuroinflammation.* 2017; 14: 40.
7. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppe S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019; 25(5): 678-686.



Sección I: capítulo 4

Diagnósticos diferenciales en esclerosis múltiple

Differential diagnoses in multiple sclerosis

Dra. Carolina León Jiménez*

* Médico Neurólogo.

Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", ISSSTE Guadalajara, Jal.

Citar como: León JC. Diagnósticos diferenciales en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 48-51. <https://dx.doi.org/10.35366/113403>

Es indispensable establecer el diagnóstico de mayor certeza para iniciar la terapéutica indicada. En ocasiones esto es sencillo cuando después de realizar una adecuada historia clínica y una minuciosa exploración física neurológica se aplican los criterios clínicos y radiológicos (diseminación en tiempo y en espacio). Sin embargo, es indispensable descartar otras patologías que comparten las características clínicas o radiológicas de diseminación en tiempo y espacio con la esclerosis múltiple (EM),¹ por lo que prestar especial atención al cuadro clínico, características de la imagen por resonancia magnética y la presencia de signos y/o síntomas de alarma no característicos de EM obligan a hacer diagnóstico diferencial^{2,3} (*Tabla 1*).

Los cuatro grupos principales de diagnósticos diferenciales para EM son: 1) otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes idiopáticas; 2) enfermedades inflamatorias no desmielinizantes; 3) enfermedades infecciosas; y 4) alteraciones metabólicas.

OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS DESMIELINIZANTES

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM). La distinguen de EM la presencia de cuadro infeccioso o vacunación previo hasta en 80% de los pacientes. En el cuadro clínico predomina la encefalopatía, afecta predominantemente hombres, cursa con fiebre, cefalea, náusea, neuropatía craneal múltiple, meningismo y crisis convulsivas. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 50-80% de los pacien-

tes muestra pleocitosis linfocitaria (< 100 células/mm³), proteinorraquia moderada (< 100 mg/ml) e hipertensión intracranal leve, presencia de anticuerpos anti-MOG (44%), que se presentan sólo en 8% de los pacientes con CIS y en 2% de la forma recurrente-remitente de EM. Hasta en 30% de los casos puede haber bandas oligoclonales (BOC) en LCR.⁴

Enfermedad de Schilder. También conocida como esclerosis mielinoclástica difusa se diferencia por presencia de grandes lesiones supratentoriales con lesiones tumefactas que captan gadolinio,⁵ más frecuente en niños. Afecta el estado de alerta, cursa con rápida progresión radiológica.

Esclerosis concéntrica de Baló. Se puede diferenciar por el curso monofásico de rápida progresión, cefalea, alteraciones cognitivas, encefalopatía y crisis convulsivas. En los estudios de resonancia magnética se observan lesiones concéntricas hiper e hipointensas en T2.⁶

Variante de Marburg. Cursa con deterioro rostrocaudal hasta signos de descerebración y muerte. En la resonancia magnética las lesiones también progresan rápidamente supra, infratentorial y médula espinal.⁷

Neuromielitis óptica (NMO) y enfermedades del espectro de NMO (NMOSD). La sintomatología se limita a neuritis óptica y mielitis, con poca respuesta al uso de esteroides, que en ocasiones requiere de plasmaférésis. Radiológicamente, se observan lesiones medulares dorsales que afectan tres o más segmentos medulares, lesiones "silentes" supratentoriales (periependimarias, periventriculares), tallo cerebral, medular dorsal y periacueductales.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Carolina León Jiménez
E-mail: carocame06@yahoo.com.mx



La detección de Ac anti-acuaporina 4 en suero, apoya el diagnóstico de NMO.⁸

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS NO DESMIELINIZANTES

La característica que comparte este grupo de enfermedades es la presencia de síntomas extraneurológicos y neurológicos. En general predominan las anomalías extraneurológicas o sistémicas y en ocasiones coexisten las patologías. Reconocer las alteraciones sistémicas y de laboratorio es el reto para el diagnóstico diferencial.

Neuro-Behcet. Es vasculitis sistémica, con síntomas y signos extraneurológicos como aftas en cavidad oral, úlceras genitales, eritema nodoso, pseudofoliculitis, uveítis. La afección neurológica ocurre en menos de 9% de los pacientes y se divide en síndrome parenquimatoso y no parenquimatoso. El primero, de tallo, se caracteriza por presentación multifocal con oftalmoparesia, neuropatía craneal, disfunción cerebelosa o piramidal, encefalopatía, hemiparesia, crisis convulsivas, mielopatía, neuropatía óptica y cambios cognitivos. El segundo, no parenquimatoso, caracterizado por trombosis venosa, pseudotumor cerebri, disección intracraneal aneurismática y síndrome meníngeo. La imagen de RM muestra lesiones hiperintensas focales o multifocales en T2 y FLAIR, con edema

Tabla 1: Datos clave para diferenciar los síntomas de esclerosis múltiple.

Carácterística	No característica
Neuritis óptica	
• Pérdida unilateral de visión	• No dolor
• Dolor	• Exudados retinianos
• Defecto pupilas aferente	• Edema de papila
• Edema retrobulbar	• No recuperación al mes
• Pérdida visual no progresiva en dos semanas	• Pérdida visual bilateral
Síndrome de tallo	
• Oftalmoplejía internuclear	• Inicio hiperagudo
• Parálisis sexto nervio craneal	• Signos de territorio vascular
• Síntomas multifocales, p.e. hipoestesia facial y vértigo o hipoacusia	• Síndrome lateral bulbar
	• Fiebre
	• Meningismo
Mielitis	
• Evolución en horas o días	• Inicio agudo o curso insidioso y progresivo
• Mielitis incompleta	• Nivel sensitivo agudo
• Síntomas solo sensitivos	• Dolor radicular
• Signo de Lhermitte	• Arreflexia
• Remisión espontánea	• Sin remisión
• Síndrome Brown-Sequard	

Modificada de: Miller et al.³

perilesional y reforzamiento con gadolinio en mesencéfalo y diencéfalo, GB. Las lesiones periventriculares o subcorticales son poco frecuentes. Los esteroides son útiles en el tratamiento.^{9,10}

Lupus eritematoso sistémico. Sólo de 10 a 50% de los pacientes tienen síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones neuropsiquiátricas, demencia, meningitis aséptica, epilepsia.¹¹ Son frecuentes los síntomas sistémicos como artritis, rash malar, fotosensibilidad, serositis, enfermedad renal, alteraciones hematológicas, úlceras nasales, rash discoide. La presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolípido, anti-SSA, anticardiolipinas, anti-nRNP, antibeta2GPI, anticoagulante lúpico, anti-SSB. Nuevamente. Los episodios con focalización neurológica son la causa de la posible confusión de diagnóstico. La resonancia magnética muestra lesiones subcorticales similares a las de EM. Los estudios de laboratorio pueden ser confusos, ya que se pueden detectar bandas oligoclonales (BOC) en LCR. Y mayor aun, pueden coexistir ambas patologías.¹²

Síndrome de Sjogren. Afecta el SNC en 20-25% de los pacientes, como mielitis o neuritis óptica,¹³ la neuropatía es menos común. La confusión resulta por la presencia de síntomas focales en el 80%, así como por las imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR sugestivas de desmielinización en resonancia magnética (IRM). Los síntomas sistémicos que ayudan a la diferenciación son la disfunción exocrina que produce síndrome del ojo seco (queratoconjuntivitis sicca, xeroftalmia), boca seca (xerostomía), artritis, fenómeno de Raynaud, anomalías pulmonares, renales, hepáticas, gastrointestinales, endocrinas y vasculares. En los exámenes de laboratorio se identifican anticuerpos anti-SS-A (anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La). La prueba de Schirmer para el ojo seco, la prueba de Bengal para evaluar daño epitelial, la biopsia de glándula salival; la detección de auto-anticuerpos (anti-SS-A, anti-SS-B), aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), presencia de anticuerpos (ANA, anti-SSA, anti-SSB), son la clave para el diagnóstico diferencial oportuno.¹⁴

Síndromes paraneoplásicos. Clínicamente incluyen encefalomielitis paraneoplásica, encefalitis límbica y opsoclonus-mioclónus. Sin embargo, la degeneración cerebelosa paraneoplásica, mielitis paraneoplásica y retinopatías asociadas a melanoma sí pueden confundirse con EM. Los hallazgos en la RM pueden ser de gran utilidad.¹⁵ Se asocian a cáncer pulmonar de células pequeñas (35-50%), timoma (30-50%) y gammopathías monoclonales (5-15%). Ante la sospecha son de gran ayuda los estudios de laboratorio. La determinación de anticuerpos anti-Hu, anti-Yo, anti-CV/CRMP5, anti-Ri, anti-Ma1/Ma2, anti-Amifizin, presentes en esta patología y ausentes en la EM. La poca respuesta a la inmunoterapia también es de gran utilidad.¹⁶

Sarcoidosis. En 5 a 15% afecta tanto al SNC como periférico. Lo más frecuente son la neuropatía craneal (50-75%), especialmente la parálisis facial (25-50%) y los granulomas con efecto de masa a nivel intracraneal, que de acuerdo a la localización será la sintomatología (encefalopatía, crisis convulsivas, hidrocefalia, alteraciones neuropsiquiátricas), es raro que esto se presente en forma aguda, lo cual es de utilidad para diferenciarlo de un brote de EM que es agudo. Afortunadamente los cuadros agudos son raros (1%). Para descartar EM en laboratorio, es de utilidad la radiografía de tórax, niveles de enzima convertidora de angiotensina (ACE), niveles elevados de proteína C reactiva y calcio en orina.¹⁷

Granulomatosis de Wegener. Angeitis necrotizante sistémica caracterizada por síntomas pulmonares y renales. Cuando causa infartos cerebrales puede generar confusión. En laboratorio la elevación de VSG y la presencia de anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (c-ANA) son de gran utilidad.¹⁸

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Enfermedad de Lyme. Producida por la bacteria *Borrelia burgdorferi*, endémica en Norte América y Norte de Europa, evoluciona en tres etapas. Puede confundirse con EM en la segunda y tercera etapas. En la tercera etapa, después del sexto mes hay afección del SNC con paraparesia espástica.¹⁹ La RM es de gran utilidad al mostrar lesiones vasculíticas, difusas y no las áreas de desmielinización focal.²⁰

Mielitis asociada a HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus-1). Es endémica en India lo que la hace poco frecuente en nuestro país. Se presenta con paraparesia hiperrefléctica dolorosa con disfunción de esfínteres. Los estudios de IRM pueden mostrar ocasionalmente áreas de desmielinización y/o atrofia espinal. En el estudio de LCR no hay bandas oligoclonales (BOC) y, por otra parte, hay anticuerpos anti HTLV-1 en LCR y suero.²¹

Infección por VIH (Human Immunodeficiency Virus). La afección del SNC asociado al virus por VIH puede ser directa por patógenos (meningitis, encefalopatía, mielopatía, neuropatía periférica y craneal), e indirecta por infecciones oportunistas (toxoplasma, CMV, PML, etc.), neoplasias, enfermedad vascular, deficiencias nutricionales y metabólicas, así como toxicidad por drogas. Se afecta SNC y periférico. Cuando el diagnóstico de VIH ya se estableció es más fácil descartar la EM. En quienes inician con la enfermedad se puede confundir una mielitis transversa, y por la lentitud en la progresión habrá que descartar la forma secundaria y primariamente progresivas de EM más que la forma remitente recurrente. En la RM también se observan zonas de desmielinización.²²

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Causada por el virus JC (John Cunningham virus), es

una infección oportunista asociada a estados de inmunosupresión. Se caracteriza por la rápida progresión de encefalopatía, crisis convulsivas y afasia, con lesiones en IRM grandes, difusas, simétricas, hiperintensas en T2 y FLAIR, sin reforzamiento, que permiten diferenciarla de la EM.

Neurosífilis. El diagnóstico diferencial debe implementarse cuando hay neuropatía craneal, ataxia, alteraciones de la marcha y disfunción de esfínteres; alteraciones comunes en la EM. En la IRM las lesiones supratentoriales quísticas en sustancia blanca son frecuentes.²³ El estudio de LCR muestra pleocitosis linfocítica e hiperproteinorraquia, sin BOC, son de utilidad. La presencia de anticuerpos (VDRL, RPR, TPHA, FTA-ABS) séricos o en LCR neurosífilis son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Adrenoleucodistrofia (adrenoleucodistrofia asociada a X o enfermedad de Addison-Schilder). Esta enfermedad peroxisomal recesiva ligada a X clásicamente inicia en la infancia, produce mielopatía progresiva y grandes áreas de desmielinización periventricular en el SNC. Las anomalías en la prueba de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) y los niveles elevados de ácidos grasos de cadena larga presentes en más de 90% de los pacientes ayudan al diagnóstico diferencial.^{23,24}

Degeneración combinada subaguda. Producida por la deficiencia crónica de vitamina B12 con o sin anemia megaloblástica se caracteriza por afección de las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y desmielinización frontal. Clínicamente hay ataxia, paraparesia espástica, disfunción sexual y signo de Lhermitte. Como dato relevante útil en la diferenciación de EM, la neuropatía periférica es rara en esta última. En los exámenes de laboratorio el nivel bajo de vitamina B12, anemia megaloblástica, elevación de homocisteína sérica y la acidemia metilmalónica son de gran utilidad, así como las lesiones en columnas posteriores que refuerzan con gadolinio en la IRM.²⁵

De ayuda en la práctica clínica añadimos la *Tabla 1* que de acuerdo a la forma clínica de presentación de la EM podrá ser de gran utilidad.

REFERENCIAS

1. Omerhoca S, Akkas SY, Icen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. Noro Psikiyat Ars. 2018; 55(Suppl 1): S1-S9.
2. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2015; 28(3): 193-205.
3. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008; 14(9): 1157-74.
4. Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. Clin Immunol. 2011; 138: 247-254.

5. Bacigaluppi S, Polonara G, Zavanone ML, Campanella R, Branca V, Gaini SM, et al. Schilder's disease: non-invasive diagnosis?: a case report and review. *Neurol Sci.* 2009; 30: 421-430.
6. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler.* 2016; 22: 986-992. *Mult Scler.* 2016; 22: 986-992.
7. Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Act Neuropathol.* 2008; 115: 275-287.
8. De Seze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a new concept. *Rev Neurol (Paris).* 2016; 172: 256-262.
9. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain.* 1999; 122 (Pt 11): 2171-2182.
10. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behcet's syndrome: an MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 1015-1024.
11. Tani C, Palagini L, Moraes-Fontes MF, Carli L, Mauri M, Bombardieri S, et al. Neuropsychiatric questionnaires in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 59-64.
12. Cannerfelt B, White matter lesions and brain atrophy in systemic lupus erythematosus patients: correlation to cognitive dysfunction in a cohort of systemic lupus erythematosus patients using different definition models for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018; 27: 1140-1149.
13. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjögren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol.* 2014; 14: 14-22.
14. Moreira I, Teixeira F, Martins Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int.* 2015; 35: 289-294.
15. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007; 13: 261-271.
16. McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 381-400.
17. Hebel R, Dubaniewicz-Wybierska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol.* 2015; 262: 258-267.
18. Asakura K, Muto T. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Brain Nerve.* 2013; 65: 1311-1317.
19. Younger DS. Epidemiology of Lyme Neuroborreliosis. *Neurol Clin.* 2016; 34: 875-886.
20. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol.* 2017; 264: 1292-1297.
21. Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15012.
22. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med.* 2011; 19: 137-142.
23. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neurol.* 2014; 121: 1461-1472.
24. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie.* 2014; 98(100): 135-142.
25. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120: 915-926.



Sección I: capítulo 5

Clasificación de las formas de esclerosis múltiple

Classification of the forms of multiple sclerosis

Dr. Daniel Damián Dueñas*

* Neurólogo

Hospital Regional de Alta Especialidad "Centenario de la Revolución Mexicana" ISSSTE, Morelos.

Citar como: Damián DD. Clasificación de las formas de esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 52-53. <https://dx.doi.org/10.35366/113404>

La clasificación de esclerosis múltiple ha sido establecida por Lublin en 1996¹ y revisada en 2013. La revisión incluye; síndrome clínico aislado, síndrome radiológico aislado, EM remitente-recurrente, primaria progresiva y secundaria progresiva. Finalmente se agregó el criterio de actividad (es decir, aparición de nuevas lesiones en resonancia magnética o recaídas clínicas) como calificador y *progresión de la enfermedad*, esto permite clasificar a los pacientes a lo largo de dos ejes, que se pueden evaluar por separado. Los pacientes con esclerosis múltiple pueden dividirse en activos o no activos y progresivos o no progresivos² (*Figura 1*).

SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (SCA)

El SCA describe un primer evento clínico de por lo menos 24 horas de duración, muy sugestivo de enfermedad desmielinizante del sistema nervoso central (SNC), que aún no cumple el criterio de diseminación en tiempo ni en espacio para el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM).

El síndrome clínico aislado denota al primer síntoma neurológico en adultos jóvenes sugestivo de EM, en ausencia de fiebre, procesos infecciosos y encefalopatía. Puede afectar al nervio óptico, hemisferios cerebrales, tronco encefálico o médula espinal. La estratificación temprana del SCA es indispensable ya que con herramientas predictoras clínicas, radiológicas y biológicas, se puede establecer el riesgo de conversión a EM.

SÍNDROME RADIOLÓGICO AISLADO (SRA)

El SRA, término introducido por primera vez en 2009,³ no se considera un fenotipo distinto de EM,⁴ corresponde al hallazgo incidental por resonancia magnética (IRM) de imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR muy sugestivas de EM en ausencia de signos o síntomas clínicos.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE-REMITENTE (EMRR)

El tipo más común de EM, encontrado en 85% de los pacientes, caracterizado por períodos alternos de brote (disfunción neurológica focal) y remisiones (períodos de relativa estabilidad clínica, libres de nuevos síntomas neurológicos), con recuperación parcial o total y sin aparente progresión de la enfermedad. Durante las remisiones, es posible que todos los síntomas desaparezcan o que algunos síntomas continúen y se vuelvan permanentes. No hay progresión evidente de la enfermedad durante los períodos de remisión. Por otro lado, la esclerosis múltiple remitente recurrente puede ser **activa** (con recaídas clínicas o evidencia de reforzamiento de alguna(s) lesión(es) al administrar medio de contraste en imágenes de resonancia magnética durante un período específico) o **no activa** (sin síntomas ni signos de lesiones nuevas y sin lesiones que capten contraste en la IRM) (*Tabla 1*).

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Daniel Damián Dueñas
E-mail: dandam25@hotmail.com



ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA (EMSP)

Ocurre en hasta 40% de los pacientes en seguimiento por 20 años después del evento inicial. Se caracteriza por progresión gradual (acumulación de discapacidad) después de haber tenido curso recurrente-remitente. Adicionalmente, puede ser **activa** (con recaídas y/o evidencia de nueva actividad observada en imágenes de resonancia magnética durante un período específico) o **no activa**, sin recaídas clínicas ni evidencia de actividad en imágenes de resonancia magnética (*Figura 1*).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Aproximadamente 15% de las personas presentan esta forma clínica. Se caracteriza por empeoramiento progresivo de la disfunción neurológica (acumulación de discapacidad) desde el inicio de la enfermedad, sin recaídas ni remisiones iniciales. Adicionalmente puede ser **activa** (con una recaída ocasional o evidencia de nueva actividad observada en imágenes de resonancia magnética durante un período específico) o **no activa** (*Figura 1*).

Tabla 1: Descripciones del fenotipo de esclerosis múltiple de 2013: enfermedad remitente-recurrente.

Síndrome clínicamente aislado	No activo Activo*
Enfermedad recurrente-remitente	No activo Activo*

* Actividad = recaídas clínicas y/o resonancia magnética (lesiones de resonancia magnética realizadas con gadolinio; lesiones T2 nuevas/aumentadas).

Fuente: Lublin FD, et al.⁵



* Actividad = recaídas clínicas y/o resonancia magnética (lesiones de resonancia magnética realizadas con gadolinio; lesiones T2 nuevas/aumentadas)

† Progresión medida por evaluación clínica al menos una vez al año.

Fuente: Lublin FD, et al.⁵

Figura 1: Descripciones del fenotipo de esclerosis múltiple de 2013: enfermedad progresiva.

REFERENCIAS

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National multiple sclerosis society (USA) advisory committee on clinical trials of new agents in multiple sclerosis. Neurology. 1996; 46: 907-911.
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8: a028928.
3. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009; 72(9): 800-805.
4. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol. 2014; 72(Suppl. S1): 1-5.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014; 83: 278-286.



Sección II: introducción

Tratamiento del brote en esclerosis múltiple

Treatment of multiple sclerosis flare in multiple sclerosis

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Sánchez MCM. Tratamiento del brote en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 54-55. <https://dx.doi.org/10.35366/113405>

La definición original de brote fue hecha por Jean-Martin Charcot como un trastorno focal de la función que afecta los tractos de la sustancia blanca que dura más de 24 horas, no tiene una explicación alternativa y está precedida por más de 30 días de estabilidad clínica.¹ En la actualidad, los criterios para el brote (también llamado recaída o exacerbación) incluyen un mínimo de 24 a 48 horas de duración de los síntomas y cambios en la exploración en ausencia de fiebre o infección.² Los síntomas paroxísticos pueden ser considerados brotes si se repiten por lo menos 24 horas.³ También puede ser considerado un brote un síntoma o signo preexistente que presenta empeoramiento. Los brotes son producidos por una inflamación focal del sistema nervioso central (SNC) de curso agudo o subagudo que daña la mielina o los axones y afecta tanto la sustancia blanca como la sustancia gris.

Para considerar que dos brotes son diferentes debe haber pasado al menos un mes desde el inicio del primero y el inicio del segundo.³ La evolución típica del brote es un inicio agudo o subagudo con empeoramiento en horas o días hasta llegar a una fase de estabilización o meseta que dura días o semanas y posterior recuperación en semanas o meses. Esta recuperación puede ser total o parcial y puede aumentar la puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés).

Desde la perspectiva del paciente, una recaída de esclerosis múltiple (EM) se asocia con un aumento significativo de los costos económicos, así como disminución de

la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad funcional. Para la gran mayoría de los pacientes con EM, las recaídas son una de las mayores preocupaciones asociadas con la enfermedad.²

Los brotes deben diferenciarse de los pseudobrotes, que son exacerbaciones de síntomas previos y su inicio y resolución coinciden con una situación desencadenante.⁴ Se producen como consecuencia de bloqueos en la conducción axonal y no por nuevas lesiones focales en el SNC. Los principales desencadenantes son fiebre e infección. También pueden producirse por otros factores como el estrés y la exposición solar.⁴

Los síntomas de presentación pueden variar, por lo general son una combinación de alteraciones visuales, déficits motores y sensoriales, problemas de coordinación y equilibrio, y déficits cognitivos a los que en los últimos años se han considerado de mucha importancia, ya que pueden manifestarse sin un déficit neurológico de otro tipo y ocasionar una discapacidad importante.⁵

En los pacientes jóvenes y al inicio de la enfermedad es más frecuente la aparición de brotes sensitivos (46%), piramidales (22%), tronco encefálico (20%), afección cerebelosa (12%). Sin embargo, las alteraciones piramidales, cerebelosas y esfinterianas ocurren en pacientes de mayor edad, que rara vez presentan sintomatología visual o troncoencefálica. Las mujeres suelen tener síntomas sensitivos y visuales preferentemente, mientras que en los hombres predomina la afectación piramidal y troncocerebelosa.⁶

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
E-mail: clamar789@hotmail.com



La principal teoría que explica la producción del primer brote y de brotes recurrentes es la teoría de propagación de epítopo; según esta teoría, una única molécula similar a un epítopo de la mielina (mimetismo molecular) produciría la activación de un único clon de linfocitos T, frente a un único antígeno de la mielina, produciendo el primer brote. A medida que la enfermedad avanza, otros epítopos de la mielina, inicialmente ocultos, podrían producir la activación de otro clon diferente de linfocitos T.⁷ El por qué se produce esta activación de linfocitos T no se comprende completamente, aunque existen circunstancias que pueden favorecer la aparición de brotes:

1. Aumento de la temperatura por la interacción entre las neuronas termorreguladoras del hipotálamo y las citocinas.
2. Presencia de moléculas conocidas como superantígenos que pueden unirse a los receptores de los linfocitos T fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y activarlos.
3. Periodo postparto cuando se produce una alteración en el balance de las células proinflamatorias y antiinflamatorias, debido, entre otros factores, a la disminución de hormonas.

El reposo en cama era el único tratamiento de elección para la recaída de la EM a principios del siglo XX. La era del tratamiento farmacológico para un brote de EM comenzó con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) aprobada en 1978.⁸ El segundo medicamento, aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la recaída de la EM, es la metilprednisolona IV.⁹ La segunda línea de tratamiento se recomienda para pacientes que después de dos a tres semanas continúen con discapacidad visual persistente grave o déficits motores y del equilibrio graves. Lo que más se recomienda es la plasmaféresis, de cinco a 10 recambios plasmáticos cada 48 horas dependiendo la gravedad de los síntomas y la respuesta.¹⁰

Queda por definir el papel de la inmunoglobulina (IgIV) en el tratamiento de la recaída de la EM. Si bien existen muchas observaciones anecdóticas de los efectos beneficiosos de la IgIV en el tratamiento de las recaídas de la EM, la mayoría de los estudios clínicos publicados no brindan evidencia clara que respalde esto.¹¹

REFERENCIAS

1. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system, delivered at La Salpêtrière, Sigerson G, trans. Philadelphia, PA: Henry C. Lea; 1879.
2. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. Patient. 2012; 5 (1): 57-69. doi: 10.2165/11592160-00000000-00000.
3. Berkovich RR. Acute multiple sclerosis relapse. Continuum (Minneapolis). 2016; 22 (3): 799-814. doi: 10.1212/CON.0000000000000330.
4. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2013; 10 (1): 97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7.
5. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. Neurol Clin. 2011; 29 (2): 389-400. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.012.
6. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. Mult Scler. 2014; 20 (11): 1511-1522.
7. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2002; 2 (2): 85-95.
8. Miller H, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis. Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (A.C.T.H.). Lancet. 1961; 2 (7212): 1120-1122. doi: 10.1016/s0140-6736(61)91030-3.
9. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD006921.
10. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999; 46 (6): 878-886. doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q.
11. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M; TARIMS Study Group. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. Neurology. 2004; 63 (11): 2028-2033. doi: 10.1212/01.wnl.0000145798.61383.39.



Sección II: capítulo 1

Tratamiento con glucocorticoides

Glucocorticoid therapy

Dra. Cecilia María Acosta Murillo

Clinica de Neuropsiquiatría Tlatelolco. México.

Citar como: Acosta MCM. Tratamiento con glucocorticoides. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 56-57. <https://dx.doi.org/10.35366/113406>

Los glucocorticoides pueden promover la recuperación funcional a corto plazo en las recaídas agudas de la esclerosis múltiple (EM) y neuromielitis óptica (NMO) y se han recomendado como tratamiento de primera línea para las recaídas. El tratamiento con corticosteroides ha sido la piedra angular en el manejo de estos episodios. El uso de plasmaféresis (PF) debe ser considerado en aquellos casos raros en que el brote se presenta de forma atípica, fulminante y que no responden a tratamiento esteroideo convencional.¹⁻³

GLUCOCORTICOIDE

Al considerarse la EM y la NMO un ataque inflamatorio en el sistema nervioso central (SNC) que involucra el sistema inmunitario, se ha planteado la hipótesis de múltiples mecanismos de desregulación del sistema inmunitario, los ataques (recaídas), caracterizados por períodos de deterioro neurológico agudo en cualquiera de las diversas modalidades, se tratan comúnmente con metilprednisolona (MTP) vía intravenosa (IV) durante un período breve.⁴ La MTP es un glucocorticosteroide sintético; una modificación química de un glucocorticosteroide natural, la hidrocortisona, y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. La administración intravenosa conduce a altos niveles de MTP dentro del SNC.^{3,4} La MTP administrada por vía oral da como resultado una menor absorción debido a un efecto de primer paso; sin embargo, las dos formas

de administración se utilizan para tratar los brotes de la enfermedad. Los beneficios de la MTP se han demostrado clínicamente en el tratamiento de las recaídas, pero su mecanismo de acción es complejo, se especula que algunos de los beneficios se deben a la modulación del sistema inmunológico y a la restauración de la interrupción de la barrera hematoencefálica como lo sugieren los estudios de resonancia magnética realizados con gadolinio en serie.⁵ Existen varias formas para disminuir el ciclo inflamatorio: amortiguar la cascada de citocinas inflamatorias, inhibir la activación de las células T, disminuir la extravasación de las células inmunitarias en el SNC, facilitar la apoptosis de las células inmunitarias activadas e indirectamente disminuir los efectos citotóxicos de óxido nítrico y TNF- α .⁴

TRATAMIENTO DE BROTES EN EM

En la actualidad, se ha reportado como adecuada la megadosis de MTP de 1 g/día durante 3-5 días por vía intravenosa (IV), diluida en 250 mililitros de suero fisiológico, durante 1-3 horas, en pacientes con o sin tratamiento modificador de la enfermedad (TME), seguida o no de prednisona oral a dosis decreciente.^{2-4,6} Shuo y colaboradores publicaron un metaanálisis de ensayos controlados comparando MTP oral versus intravenosa, encontrando que no existía una diferencia significativa en la mejoría de la recaída en el día 28 entre MTP oral y la intravenosa, ambos tratamientos también mostraron ser igualmente seguros y bien tolerados,

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Cecilia María Acosta Murillo
E-mail:acosdana@yahoo.com.mx



utilizándose dosis bioequivalentes de MTP intravenosa (1,000 mg) y vía oral (1,250 mg).³ Sin embargo, y pese a la controversia, a la vista de estos estudios, no se puede afirmar que exista superioridad en la recuperación del brote entre la vía de administración IV sobre la oral con un régimen de dosis bioequivalente en pacientes. De manera que la elección de la ruta oral o IV vendría dictada por la conveniencia, el costo, la disponibilidad de recursos,^{3,4} la experiencia de cada unidad de EM y las circunstancias clínicas específicas de cada paciente; además, las comorbilidades relevantes, como disfagia marcada o dispepsia, también deberían ser consideradas por el médico a la hora de optar por una u otra vía.³

EMBARAZO Y BROTES DE EM

La esclerosis múltiple (EM) afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. En la actualidad, la capacidad para concebir y dar a luz a un niño sano de manera segura y exitosa padeciendo EM es cada vez más cercana.¹ Es bien conocido el efecto protector en la ocurrencia de brotes debido a cambios hormonales; no obstante, se han reportado aumentos de los brotes posterior a los primeros meses del parto.⁷ Estos cambios en la tasa de brotes en el postparto, aunque influyen en la discapacidad a corto y mediano plazo, no han demostrado que incidan en la discapacidad a largo plazo.^{7,8} Los brotes durante el embarazo deben tratarse con MTP intravenosa en caso de ser necesario y deberá tomarse en cuenta que los corticoides no están exentos de riesgo durante este periodo.⁸

CORTICOSTEROIDES EN EL PUEPERIO Y LA LACTANCIA

Existen varios escenarios en esta etapa: la tasa de recaídas postparto dentro de los seis meses posteriores al parto es aproximadamente de 20 a 30%. La Academia Estadounidense de Pediatría recomienda seis meses de lactancia materna exclusiva, seguidos de otros seis meses de lactancia materna complementada con fórmula para mejorar la salud infantil y materna.⁶ El efecto de la lactancia materna en la actividad de la enfermedad de la EM es controvertido y se han informado resultados contradictorios. De manera reciente, se ha publicado por Cavit Boz y su equipo un

estudio sobre la seguridad de la terapia con pulsos de metilprednisolona IV durante la lactancia en pacientes con esclerosis múltiple; la terapia con MTP IV en general se administró por 3-5 días, en donde demostraron que el nivel de transferencia de metilprednisolona a la leche materna es muy bajo. El RID (dosis infantil relativa) de metilprednisolona fue inferior al valor generalmente aceptado. Dado que el tratamiento con metilprednisolona es de corta duración, la exposición infantil sería muy baja si la madre decidiera amamantar una hora después de la infusión. Esperar de dos a cuatro horas después de la infusión limitará aún más la exposición del lactante. La terapia con metilprednisolona IV por lo general se administra durante tres o cinco días. La exposición infantil será muy baja para una madre lactando una hora después de la infusión. Las madres pueden preferir esperar de dos a cuatro horas si el médico o la madre desean limitar aún más la exposición del bebé.⁹

REFERENCIAS

1. Meca Lallana JE, Olascoaga Urtaza J. Tratamiento de los brotes y recaídas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Ediciones SEN; 2023. pp. 153-155.
2. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Mult Scler. 2016; 22 (10): 1337-1348.
3. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017; 12 (11): e0188644.
4. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Mult Scler. 2005; 11 (4): 425-432.
5. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 85.
6. Caster O, Edwards IR. Quantitative benefit-risk assessment of methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. BMC Neurol. 2015; 15: 206.
7. Zuluaga MI, Otero-Romero S, Rovira A, Perez-Hoyos S, Arrambide G, Negrotto L, et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. Neurology. 2019; 92 (13): e1507-e1516.
8. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. Curr Opin Neurol. 2021; 34 (3): 303-311.
9. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24 (9): 1205-1211.



Sección II: capítulo 2

Inmunoglobulinas y esclerosis múltiple

Immunoglobulins and multiple sclerosis

Dr. Héctor Colorado Ochoa, Dra. Victoria Gitxell Tenorio González

Hospital ISSSTE Veracruz. México.

Citar como: Colorado OH, Tenorio GVG. Inmunoglobulinas y esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 58-59. <https://dx.doi.org/10.35366/113407>

Diversos factores implicados en la aparición y progresión de esclerosis múltiple (EM) están asociados a una respuesta inmune mediada por daño celular dirigida contra antígenos de mielina del sistema nervioso central (SNC) presente en la fase inicial y en la fase secundaria progresiva de la EM. Debido a que la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ejerce efectos tanto antiinflamatorio como inmunomodulador se considera una opción terapéutica en pacientes con EM.¹

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

La IgIV presenta diferentes mecanismos de acción: 1) bloqueo de receptores Fc (RFc), que disminuye la habilidad celular fagocitaria y remoción plaquetaria; 2) inhibición de anticuerpos vs receptor; 3) inmunomodulación en células portadoras de RFc (linfocitos B y T, monocitos, microglía); 4) inhibición de síntesis de anticuerpos al unirse a células B y reducir anticuerpos antimielina (efecto regulatorio humoral); 5) bloqueo de células T a través de coagregación inhibitoria de receptor Fc-IIB (RFc-IIB) con el receptor de células T (TCR), inhibiendo la cascada de fosforilación inducida y la activación de linfocitos T; 6) inhibición de activación de linfocitos T por enlace a receptores RFc-γ-IIB en plexo coroides, granulaciones aracnoideas y microglía; 7) inhibición del transporte transcelular de IgG a través de la barrera hematoencefálica (BHE); 8) modificación de la fagocitosis celular dentro de lesiones activas de EM, incre-

mento en la regulación de RFc-γ de microglía y bloqueo de efectos citotóxicos e inflamatorios en sistema nervioso central (SNC), con beneficios terapéuticos de IgIV detectados por resonancia magnética (IRM); 9) interferencia con la identificación de antígenos de superficie celular, al inhibir estimulación de linfocitos T autorreactivos; 10) supresión de la proliferación de células T de antígeno específico con el incremento de apoptosis en células mononucleares periféricas CD95 positivas, mecanismo de apoptosis en la eliminación selectiva activada periféricamente de células T reactivas a mielina por parte de IgIV, para evitar nuevos ataques inmunitarios inflamatorios; 11) regulación de producción de citocinas; 12) regulación de secreción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucina 10 (IL-10) en anticuerpos anti-CD3; 13) regulación de la secreción de TNF-α de células T autorreactivas; 14) bloqueo de receptores de superficie de linfocitos T; 15) reducción de la adhesión celular a la BHE y la migración hacia el cerebro al regular en disminución la expresión de integrina de asociación de función leucocitaria (LFA-1) involucrada en la migración y coestimulación de células T; 16) afecta la adhesión celular al inhibir el reclutamiento leucocitario mediado por integrina A4, lo que evita que las células T autorreactivas entren a la BHE e induzcan daño de mielina; 17) neutralización de autoanticuerpos contra mielina y proteína básica de mielina (MBP) en líquido cefalorraquídeo (LCR); 18) promueve la remielinización en oligodendrocitos; y 19) intercepción de fragmentos

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Héctor Colorado Ochoa
E-mail: hector_neuro@yahoo.com



de complemento en la región Fc de IgIV para inhibir el depósito de complejos activados de mielina, previniendo daño al oligodendrocito y la mielina en pacientes con EM.¹

Los escasos estudios aleatorizados sobre IgIV dificultan el consenso sobre su uso terapéutico en EM de forma individual o asociada a otras terapias.¹

TERAPÉUTICA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INMUNOGLOBULINA

Un metaanálisis sobre la eficacia de IgIV en pacientes con EM concluye que comparado contra placebo existe una mejoría significativa con IgIV, y que los resultados de IgIV comparados contra plasmaférésis y contra corticosteroides son similares en mejoría clínica de pacientes con EM.^{1,2} Los autores de dichos metaanálisis consignan como limitaciones del reporte la naturaleza retrospectiva de los estudios analizados, con reporte de varias enfermedades simultáneamente, inclusión de población pediátrica y adulta, diferentes criterios de evaluación de mejoría y valores de tasa de momios demasiado grandes debidos a reportes con muy baja población reportada.¹ Cabe resaltar que la IgIV no ha sido aprobada como terapéutica en EM por entidades regulatorias de salud.¹

INMUNOGLOBULINA EN EMBARAZO Y POSTPARTO

Por razones éticas, los estudios retrospectivos y de metaanálisis son importantes para evaluar la terapia con IgIV en portadoras de EM en embarazo y postparto.³ Un metaanálisis de IgIV en embarazo y postparto divide hallazgos de estudios cualitativos con diferente tamaño poblacional,

dosis y semana gestacional de terapia, el seguimiento del tratamiento con IgIV como monoterapia tuvo un rango de dosis de 0.4 g/día por cinco días, hasta 20 g/día cada cuatro semanas, monoterapia con tres dosis de 400, 300 y 150 mg/kg/día, o asociado a acetato de glatirámero (régimen no especificado), y hallazgos de estudios de metodología cuantitativa de tratamiento de IgIV para prevención de recaídas por EM en embarazo, concluyendo que los análisis publicados no establecen ninguna ventaja en el uso de IgIV como terapéutica para prevenir recaídas de EM en embarazo y estado postparto.³

CONCLUSIÓN

Aunque la IgIV ejerce diversos mecanismos teóricos que pueden mediar los mecanismos regulatorios inmunológicos en pacientes con EM, se requiere determinar por medio de estudios clínicos controlados el papel de la IgIV en la terapéutica de las diversas presentaciones y escenarios clínicos de EM.

REFERENCIAS

1. Morales-Ruiz V, Juárez-Vaquera VH, Rosetti-Sciutto M, Sánchez-Muñoz F, Adalid-Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2022; 21 (3): 103019. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103019.
2. Achiron A, Miron S. Intravenous immunoglobulin and multiple sclerosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2005; 29 (3): 247-254. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:247.
3. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragozo YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. Arq Neuropsiquiatr. 2018; 76 (6): 361-366. doi: 10.1590/0004-282X20180041.



Sección II: capítulo 3

Plasmaféresis en esclerosis múltiple

Plasmapheresis in multiple sclerosis

Dr. Gustavo González González

Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE, Puebla. México.

Citar como: González GG. Plasmaféresis en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 60-61. <https://dx.doi.org/10.35366/113408>

La plasmaféresis es un tratamiento no farmacológico que elimina un gran volumen de plasma y es reemplazado con un componente, ya sea plasma fresco, congelado o albúmina al 5%.¹

La Academia Americana de Neurología (AAN) recomienda la plasmaféresis como complemento del tratamiento (nivel B), asimismo es recomendado por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) como grado 1B (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).^{2,3}

Aunque el mecanismo exacto de acción en la esclerosis múltiple (EM) sigue sin estar claro, los pacientes que se someten a la terapia pueden beneficiarse con la eliminación directa de autoanticuerpos, inmunocomplejos y citoquinas.⁴

El primer estudio centrado en el efecto de la plasmaféresis (TPE) en pacientes con EM fue realizado por Khatri y colaboradores en 1985. Los resultados mostraron mayor tasa de mejoría en pacientes que se sometieron a plasmaféresis en lugar de una plasmaféresis "simulada".⁵

En la actualidad, una variedad de estudios retrospectivos demuestra tasas de mejora entre 59 y 87.5%.⁶

Cabe señalar que las lesiones de EM con un patrón inmunohistopatológico tipo II predice la mejor respuesta a TPE. Directrices de las sociedades profesionales carecen de información detallada sobre cómo realizar plasmaféresis, la Sociedad Americana de Aféresis recomienda un total de cinco a siete procedimientos sobre un periodo de 10 a 14 días con intercambio de uno a 1.5 veces el volumen plasmático.²

La ASFA recomienda la plasmaféresis para el tratamiento de la recaída de la EM agresiva a la categoría II, lo que significa que es aceptada como terapia de segunda línea. La AAN recomienda la plasmaféresis como terapia adyuvante (nivel B).

Esto corrobora los resultados de diferentes estudios, donde se han reportado tasas de recuperación que van de 44.1 a 72.2%.

También encontramos que el EDSS logrado con el tratamiento de plasmaféresis parecía estable después de un año. Esto ha sido informado anteriormente en algunos estudios, pero no todos.

Varios estudios han destacado algunos predictores de buena respuesta después del tratamiento con plasmaféresis como sexo masculino, lesiones realizadas con gadolinio en resonancia magnética e inicio temprano de PLEX.

Se ha explorado el mecanismo de acción de la plasmaféresis en la EM. Algunos de los pacientes parecen responder rápidamente a plasmaféresis, mientras que otros no responden en absoluto. Para explicar esta dicotomía algunos autores proponen que la heterogeneidad de la inmunopatología de la EM entre los pacientes podría contribuir a las diferencias en la respuesta a la plasmaféresis.

Se sugiere que el mecanismo de acción de la plasmaféresis se basa en la eliminación de inmunoglobulinas, factores del complemento, citocinas y complejos inmunitarios, y probablemente no tanto en la eliminación de

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Gustavo González González
E-mail: gus_gless@hotmail.com



células T. De hecho, el éxito de la plasmaféresis en otros supuestos trastornos mediados por inmunidad humoral, como la neuromielitis óptica, respaldan esta suposición.

Dentro de los efectos adversos comunes descritos incluyen anemia e hipotensión sintomática. Se ha descrito trombocitopenia asociada a heparina en dos pacientes, bacteriemia por infección de la línea venosa central también en dos pacientes, trombosis venosa concomitante en un paciente y una erupción que se resolvió con éxito con corticosteroides orales.

Los resultados apoyan el uso de plasmaféresis en recaídas severas que no responden a los corticosteroides. El tratamiento fue efectivo y relativamente seguro para la mayoría de los pacientes.

La presencia de lesiones reforzadas con gadolinio en la resonancia magnética, especialmente aquellos con reforzamiento anular, es indicativo de buena respuesta según publicaciones anteriores, una de ellas incluye diferentes tipos de enfermedades desmielinizantes.^{2,7}

En conclusión, la plasmaféresis es una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de ataques agudos en esclerosis múltiple, con un efecto beneficioso a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

- Reys DS. Spectra Optia® apheresis system therapeutic plasma exchange (TPE): unlocking the potential of blood. literature Review.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019; 34 (3): 171-354.
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011; 76 (3): 294-300.
- Navarro-Martínez R, Cauli O. Therapeutic plasmapheresis with albumin replacement in alzheimer's disease and chronic progressive multiple sclerosis: a review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13 (2): 28. doi: 10.3390/ph13020028.
- Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffmann RG. Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology.* 1985; 35 (3): 312-319.
- Lipphardt M, Wallbach M, Kozolek MJ. Plasma exchange or immunoabsorption in demyelinating diseases: a meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1597.
- Blechinger S, Ehler J, Bsteh G, Winkelmann A, Leutmezer F, Meister S, et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021; 14: 1756286420975642.



Sección III: introducción

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple Disease-modifying therapies in multiple sclerosis

Dr. Noel Isaías Plascencia-Álvarez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Plascencia-Álvarez NI. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 62-66. <https://dx.doi.org/10.35366/113409>

Como hemos comentado desde el inicio de este documento, la esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente del sistema nervioso central,¹ en la que el daño neurológico es de origen inmunológico y degenerativo y precede al inicio de los síntomas clínicos.² El tratamiento modificador de esta enfermedad ha progresado rápidamente, ya que desde 1993 cuando se inició el uso del primer interferón beta, ya existen 18 medicamentos con diferentes mecanismos de acción aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicina.

Esta variedad de tratamientos ofrece alternativas para las personas con este padecimiento, pero puede dificultar la elección del mismo en la práctica clínica.³

Actualmente existen dos maneras de iniciar el tratamiento de la EM: el escalonado, que consiste en indicar un tratamiento de eficacia media y en caso de presentar falla de respuesta, cambiar por uno de eficacia alta. La segunda es iniciar desde un principio con uno de alta eficacia de acuerdo con los riesgos individuales del paciente, en la posibilidad de progresión de la enfermedad y en evaluar los riesgos de efectos secundarios contra la eficacia.

El elegir un tratamiento escalonado tiene la ventaja de disminuir el riesgo de efectos secundarios, pero tiene el inconveniente de que en caso de que no funcione, se incremente el número de lesiones y la discapacidad asociada.

El daño neurológico inicia en estadios muy tempranos de la enfermedad, antes de que se den las manifestaciones clínicas, aseveraciones que se basan en la detección de neurofilamentos años antes de iniciados los síntomas⁴ y en la presencia de atrofia cerebral en individuos con síndrome radiológico aislado⁵ y con síndrome clínico aislado.⁶ El tratamiento debe estar encaminado a evitar el daño inmunológico lo más tempranamente posible, para minimizar el daño al sistema nervioso central y a la identificación de factores de pronóstico que nos permita tomar una mejor decisión acerca del tratamiento con el cual iniciar; en este contexto debe considerarse que no se puede predecir con certeza cuál será el pronóstico y la respuesta al tratamiento al inicio de la enfermedad en cada paciente en particular.⁷ Existe al menos un estudio prospectivo, aleatorizado, que se encuentra en proceso con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento de alta eficacia vs el tratamiento escalonado,⁸ y cuyos resultados nos ayudarán a tomar mejores decisiones terapéuticas.

Actualmente, la decisión acerca de cómo iniciar el tratamiento se basa en tres puntos clave que a continuación se enumeran:

1. Establecer el diagnóstico y el pronóstico.
2. Dar el tratamiento con base en el riesgo/beneficio y las preferencias del paciente.
3. Evaluar tempranamente la respuesta al tratamiento y, si es necesario, cambiar de terapia.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez
E-mail: noelplascencia@yahoo.com.mx



Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran la forma primaria progresiva,⁹ el inicio en la edad adulta mediana,¹⁰ el sexo masculino,^{10,11} la raza no caucásica,^{9,12,13} baja concentración de 5-hidroxivitamina D,¹⁴ una alta carga de comorbilidades,¹⁵ tres o más recaídas en los primeros dos años de la enfermedad,¹⁶ alta carga lesional y la presencia de atrofia cerebral en las imágenes por resonancia magnética (IRM),¹⁷ presencia de bandas oligoclonales¹⁸ y de neurofilamentos de cadena ligera¹⁹ en el líquido cefalorraquídeo, así como el adelgazamiento de las fibras nerviosas retinianas medidas por tomografía de coherencia óptica (OCT) (*Tabla 1*).²⁰

La selección del tratamiento es influida por diversos factores, que incluyen los relacionados con el paciente y los relacionados al tratamiento (*Tabla 2*). El tomarlos en consideración es de suma importancia para decidir si se inicia una terapia escalonada o con un medicamento de alta eficacia.^{21,22}

El tratamiento debe ser lo más personalizado posible, tratando de cumplir con las necesidades del paciente, facilitar el cumplimiento y de esta manera lograr el objetivo de evitar el acúmulo de lesiones y de manifestaciones clínicas que conlleven a detrimento en la calidad de vida.

Recomendaciones generales del tratamiento:

1. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible.
2. En cuanto se compruebe el diagnóstico de esclerosis múltiple ya sea el tipo recurrente, primaria progresiva o secundaria progresiva.
3. Tras un primer evento clínico (CIS) con lesiones sugestivas de esclerosis múltiple en el estudio de IRM.

4. El tratamiento debe continuarse por tiempo indefinido.

Criterios para cambio de tratamiento:

1. La presencia de una sola recaída no justifica un cambio de tratamiento.
2. La presencia de una recaída que implique un aumento en EDSS, independientemente de si es completa o parcial la recuperación del paciente, puede justificar un cambio de tratamiento.
3. La presencia de actividad en la IRM como nuevas lesiones captantes con gadolinio, sin recaídas ni aumento del EDSS.
4. Actividad clínica o de resonancia magnética durante más de un año después del inicio del tratamiento, sin cambios en el EDSS, puede justificar un cambio de tratamiento (considerando siempre las lesiones de IRM o gravedad de las recaídas, independientemente de la recuperación total o parcial).
5. Progresión de la discapacidad (definida por los criterios de Lorscheider J y colaboradores en 2016, es decir, un cambio de ≥ 1.0 puntos cuando $EDSS \leq 5.5$ o un cambio de al menos 0.5 puntos si $EDSS \geq 6$), sin recaídas ni lesiones en RM, puede justificar un cambio de tratamiento.
6. Los problemas de seguridad (efectos adversos, toxicidad, anomalías en los exámenes de laboratorio) y la falta de tolerabilidad del medicamento pueden justificar un cambio de tratamiento.
7. El deseo de embarazo puede justificar un cambio de tratamiento.
8. La falta de un seguimiento adecuado justifica un cambio de tratamiento.

Tabla 1: Factores de mal pronóstico en la esclerosis múltiple.

Demográficos y ambientales	Clínicos	IRM	Otros
Inicio en la edad adulta mediana	Forma primaria progresiva	Alto número de lesiones en el T2	Presencia de bandas oligoclonales en el LCR
Sexo masculino	Alta frecuencia de recaídas	Alto volumen de las lesiones en el T2	Niveles altos de neurofilamentos de cadena ligera en sangre y LCR
Raza no caucásica	Intervalo corto entre la primera y segunda recaída	Lesiones que refuerzan con el gadolinio	Adelgazamiento de las fibras retinianas detectado por tomografía de coherencia óptica
Bajos niveles de vitamina D	Inicio en médula espinal, tallo cerebral y cerebelo	Presencia de lesiones infratentoriales	
Comorbilidades crónicas	EDSS elevado al momento del diagnóstico	Presencia de lesiones en la médula espinal	
	Inicio polisintomático	Atrofia de los hemisferios cerebrales	
	Déficit cognitivo temprano	Atrofia de la sustancia gris	

IRM = imagen por resonancia magnética. LCR = líquido cefalorraquídeo. EDSS = escala de discapacidad expandida.

Tabla 2: Factores que influyen la decisión del tratamiento.²¹

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con el tratamiento
Factores pronósticos	Eficacia
Comorbilidades	Seguridad
Embarazo	Costo
Preferencias sobre el tipo de tratamiento	Vía de administración
	Frecuencia de dosis
	Frecuencia del monitoreo

Tabla 3: Medicamentos de eficacia media disponibles en México.

Inyectables	Orales
Interferón beta 1a	Teriflunomida
Interferón beta 1b	Dimetilfumarato
Acetato de glatiramer	

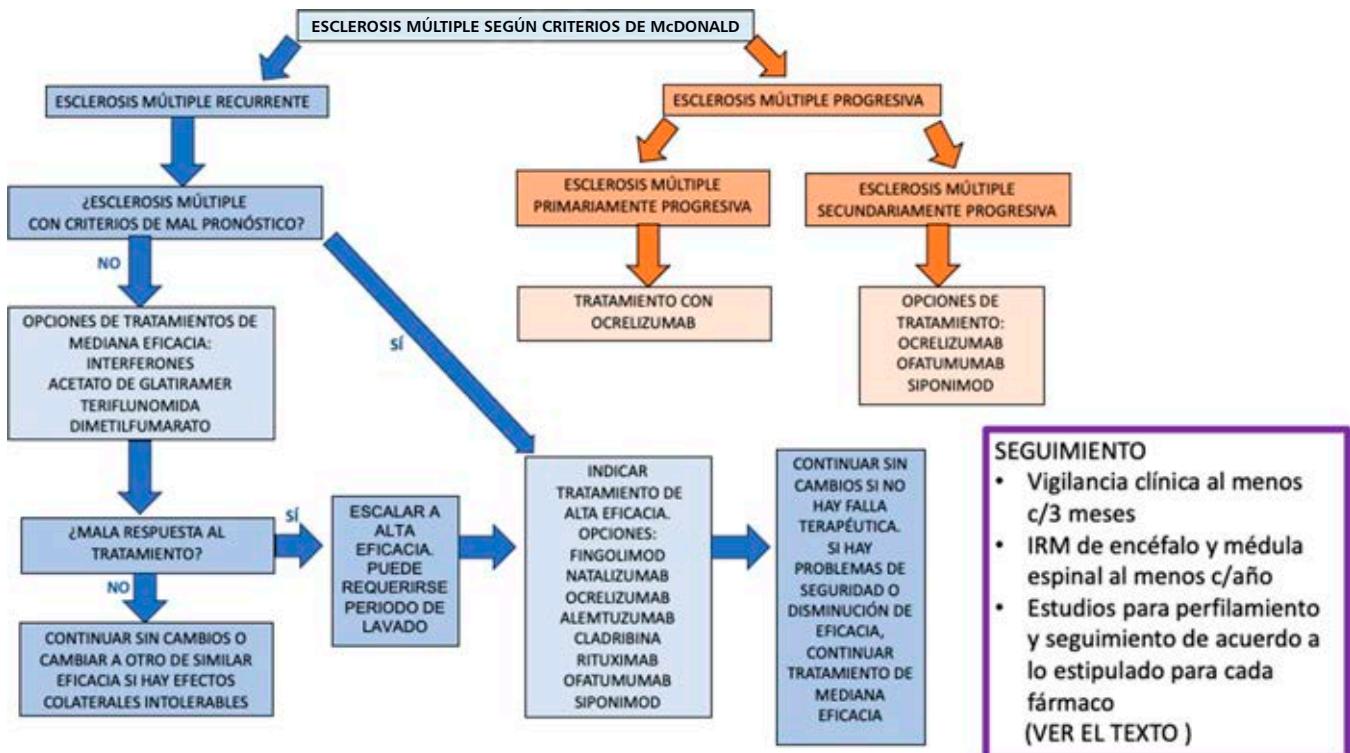


Figura 1: Algoritmo para el tratamiento modificador de enfermedad.

Los criterios de **falla a tratamiento** son los siguientes:²³

1. Más de una recaída en el primer año de tratamiento.
2. Brote severo con recuperación incompleta a los seis meses.
3. Evidencia de deterioro funcional.
4. Aumento del tiempo para caminata de 7.5 metros igual o superior a 100% a los seis meses del tratamiento.
5. Dos o más lesiones nuevas o en aumento, o con captación de gadolinio.
6. Aumento de la carga lesional en T2 y FLAIR.

Tratamiento escalonado. Si se opta por el tratamiento escalonado debe iniciarse con alguno de eficacia moderada (*Tabla 3*).

Recomendaciones sobre el uso de las terapias de alta efectividad:²¹

1. Si el paciente tiene anticuerpos positivos vs el virus JC no usar natalizumab.
2. Si el paciente tiene una enfermedad muy activa y se requiere de un tratamiento de inducción usar alemtuzumab o cladribina.
3. Si tiene una historia de baja adherencia al tratamiento usar natalizumab u ocrelizumab.
4. Si se requiere un tratamiento de muy alta eficacia usar natalizumab, ocrelizumab, alemtuzumab, ofatumumab o cladribina.
5. Si se prefiere un tratamiento oral usar fingolimod o cladribina.

6. Si se planea un embarazo usar alemtuzumab, cladribina o natalizumab.

Presentamos un algoritmo para tomar la decisión de cómo iniciar y continuar el tratamiento (*Figura 1*).

Con la finalidad de hacer la mejor elección y, si es necesario, cambiar de medicamento hacerlo correctamente, es muy útil conocer las características de los medicamentos, el tipo de compuesto, la presentación, la vía de administración, realizar vigilancia de riesgos y llevar a cabo una adecuada metodología de lavado si el tratamiento lo requiere, por lo que a continuación se presenta la revisión de las características de cada uno de los tratamientos, a consultar cuando se elige el tratamiento. Se presentan los siguientes medicamentos: interferones, acetato de glatiramero, mitoxantrona, fingolimod, teriflunomida, dimetilfumarato, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina, rituximab, ofatumumab y siponimod.

REFERENCIAS

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (11): 877-897.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378: 169-180.
3. Marziniak M, Ghorab K, Kozubski W, Pfleger C, Sousa L, Vernon K, et al. Variations in multiple sclerosis practice within Europe - is it time for a new treatment guideline? *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 8: 35-44.
4. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with pre-symptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 58-64.
5. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, Besada C, Cristiano E. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging*. 2015; 25 (1): 68-71.
6. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010; 74: 1868-1876.
7. Bovis F, Carmisciano L, Signori A, Pardini M, SteinermanJR, Li T, et al. Defining responders to therapies by a statistical modeling approach applied to randomized clinical trial data. *BMC Med*. 2019; 17: 113.
8. ClinicalTrials.gov. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for RRMS (DELIVER-MS). 2018. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03535298>
9. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology*. 2017; 88 (13): 1218-1225.
10. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993; 116 (Pt 1): 117-134.
11. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006; 63 (12): 1686-1691.
12. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63 (11): 2039-2045.
13. Ventura RE, Antezana AO, Bacon T, Kister I. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Mult Scler*. 2017; 23 (11): 1554-1557.
14. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (2): 193-203.
15. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Tremlett H, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology*. 2017; 89 (24): 2455-2461.
16. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133 (Pt 7): 1914-1929.
17. Tintore M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015; 138 (Pt 7): 1863-1874.
18. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, Stawiarz L, Spulber G, Wahlund LO, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol*. 2014; 274 (1-2): 149-154.
19. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson C, Bonnier G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with CSF levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016; 22 (12): 1550-1559.
20. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (6): 574-584.
21. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (5): 287-300.
22. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013; 40 (3): 307-323.
23. Gallo P, Van Wijmeersch B; ParadigMS Group. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *Eur J Neurol*. 2015; 22 Suppl 2: 14-21.

PERIODO DE LAVADO

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
CMN 20 de Noviembre

El cambio de tratamiento modificador de enfermedad (TME) entre los tratamientos de plataforma o de primera línea, puede hacerse de manera lateral. Cuando se hace un escalamiento a un tratamiento de mayor eficacia desde uno de plataforma, es posible hacerlo directamente.

En caso de que se esté utilizando un tratamiento de alta eficacia con efecto inmunológico mayor, pero se considera necesario un cambio a otro TME también de alta eficacia, es necesario revisar la condición general del paciente y esperar un tiempo denominado periodo de lavado, que es variable dependiendo tanto de la terapia modificadora de la enfermedad actual como de la futura, así como del motivo del cambio.^{1,2}

El objetivo del periodo de lavado es principalmente evitar una inmunosupresión severa y minimizar el riesgo de infección.¹

Durante este tiempo de espera se recomienda la aplicación de metilprednisolona 1-3 g mensual dependiendo de la severidad de la enfermedad.

Cuando los pacientes están recibiendo ocrelizumab, teriflunomida, cladribina, alemtuzumab, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab, es necesario esperar hasta que se alcance un recuento de linfocitos $\geq 1,000$, antes de iniciar otro tratamiento. El periodo de lavado debe ser de al menos 12 semanas para administrar cladribina, cuatro a seis meses para alemtuzumab y seis meses para ocrelizumab. Si el paciente presenta una linfopenia persistente tras la suspensión del tratamiento, el cambio a otro fármaco dependerá del balance riesgo/beneficio en cada paciente.

Para algunos pacientes con teriflunomida se recomienda un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina para alcanzar niveles por debajo de 0.02 mg/L antes de cambiar a otra terapia.

Para prevenir el riesgo de rebote en pacientes con fingolimod o natalizumab, se recomienda acortar el periodo de lavado a 4-8 semanas, aunque si el paciente con fingolimod tiene una linfopenia persistente, es necesario esperar hasta que alcance un recuento de linfocitos $\geq 1,000$. También se debe considerar la actividad inflamatoria previa al evaluar el riesgo de brote después de la interrupción de un tratamiento. En el caso de natalizumab (NTZ) se debe realizar una IRM antes de comenzar con otro fármaco para descartar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Cuando una paciente desea quedar embarazada, se debe considerar la posibilidad de brote al suspender el tratamiento, especialmente en casos con tasas de recaída anualizadas altas o actividad persistente en IRM. Si una paciente está tomando teriflunomida, una opción podría ser cambiar a una terapia puente con otro TME de alta actividad y respuesta rápida. En el caso de NTZ, puede ser recomendable mantener el tratamiento durante el primer o segundo trimestre.

REFERENCIAS

1. Gross RH, Corboy JR. Monitoring, switching, and stopping multiple sclerosis. disease-modifying therapies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019; 25 (3): 715-735.
2. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90 (17): 777-788.



Sección III: capítulo 1

Interferones Interferons

Dr. Federico Díaz Frausto

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mexicali.

Citar como: Díaz FF. Interferones. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 67. <https://dx.doi.org/10.35366/113410>

El interferón-beta 1a es una glucoproteína recombinante de 166 aminoácidos, mientras que el beta-interferón 1b es una proteína recombinante de 164 aminoácidos que tienen propiedades antivirales e inmunomoduladoras. Fueron aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la esclerosis múltiple en su forma recurrente-remitente a fin de reducir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Se sabe poco del mecanismo de acción en esta enfermedad.

En los años 90 los tratamientos inmunomoduladores aprobados incluyeron los interferones beta-1a de 12 millones, que fueron los utilizados primeramente en nuestro país, de aplicación subcutánea tres veces por semanas; posteriormente el interferón-beta 1a de seis millones o 30 µg de aplicación intramuscular una vez a la semana y el IFN-beta 1b de ocho millones de aplicación cada tercer día.

Estos productos lograban una reducción de las recurrencias de 33%, así como una reducción de las lesiones nuevas mostradas en la imagen por resonancia magnética (IRM) y un retraso en la atrofia encefálica.

Su mecanismo de acción actúa en la barrera hematoencefálica con la adhesión de los linfocitos T al endotelio (se une a la VLA-4 en los linfocitos T o inhibe la expresión de la MMP (metaloproteasa de la matriz) en los linfocitos T. Disminuyen la activación de los linfocitos T al interferir con las moléculas de HLA clase II y con los coestimuladores B7/CD28 y CD40L, además producen una desviación inmunitaria de Th2 sobre Th1 en el perfil de las citocinas.

Tienen efectos secundarios que incluyen síntomas pseudogripales (v. g. fiebre, escalofríos, mialgias), así como reacciones en el sitio de la inyección. Es conveniente vigilar las pruebas de función hepática, pues pueden producir una hepatitis tóxica y de la misma forma disfunción tiroidea.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Federico Díaz Frausto
E-mail: josefedericodiazfrausto@gmail.com





Sección III: capítulo 2

Acetato de glatiramero Glatiramer acetate

Dr. Federico Díaz Frausto

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mexicali.

Citar como: Díaz FF. Acetato de glatiramero. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 68-69. <https://dx.doi.org/10.35366/113411>

Es un polipéptido de secuencia aleatoria que consiste en cuatro aminoácidos alanina (A), lisina (K), glutamato (E) y tirosina (Y) con una longitud promedio de 40 a 100 aminoácidos, que se unen de manera eficaz con moléculas MHC de clase II DR, pero que no se unen *in vitro* con las moléculas MHC de clase II DQ o con las moléculas

MHC clase I. En estudios clínicos se administró acetato de glatiramero por vía subcutánea a pacientes con esclerosis múltiple en su forma recurrente con una disminución de casi 30%. *In vitro* la administración del producto induce una reacción cruzada con linfocitos T CD4 que sufren desviación inmunitaria para secretar citocinas Th2 y evitar

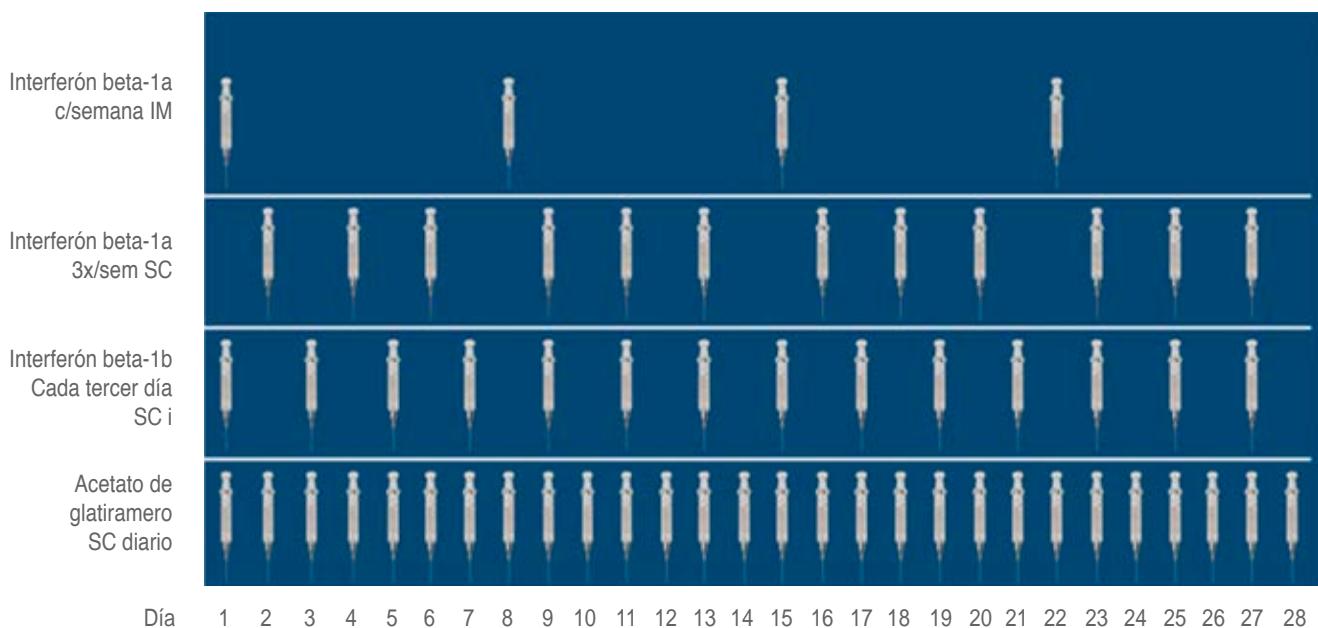


Figura 1: Frecuencia de aplicación de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) inyectables.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Federico Díaz Frausto
E-mail: josefedericodiazfrausto@gmail.com



la aparición de nuevas lesiones detectables por imágenes por resonancia magnética (IRM). Esto representa uno de los primeros usos exitosos de un fármaco para aminorar una enfermedad autoinmune al alterar la señalización a través de receptores de linfocitos "T".

Presentación de 20 mg en aplicación diaria subcutánea y 40 mg cada tercer día, en sitios en forma alterna, indicados en la forma recurrente de esclerosis múltiple (EM). Los resultados son similares a los interferones, con una disminución en el número y volumen de las lesiones que se hacen más evidentes con gadolinio.

Tiene efectos indeseables locales en el sitio de aplicación con enrojecimiento e inflamación, hasta necrosis del tejido subcutáneo. Igualmente puede producir una reacción sistémica con enrojecimiento facial, disnea, taquicardia, modalidades que pueden obligar a la suspensión del tratamiento. Aceptado para uso durante el embarazo.

Los inyectables eran los medicamentos únicos accesibles para el tratamiento de la esclerosis múltiple, con adherencia variable, pero sin duda de utilidad en su momento. Respecto a la frecuencia de aplicación presentamos la *Figura 1*.



Sección III: capítulo 3

Teriflunomida Teriflunomide

Dr. Manuel Ceballos Godina

Hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Colima.

Citar como: Ceballos GM. Teriflunomida. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 70-71. <https://dx.doi.org/10.35366/113412>

La teriflunomida es el metabolito primario de la leflunomida, un inhibidor de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa de la síntesis de pirimidina que altera la interacción de las células T con las células presentadoras de antígeno y tiene actividad antiproliferativa. Es la inhibición de la dihidroorotato sintetasa lo que provoca un efecto citostático sobre los linfocitos B y T en estado de proliferación. La teriflunomida es capaz de modificar el curso de la encefalomielitis autoinmune experimental.

Un ensayo clínico de fase II aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de nueve meses de duración, realizado en 179 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente o secundaria progresiva con dos dosis diferentes de teriflunomida (7 o 14 mg/día en una sola toma). Los resultados demostraron un descenso significativo del número acumulado de lesiones que realzaban con gadolinio en las resonancias practicadas, así como efectos estadísticamente significativos en cuanto a evolución de la discapacidad, aunque no se pudieran demostrar diferencias en los parámetros relacionados con la actividad clínica en forma de brotes.

En el estudio TOPIC (ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo y de grupos paralelos) se evaluó la eficacia y seguridad de la teriflunomida en pacientes con un primer evento clínico sugestivo de esclerosis múltiple (EM) (mostró que las dosis de 14 mg, como de 7 mg, tuvieron una reducción significativa del riesgo de recaída para determinar la conversión a EM clínicamente definida), gran eficacia contra placebo y una reducción importante de recaídas en imagen por resonancia magnética (IRM), además de

una reducción en el tamaño de las lesiones y en el número de lesiones en T1 captantes de gadolinio; con lo cual se concluye que es una terapia oral efectiva y bien tolerada.

El estudio TENERE, un ensayo clínico fase II con dos brazos de tratamiento (7 y 14 mg/día) más comparador activo (Rebif® 44 µg) frente a placebo, con un objetivo primario de fallo de tratamiento (por presencia de un brote, abandono de la terapia) no tuvo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de brotes anualizada entre la dosis alta de teriflunomida (14 mg/día) y Rebif® 44 µg.

El estudio TEMSO es un ensayo clínico fase III, dos brazos de tratamiento (teriflunomida en dosis de 7 y 14 mg/día) frente a placebo. El objetivo primario fue la tasa anualizada de brotes, favorable en ambos brazos de teriflunomida, con reducciones de 31.2% ($p < 0.001$) y de 31.5% ($p < 0.001$) para la dosis baja y alta, respectivamente, frente a placebo. El objetivo secundario relativo a discapacidad fue el porcentaje de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas al final del estudio; la dosis alta se mostró superior a placebo (reducción de 29.8%; $p = 0.03$), la dosis baja únicamente mostró una tendencia (reducción de 23.7%; $p = 0.08$). Los parámetros secundarios de eficacia en resonancia magnética también favorecieron a los brazos de tratamiento, con una reducción de 67.4% en la dosis alta ($p < 0.001$) y de 39.4% ($p = 0.03$) en la dosis baja respecto a placebo para el volumen lesional total en T2, y con una reducción de 80% en la dosis alta ($p < 0.001$) y de 57% en la dosis baja ($p < 0.001$) respecto a placebo para el número de lesiones captantes

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Manuel Ceballos Godina
E-mail: neuromielin@live.com.mx



de gadolinio; sin diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de atrofia.

Los resultados de seguridad del estudio TEMSO destacan que se produjeron 11 embarazos durante el estudio, 10 de los cuales terminaron en aborto (cuatro espontáneos y seis inducidos), mientras en un caso el embarazo llegó a término sin complicaciones ni malformaciones estructurales en el neonato; la toxicidad hepática, adelgazamiento y caída del cabello, diarrea, náusea fueron efectos que remitieron en poco tiempo; se reportaron incrementos en la presión arterial sistólica durante el estudio, superiores a placebo de unos 3 mmHg, el efecto adverso más frecuente fue la elevación de transaminasas.

Se trata de un fármaco oral modificador de la EM a una dosis de 14 mg, con un perfil de seguridad en un rango intermedio dentro de los inmunomoduladores de primera línea actualmente disponibles. Fue autorizado por la FDA para tratamiento de la EM variedad remitente-recurrente y en pacientes con un primer episodio clínico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J.* 2008; 15 (2): 62-68.
- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004; 350 (21): 2167-2179.
- O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006; 66 (6): 894-900.
- Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdje H, Wang D, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler.* 2012; 18 (9): 1278-1289.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1293-1303.
- Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (10): 977-986.



Sección III: capítulo 4

Dimetilfumarato

Dimethylfumarate

Dra. María Inmaculada Granados Aguilar

Clínica Indianilla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México.

Citar como: Granados AMI. Dimetilfumarato. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 72. <https://dx.doi.org/10.35366/113413>

Es una formulación oral que tiene un mecanismo de acción neuromodulador, induce apoptosis de las células T, produce un viraje hacia un fenotipo Th2 e impide la traslocación hacia el núcleo del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB.¹

Dos estudios han evaluado la eficacia, tolerancia y seguridad de dimetilfumarato: DEFINE lo ha estudiado frente a placebo y a través de CONFIRM se le agregó un brazo con acetato de glatiramero. Ambos durante dos años, ante lo cual se mostró disminución significativa de la tasa anual de recaídas, 44% con una dosis de 240 mg/12 h y 51% en el brazo de 240 mg/8 h, así como 29% con acetato de glatiramero. En lo que respecta a parámetros de resonancia magnética, hubo disminución de nuevas lesiones o del tamaño en T2, 71% con una dosis de 240/12 h, 73% con una dosis de 240 mg/8 h y 54% en el brazo acetato de glatiramero. Los efectos secundarios más frecuentes fueron *flushing* y dolor abdominal.

Para el dimetilfumarato se requiere del monitoreo de los niveles de leucocitos y los recuentos absolutos de linfocitos para evitar prospectivamente los riesgos de seguridad, incluida la LMP. El dimetilfumarato reduce significativamente el recuento de linfocitos y leucocitos en approxima-

damente 10% de los pacientes, además el medicamento debe ser descontinuado en recuentos < 500 μl. En el rango de persistencia de linfopenia de segundo grado (500-800/ μl) se recomienda una monitorización cercana, ya que se han producido casos de LMP con niveles de linfocitos en el rango de segundo grado. Basados en los procesos de inmunosenescencia, es probable que la edad del paciente sea un cofactor relevante en el desarrollo de la LMP. En general el riesgo de LMP asociado a dimetilfumarato es de aproximadamente 1:45,000.

Está indicado en pacientes con esclerosis múltiple recidivante de baja a moderada actividad inflamatoria con una dosis de 240 mg cada 12 horas por vía oral.

REFERENCIA

1. Havrdova E, Hutchinson M, Kurukulasuriya NC, Raghupathi K, Sweetser MT, Dawson KT, et al. Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97. Expert Opin Pharmacother. 2013; 14 (15): 2145-2156.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Federico Díaz Frausto
E-mail: josefedericodiazfrausto@gmail.com





Sección III: capítulo 5

Natalizumab

Natalizumab

Dra. María Inmaculada Granados Aguilar

Clínica Indianilla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México.

Citar como: Granados AMI. Natalizumab. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 73-74. <https://dx.doi.org/10.35366/113414>

En 2006, natalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para tratar la esclerosis múltiple recidivante (EMR). Es un antagonista de la alfa 4 beta 1 integrina en la superficie de los leucocitos, que impide la fijación al endotelio vascular (VCAM-1) e inhibe su migración al cerebro y médula espinal, al reducir la inflamación.¹

Redujo el riesgo de progresión sostenida de la discapacidad en 42% durante dos años, así como la tasa de recaída clínica a un año en 68% y, en lo referente a los parámetros de resonancia magnética, redujo en 83% la acumulación de nuevas lesiones hiperintensas ponderadas en T2 durante dos años en comparación con el placebo, además, hubo menor número de lesiones en 92% en la resonancia magnética con gadolinio (AFFIRM).²

Natalizumab añadido al interferón beta-1a fue significativamente más eficaz que el interferón beta-1a solo en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (SENTINEL).¹ Sin embargo, existe una limitante para su uso debido a la aparición, en más de 800 pacientes, de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) inducida por el poliomavirus humano 2 (HPyV2) o también conocido como John Cunningham virus (JCV), por lo que se requieren pruebas de seguridad regulares que impliquen determinar el título de anticuerpos contra HPyV2 sérico y resonancia magnética cerebral para detectar lesiones sospechosas desde el principio.

En cuanto a la estratificación del riesgo para LMP bajo tratamiento de natalizumab, los últimos años han proporcionado información esencial, por ejemplo, se puede aplicar una estratificación de acuerdo con los parámetros: 1) duración

de la terapia, 2) inmunosupresión previa y 3) presencia de anticuerpos anti-HPyV2 (JCV) y su cantidad (índice JCV). El riesgo de desarrollar LMP puede ir de < 1:10 a > 1:10,000.³

El riesgo de LMP aumenta en última instancia con la duración de la terapia, es decir, con cada infusión de natalizumab; por lo tanto, los pacientes en terapia con natalizumab deben ser monitoreados de cerca y de forma continua. Si están estables los pacientes con bajo riesgo de LMP (anticuerpos HPyV2 [JCV] negativos con título < 0.9) deben ser monitorizados para la seguridad de tratamiento y recibir exámenes regulares, al menos anuales, así como clínicos y paraclínicos, con la ayuda de imagen por resonancia magnética (IRM). Además, las comprobaciones del título de suero anticuerpos HPyV2 (JCV) deben realizarse cada seis meses. Los pacientes con HPyV2 (JCV) anticuerpos con un índice > 0.9 generalmente no deben ser tratados con natalizumab por más de 18 meses. Las excepciones son factibles si las terapias se monitorean estrechamente de forma clínica (cada tres meses) y a través de IRM (cada tres a seis meses) con un programa sistemático para detectar los síntomas de la LMP.⁴ La evaluación de la resonancia magnética requiere imágenes ponderadas por difusión (DWI, por sus siglas en inglés) y secuencias postcontraste.⁵

Bajo el tratamiento con natalizumab, el riesgo de seroconversión parece ser ligeramente mayor que en la población promedio y los pacientes con esclerosis múltiple en general (2-10%/año).⁴

La dosis de intervalo extendida se ha defendido recientemente como otra medida para mitigar el riesgo de

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Federico Díaz Frausto
E-mail: josefedericodiazfrausto@gmail.com



LMP, basada principalmente en los análisis del registro TOUCH. Este análisis retrospectivo encontró que la dosis de intervalo extendida durante un promedio de seis semanas resultó en un riesgo de LMP significativamente menor que la terapia durante el intervalo inicialmente aprobado de cuatro semanas. Los autores clasifican el resultado como evidencia de clase III, ya que se basan en un análisis de datos retrospectivo. Los datos de un estudio prospectivo que aborda la eficacia de un intervalo de dosificación de seis semanas frente a cuatro semanas (estudio de NOVA) sugieren el mantenimiento de la eficacia incluso con la dosis de intervalo extendida.⁶

Los datos de los estudios observacionales sugieren que el tratamiento de una terapia modificadora de la enfermedad de alta eficacia puede estar asociado con un menor riesgo de conversión a secundariamente progresiva en pacientes con actividad de la enfermedad.⁷

El natalizumab está indicado en pacientes con EMR altamente activa y con uso previo de tratamientos modificadores de la enfermedad o *naïve* a los mismos; por vía intravenosa, 300 mg cada cuatro o seis semanas según las características de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017; 88 (12): 1197-1205.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354 (9): 899-910.
3. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20 (8): 653-670.
4. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J*. 2008; 15 (1): 12-18.
5. Campbell N, Cohen J, Wiendl H, Foley J, Butzkueven H, Ryerson LZ, et al. Evaluating the efficacy and safety of 6 -week extended interval dosing of natalizumab via a prospective, controlled, randomized, open -label, rater-blinded phase 3b study. *Neurology*. 2019; 92: P3.2-095.
6. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (4): 307-316.
7. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Maurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCC): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 17562864211039648.



Sección III: capítulo 6

Fingolimod Fingolimod

Dr. Manuel Ceballos Godina

Hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Colima.

Citar como: Ceballos GM. Fingolimod. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 75-76. <https://dx.doi.org/10.35366/113415>

El fingolimod es un inmunomodulador oral análogo de la esfingosina-1-fosfato que actúa como agonista del receptor esfingosina-1-fosfato, inhibiendo la salida de células T de memoria alterando la migración linfocitaria y provocando un secuestro de los linfocitos en los nódulos linfáticos. Es lipofílico, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se fosforila dentro del sistema nervioso central. A través de la interacción con los receptores de esfingosina-1-fosfato en las células neurales, el fingolimod puede tener efectos neuroprotectores o reparadores. Fingolimod trató eficazmente la encefalomielitis autoinmune experimental en un modelo animal de esclerosis múltiple.

En el estudio FREEDOMS el fingolimod oral en comparación con el placebo tuvo una eficacia superior en el estudio de 24 meses. La tasa de recaída, la progresión de la discapacidad clínica y la evidencia de actividad de lesión inflamatoria y destrucción de tejido en IRM fueron significativamente menor con el uso de fingolimod. Las dos dosis (0.5 y 1.5 mg) de fingolimod tuvieron una eficacia similar y los eventos adversos pueden ser menos frecuentes con la dosis de 0.5 mg.

En un estudio de fase II de seis meses que involucró a pacientes con esclerosis múltiple recurrente, el fingolimod oral diario en una dosis de 5.0 o 1.25 mg redujo significativamente el número de lesiones realizadas con gadolinio observadas en imágenes por resonancia magnética (IRM) y la tasa de recaída, en comparación con el placebo. En un estudio de extensión, los beneficios clínicos y de IRM se mantuvieron hasta cinco años y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

En el estudio TRANSFORMS se mostró la eficacia superior del fingolimod oral con respecto a las tasas de recaída y los resultados de la resonancia magnética en comparación con el interferón beta-1a intramuscular. En el estudio TRANSFORMS EXTENSION se mostró mejoría en las medidas clínicas y en IRM posterior al cambio de interferón beta-1a a fingolimod sin aparición de eventos adversos. Los pacientes que recibieron fingolimod de manera continua tuvieron una menor tasa de recaídas y lesiones activas en IRM durante dos años en relación con los pacientes que recibieron inicialmente interferón beta-1a en el primer año y fingolimod durante el segundo año, asimismo demostró ser bien tolerado y una baja incidencia de efectos adversos durante el estudio.

Los efectos secundarios comunes del fingolimod incluyen las infecciones de las vías respiratorias inferiores, la reactivación del herpes latente sigue siendo un riesgo potencial (se produjeron dos infecciones mortales por herpes en TRANSFORMS con la dosis de 1.25 mg de fingolimod), los efectos cardiovasculares como bradicardias en las horas siguientes a la administración, incrementos de presión arterial tras dos meses de terapia y linfopenias; poco frecuente edema macular y la elevación de enzimas hepáticas fue el hallazgo más común.

Fingolimod en dosis de 0.5 mg una vez al día se asocia con una significante disminución de recaída y una disminución del riesgo de progresión de discapacidad en comparación con placebo. Fingolimod fue aprobado por la FDA como fármaco de primera línea y por la EMEA en

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Manuel Ceballos Godina
E-mail: neuromielin@live.com.mx



Europa como fármaco de segunda línea, en paciente con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Asimismo, la FDA aprobó el fármaco en niños con esclerosis múltiple.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 379 (11): 1017-1027.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 387-401.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (6): 545-556.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 402-415.
- Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (6): 520-529.

medigraphic

Literatura Biomédica

OPEN
ACCESS

Más de 77,000 artículos disponibles en versión completa



<https://www.medigraphic.com>



Facebook: MedigraphicOficial



Instagram: medigraphic.lb



Twitter: medigraphic_o





Bioquimed®

Líderes en Salud Mental combatiendo las Adicciones por **V** décadas.

¿Epidemia de la Depresión y la Ansiedad?

Hablar sólo de salud mental nos pone del lado incorrecto de la pregunta y corre el riesgo de convertirla en una cuestión exclusivamente interna e individual, como si fuera posible separarla de sus determinantes del entorno.



Nuestras líneas de acción

Neuropsiquiatría

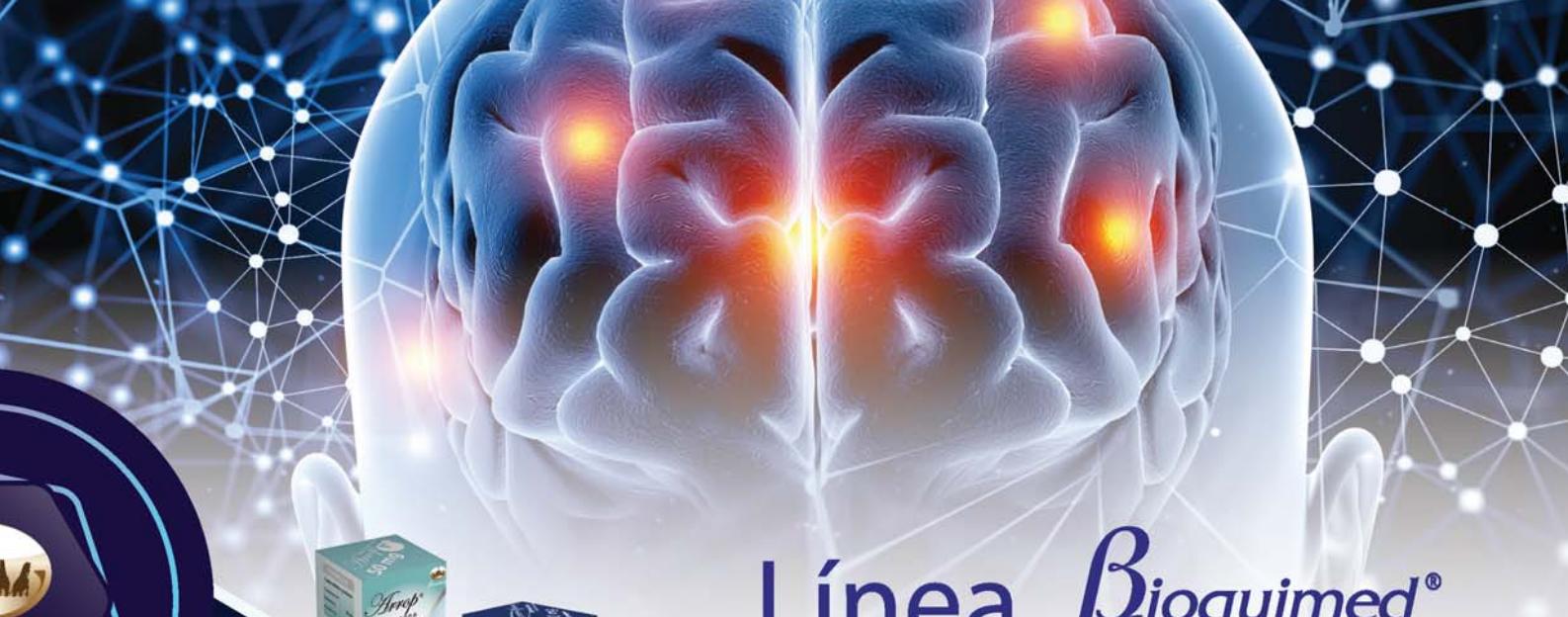
**Medicina
Familiar**

Psicogeriatría

**Patología
Dual**

BIOQUIMED se mantiene a la vanguardia de las iniciativas mundiales comprometidas con el respeto de la dignidad, la calidad de vida de las personas, dentro de un ambiente sano y en el contexto de la atención primaria.





Línea Bioquimed® SNC

Naltrexona
Arrop®



Anfebutamona
Bupropión
Butrewi® SBK



Abreak®
Mirtazapina

Cediav-In
Memantina

LAMDRA
Lamotrigina
SBK®

Ocampina®
Paroxetina

Oxcarbazepina
MHIDE



Producto
Nuevo

300 mg • 600 mg
con 20 y 40 tabletas

odven
SBK®
Venlafaxina

Escanea y
descubre
¡Nuestros



PRODUCTOS



55 67 21 77 03
ext.115 y 135

www.bioquimed.com.mx

La Revista

**NEUROLOGÍA
NEUROCIRUGÍA Y
PSIQUIATRÍA**

Es una publicación que se encuentra indizada en:

Medigraphic, literatura biomédica

<http://www.medigraphic.org.mx>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx/>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://periodica.unam.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>

Memorial University of Newfoundland, Canada

http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1



Sección III: capítulo 7

Alemtuzumab

Alemtuzumab

Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino*

* Neuróloga

Hospital General del ISSSTE Villahermosa, Tabasco.

Citar como: Cerino PVM. Alemtuzumab. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 77-79. <https://dx.doi.org/10.35366/113416>

GRUPO FARMACOLÓGICO

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado recombinante anti-CD52. CD52 es un antígeno de superficie celular que es altamente expresado por linfocitos T y B, los principales mediadores de inflamación en la esclerosis múltiple. Este antígeno es expresado en menor proporción en células NK (*natural killer*), monocitos y macrófagos, con poca a nula expresión en neutrófilos, células plasmáticas y células madre de la médula ósea.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

Promueve la inmunomodulación a través de la depleción y subseciente repoblación de células B y T. Se une de forma selectiva a CD52, presumiblemente a través de citólisis mediada por células dependientes de anticuerpos, citólisis dependiente de complemento e inducción a la apoptosis.² Se asocia a reconstitución diferencial de subtipos de células T, remodela las células inmunes innatas y favorece el balance de las citosinas inflamatorias que en conjunto pueden contribuir a su eficacia de larga duración.^{3,4}

DOSIS

Alemtuzumab se administra de forma intravenosa 12 mg una vez al día durante cinco días consecutivos (total de 60 mg), seguido a los 12 meses por 12 mg diarios por tres

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esclerosis múltiple (EM) recurrentemente remitente, en caso de falla a dos o más TME (terapias modificadoras de la enfermedad),⁵ o enfermedad altamente activa.

Además de ser usado para EM, es utilizado también como terapia para anemia aplásica, otros trastornos mieloproliferativos, enfermedad injerto contra huésped, entre otros.

ENSAYOS QUE AVALAN

Alemtuzumab, bajo el nombre comercial Lemtrada, fue aprobado en noviembre de 2014 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y en enero de 2014 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente; sustentado por los ensayos CAMM-SS223 fase II, el CARE-MS1 fase III que comparó alemtuzumab vs placebo, y el ensayo CARE-MS2 también fase III, que usó la misma dosis y esquema de administración.^{6,7}

días consecutivos (total 36 mg). Tratamiento subsecuente de 12 mg por tres días consecutivos (total de 36 mg) puede ser administrado si se considera necesario; los cursos de tratamiento deben ser administrados no antes de 12 meses después de la última dosis del ciclo previo.⁸

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino
E-mail: vickycerino@gmail.com



ADMINISTRACIÓN

Se recomienda premedicación con corticoesteroides (metilprednisolona 1 g o equivalente) inmediatamente antes de alemtuzumab por los primeros tres días de cada curso de tratamiento. Antihistamínicos o antipiréticos deben considerarse también. La infusión de alemtuzumab debe ser administrada en no menos de cuatro horas.⁹

Se recomienda profilaxis antiviral (para infección por herpes) con aciclovir de 200 mg cada 12 horas, comenzando en el primer día de tratamiento y continuando por al menos uno a dos meses después de completar el ciclo de alemtuzumab o hasta que la cuenta de CD4+ sea mayor o igual a 200 células.^{10,11}

En poblaciones o países con alto riesgo de tuberculosis o endémicos se debe realizar búsqueda de tuberculosis latente e infección por hepatitis, varicela y herpes zóster previo a iniciar alemtuzumab. En caso de que la prueba de cribado sea positiva para infección latente deberá consultarse con infectología y otros especialistas según el caso (hepatólogo) para tratamiento previo inicio de la terapia.

El tratamiento debe ser supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la EM. Adicionalmente, dado el riesgo incrementado de eventos adversos autoinmunes durante el tratamiento con alemtuzumab, se recomienda proveer tratamiento específico para la o las condiciones autoinmunes identificadas previo al inicio de la TME.¹⁰

Se recomienda que luego de la infusión (al menos un mes o hasta la reconstitución inmune) el paciente lleve una dieta libre de no pasterizados, productos crudos o carne poco cocinada.¹¹

EFICACIA Y RESULTADOS

Alemtuzumab se considera una terapia de alta eficacia, en los análisis de subgrupos de los ensayos pivotales fase III demostró reducción en recaídas y actividad en resonancia magnética en las personas con enfermedad altamente activa. Comparado con interferón β, el tratamiento con esta terapia resultó en mejores resultados para el subgrupo de EM altamente activa: disminución significativa de la tasa anualizada de brotes y reducción en empeoramiento de la discapacidad a seis meses de tratamiento.⁸

De forma adicional, en análisis recientes se demostró que alemtuzumab tuvo mayor eficacia a los 36 meses vs interferón β1-a en cada uno de los sistemas evaluados por la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), con mayor efecto observado en sistema sensorial, piramidal y cerebeloso, que se piensa son los que llevan al empeoramiento confirmado de la discapacidad.⁸

En el seguimiento a 12 años de los pacientes estudiados en el CAMMS223 se demostró la eficacia sostenida de alemtuzumab; 73% de la población estudiada no recibió más

de tres ciclos del fármaco,¹² sin otras alertas de seguridad.

En el análisis *post hoc* del estudio TOPAZ con seguimiento a nueve años de la primera aplicación del medicamento en la población de los ensayos CARE-MS I y II que cumplía criterios de enfermedad altamente activa, se demostró el beneficio, incluso para los pacientes con alta tasa de recaídas clínicas sin alta actividad radiológica.¹³

Existen diferentes estrategias de tratamiento para el uso de las TME: el escalamiento y el inicio temprano de terapias de alta eficacia (ya sea de inducción o como tratamiento continuo).^{14,15} Alemtuzumab se considera una terapia pulsada, de inducción, que puede usarse en ambos escenarios, previo análisis de riesgo-beneficio en cada paciente y de acuerdo con la actividad de la enfermedad y riesgo de acumulación de discapacidad.

EFEKTOS ADVERSOS

Los más comunes son relacionados con la infusión, en menos de 3% de los pacientes se presentan reacciones inmunes adversas (por ejemplo, hipersensibilidad o anafilaxia), por lo que debe tenerse el equipo requerido para el manejo de este potencial efecto.

Para minimizar y reducir la severidad de las reacciones se recomienda profilaxis con antihistamínicos no sedantes (loratadina o cinarizina) o antagonistas del receptor H2 (ranitidina o famotidina) y antipiréticos previo a cada infusión de alemtuzumab.^{5,9}

Otros efectos adversos comunes relacionados a infusión son el aumento de la frecuencia cardiaca y la reducción de la presión arterial, por lo que deben monitorizarse previo, durante y dos horas después del término de cada infusión. La mayoría de estos efectos pueden manejarse con intervención médica (farmacológica) o reduciendo la velocidad de infusión, incluso interrumpirla si lo ameritara.

Durante la infusión se presentan los siguientes efectos comúnmente: prurito en 14%, sarpullido en 53% y urticaria en 16%, puede presentarse diarrea hasta en 12% y náuseas en 21%, reacción a la infusión (hipersensibilidad) en 92%, desarrollo de anticuerpos (neutralizantes 5-94%, antialemtuzumab 29-83%, sin efecto significativo en la eficacia del medicamento), cefalea en 52%, insomnio y fatiga en 16%, artralgias en 12% y dolor de espalda también en 12%.

Puede presentarse enfermedad tiroidea asociada en 13-37%, por lo que se recomienda tamizaje con perfil tiroideo y vigilancia subsecuente.

Las infecciones se presentan hasta en 71% de los casos, pueden ser respiratorias, urinarias, genitales, pero serias en sólo 3%.

En menos de 1% de los casos se ha visto asociación con desarrollo de melanoma maligno, vitíligo, neoplasias malignas de tiroides, desórdenes de la coagulación, anemia

hemolítica, pancitopenia, meningitis por herpes, ideación suicida, enfermedades del tejido conectivo, cambios en el pigmento retiniano, enfermedad antimembrana basal glomerular, infección por varicela zóster.^{5,8}

Se recomienda de forma mensual monitorización de función de médula ósea (biometría hemática) y función renal, perfil tiroideo cada tres meses, hasta 48 meses después de la última dosis de tratamiento.¹⁶

CONSIDERACIONES EN REPRODUCCIÓN, EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Se debe descartar el embarazo previo al inicio de la TME con alemtuzumab. Se recomienda en mujeres en edad fértil anticonceptivos efectivos durante el tratamiento por al menos cuatro meses después de la última dosis administrada.

En general, las TME en EM son suspendidas previo a embarazo planeado excepto en casos de alto riesgo de reactivación de la enfermedad.^{5,9} Retrasar el embarazo se recomienda en pacientes con alta actividad de la enfermedad persistente; sin embargo, alemtuzumab se considera actualmente una opción para estas pacientes, siempre que pasen los cuatro meses después de la última infusión. En estos casos especiales, se recomiendan pruebas de función tiroidea previo a la concepción y estado eutiroideo al momento del embarazo.

Al ser un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG) se espera que cruce la placenta, aunque el grado de exposición depende de múltiples factores. Esta terapia puede resultar en la formación de autoanticuerpos, que también pueden atravesar la placenta y potencialmente producir enfermedades neonatales inmunomediadas. En un estudio que analizó los reportes de seguridad de los ensayos clínicos se encontró un caso de infección congénita por citomegalovirus, un aborto espontáneo, un aborto electivo por embarazo extrauterino y cinco nacidos vivos sin anomalías congénitas.¹⁷

Respecto a la lactancia, se desconoce si alemtuzumab está presente en la leche materna, se sabe que otras IgG sí lo están, por lo que debe evaluarse riesgo-beneficio en cada caso, así como la posibilidad de disminución de la cuenta de linfocitos en el lactante.¹⁸

REFERENCIAS

- Syed YY. Alemtuzumab: a review in relapsing remitting multiple sclerosis. Drugs. 2021; 81 (1): 157-168.
- Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. J Clin Cell Immunol. 2013; 4 (4): 1000152.
- Zhang X, Tao Y, Chopra M, Ahn M, Marcus KL, Choudhary N, et al. Differential reconstitution of T cell subsets following immuno-depleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Immunol. 2013; 191 (12): 5867-5874.
- De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, Bardina V, Cocco E, Vladic A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016; 3 (1): e194.
- Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Interna Méx. 2019; 35 (5): 732-771.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380 (9856): 1819-1828.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380 (9856): 1829-1839.
- CAMMS223 Trial Investigators; Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008; 359 (17): 1786-1801.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018; 90 (17): 777-788.
- Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European multiple sclerosis experts. CNS Drugs. 2017; 31 (1): 33-50.
- Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, Moreno Guillén S, Otero Romero S, Rus Hidalgo M et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. Neurologia (Engl Ed). 2020; S0213-4853(19)30146-X.
- Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández Ó et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. J Neurol. 2020; 267 (11): 3343-3353.
- Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. CNS Drugs. 2020; 34 (9): 973-988.
- Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. CNS Drugs. 2022; 36 (12): 1285-1299.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology. 2017; 89 (11): 1117-1126.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24 (2): 96-120.
- Valeria RC, Roberta L, Francesco S, Marcello M, Antonio C, Vincenzo BM. Pregnancy outcomes in alemtuzumab treated women with multiple sclerosis: a case series. Neurol Sci. 2021; 42 (8): 3427-3430.
- Kashani N, Kelland EE, Vajdi B, Anderson LM, Gilmore W, Lund BT. Immune regulatory cell bias following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Front Immunol. 2021; 12: 706278.



Sección III: capítulo 8

Ocrelizumab

Ocrelizumab

Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino*

* Neuróloga

Hospital General del ISSSTE Villahermosa, Tabasco.

Citar como: Cerino PVM. Ocrelizumab. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 80-82. <https://dx.doi.org/10.35366/113417>

GRUPO FARMACOLÓGICO

Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con blanco en el antígeno de superficie CD20, que es expresado por las células pre-B, células B maduras y células B de memoria, pero no en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas. Su eficacia clínica ha desafiado la visión que se tenía de la esclerosis múltiple previamente, ya que se estilaba que era una enfermedad mediada sólo por células T, lo que permitió visualizar el rol central de las células B en la fisiopatología de esta enfermedad.^{1,2} Se considera una terapia de alta eficacia para esclerosis múltiple (EM).

Aunque el uso de fármacos anti-CD20 no era novedoso en neurología ni en otras especialidades médicas, ha habido un esfuerzo acelerado por desarrollar anticuerpos anti-CD20 humanizados o completamente humanos, para reducir la inmunogenicidad e incluso una mayor potencia terapéutica.³

MECANISMO DE ACCIÓN

Ocrelizumab se une al antígeno extracelular CD20 con alta afinidad, de forma selectiva depleta células B que expresan CD20 mientras preserva la capacidad para la reconstitución de células B y la inmunidad humoral preexistente. La de-

pleción de células B se logra mediante varios mecanismos, incluyendo fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento e inducción de apoptosis.⁴

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ocrevus fue aprobada para la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR) como terapia de alta eficacia, desde 2017 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y en agosto de 2018 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), avalada por los estudios OPERA I y OPERA II, ensayos fase III contra interferón beta 1^a 44 ug.

Ocrevus fue aprobada como única terapia para la esclerosis múltiple primaria progresiva por la FDA en marzo de 2017 y por COFEPRIS en agosto de 2018, avalada por estudio ORATORIO, ensayo fase III del ocrelizumab vs placebo.^{4,5}

DOSIS

600 mg vía intravenosa cada 24 semanas.

La dosis inicial es de 300 mg seguida de otra dosis de 300 mg a los 15 días y posteriormente 600 mg cada seis meses a partir de la dosis inicial.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino
E-mail: vickycerino@gmail.com



Premedicación:

1. Metilprednisolona 100 mg IV 30 minutos antes de cada infusión.
2. Difenhidramina (u otro antihistamínico) 30-60 minutos antes de cada infusión.
3. Paracetamol/acetaminofén a consideración.^{4,5}

PERFILAMIENTO DEL PACIENTE

Para considerar a un paciente con EM como candidato a esta terapia modificadora de la enfermedad (TME) se sugiere tamizaje para virus hepatitis B (HBsAg y anti-HBc), así como para tuberculosis latente.^{6,7}

EFICACIA Y RESULTADOS

En los estudios de OPERA I/II hubo dos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, triple ciego, aleatorizados en proporción 1:1 durante dos años a ocrelizumab 600 mg semestral frente a un brazo de comparador activo (interferón β-1a, Rebif® 44 µg), entre los dos ensayos se incluyeron 1,656 pacientes con EMRR y enfermedad clínicamente activa (presencia de dos o más brotes en los dos últimos años o un brote en el último año). El objetivo primario fue la reducción de la tasa anualizada de brotes al cabo de 96 semanas, se alcanzó en los dos ensayos, con una reducción de 46% (IC 95%: 28-60%) y 47% (IC 95%: 29-60%), respectivamente, frente a Rebif ($p < 0.001$ en ambos casos).^{4,5}

Bermel y colaboradores, en el estudio fase III ENSEMBLE, buscaron evaluar la efectividad y seguridad del ocrelizumab a lo largo de cuatro años de tratamiento en pacientes sin otro tratamiento previo y en etapas tempranas de EMRR, se observó que la actividad de la enfermedad, basado en mediciones clínicas y de resonancia magnética (RM), fue mínima en la mayoría de los pacientes, asimismo la progresión de la discapacidad se mantuvo estable o mostró mejoría en la mayoría de los pacientes.⁸

En un seguimiento de los pacientes participantes de los ensayos OPERA I y OPERA II, Weber y colaboradores concluyeron que el inicio de esta terapia de alta eficacia puede preservar la función que no es recuperada con el mismo tratamiento cuando se inicia más tarde en la evolución, en la comparación a 8.5 años de seguimiento, en pacientes que iniciaron ocrelizumab tempranamente vs aquellos que recibieron inicialmente interferón beta 1a hubo reducción de 58% de la percepción de discapacidad de los pacientes, 31% menos alteración de la marcha y 33% menos requirieron asistencia con dispositivos para la marcha.⁹

EFFECTOS ADVERSOS

Los más frecuentes con ocrelizumab son las reacciones

infusionales, pero se consideran comunes; tienen lugar generalmente durante las primeras 24 horas tras la administración del fármaco; se dieron en 34.4% de los pacientes del OPERA I/II y 39.9% de los pacientes del ORATORIO; fueron más frecuentes durante las primeras infusiones que durante las sucesivas (27.5% frente a 6.8% en OPERA I/II; 27.4% frente a 12.6% en ORATORIO), además llegaron a alcanzar gravedad en 2.4% en los estudios OPERA I/II y 1.2% durante ORATORIO. Un paciente del ensayo OPERA I/II presentó una reacción con peligro vital en forma de broncoespasmo grave durante la primera infusión.^{4,5}

Se estima que el riesgo de reacción de hipersensibilidad severa relacionada a la infusión ocurre en < 1% de los casos. Se cree que estas reacciones son un modelo de hipersensibilidad de tipo 2 por descarga de citocinas. Por ello, se recomienda monitorización, premedicación (metilprednisolona endovenosa, con o sin profilaxis con analgésicos/antipiréticos y antihistamínicos) y división de la primera dosis de 600 mg de ocrelizumab en dos dosis de 300 mg administradas con dos semanas de separación.¹⁰

Dentro de las principales reacciones adversas que se han reportado, en más de 10% de los casos son infecciones, sobre todo del tracto respiratorio superior (40-49%), dermatológicas (herpes simple y varicela zóster) y cefalea.

Además, puede reportarse decremento de neutrófilos en 13% de los casos, disminución de inmunoglobulinas séricas en < 17% de los casos, donde la IgM es la más afectada.

En < 1% se han presentado neoplasias malignas de mama, hasta ahora no existe ninguna alarma específica ni ninguna recomendación especial al respecto, salvo la realización de los test de cribado acordes con los grupos de edad de los pacientes;¹¹ igualmente, en < 1% hubo desarrollo de anticuerpos contra ocrelizumab.

CONTRAINDICACIONES

Tuberculosis latente no tratada o activa, infección por VIH, hepatopatía, infección por virus hepatitis B activa o serología positiva. Otras infecciones graves activas, historia o actual leucoencefalopatía multifocal progresiva, estados de inmunosupresión severos. Historia de reacción adversa severa a ocrelizumab.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres que pudieran quedar embarazadas deben usar contracepción durante la terapia con ocrelizumab y por seis meses después de la última infusión.

En general, las TME en EM son suspendidas previo a la planeación de embarazo, excepto en mujeres con alto riesgo de actividad de la enfermedad.¹²

Se recomienda retrasar el embarazo en mujeres con alta actividad de la enfermedad persistente; cuando se

requiere TME en estas pacientes deberán preferirse otros fármacos.^{13,14}

CONSIDERACIONES EN VACUNACIÓN

Evitar las vacunas de organismos vivos o vivos atenuados durante el tratamiento o después de la descontinuación hasta la repleción de células B.¹⁵

Se recomienda administrar las vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados al menos cuatro semanas antes y las vacunas "no vivas" al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento.¹⁶

En estudios de seguimiento de los participantes de OPERA I y OPERA II se observó que el ocrelizumab no produjo cambios en la inmunidad preexistente contra parotiditis, rubéola, varicela o neumococo.¹⁷

REFERENCIAS

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med.* 2020; 133 (12): 1380-1390.e2.
2. Sabatino JJ Jr, Zamvil SS, Hauser SL. B-cell therapies in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019; 9 (2): a032037.
3. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J.* 2019; 60 (2): 87-98.
4. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3): 221-234.
5. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (3): 209-220.
6. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Chognot C, Hughes R et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2021; 97 (16): e1546-e1559.
7. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Interna Méx.* 2019; 35 (5): 732-771.
8. Bermel R, Hatung H, Brochet B et al. Low disease activity over 4 years of ocrelizumab therapy in treatment-naïve patients with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis: the phase 3b ENSEMBLE study. Presented at: 2023 AAN Annual Meeting; Boston, MA. Abstract 001928.
9. Weber MS, Kappos L, Hauser SL, Schnable HM, Wang Q, Giovannoni G. Delayed Signs of early disability progression after 8.5 years of ocrelizumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the 75th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22-27, 2023, Boston, MA, USA.
10. De Seze J, Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Pozzilli C, Chognot C et al. Infusion-related reactions with ocrelizumab in phase III studies. EP1671. ECTRIMS. Paris, France: 2017; 199691.
11. Hauser S, Kappos L, Montalban X, Chin P, Green MC, Koendgen H et al. Incidence rates of malignancies in patients with multiple sclerosis in clinical trials and epidemiological studies. P686. ECTRIMS. Paris, France. Oct 26, 2017; 200341.
12. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90 (17): 777-788.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24 (2): 96-120.
14. Bove R, Hellwig K, Pasquarelli N, Borriello F, Dobson R, Oreja-Guevara C et al. Ocrelizumab during pregnancy and lactation: Rationale and design of the MINORE and SOPRANINO studies in women with MS and their infants. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 64: 103963.
15. Ocrevus: EPAR-product information. European Medicines Agency. 2017. Available in: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
16. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: a new b-cell therapy for relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2018; 52 (5): 473-483.
17. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology.* 2020; 95 (14): e1999-e2008.



Sección III: capítulo 9

Cladribina Cladribine

Dr. Jair Ortiz Maldonado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua.

Citar como: Ortiz MJ. Cladribina. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 83-84. <https://dx.doi.org/10.35366/113418>

La cladribina se caracteriza por ser profármaco, análogo sintético de la desoxiadenosina.¹

En México se aprobó su uso en esclerosis múltiple por la COFEPRIS en agosto de 2019,² fue aprobado por la EMA en 2017 y por la FDA en 2019.³

Sus indicaciones son para pacientes con esclerosis múltiple altamente activa en aquéllos que no han recibido tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o bien para aquéllos que tuvieron falla a otro TME, así como para síndrome clínico aislado de alto riesgo.²

MECANISMO DE ACCIÓN

A la cladribina se le considera una terapia de reconstitución inmunológica selectiva, es decir, provoca la reducción transitoria de los linfocitos que están implicados en la patogenia de la EM, seguida de una reconstitución gradual, posiblemente hacia un fenotipo menos auto-reactivo.

La cladribina actúa como un profármaco y su actividad dependerá de la acumulación intracelular de su forma activa trifosforilada (2-CdATP), que tiene lugar selectivamente en los linfocitos, donde hay una mayor concentración de la enzima cinasa activadora (desoxicitidina cinasa) frente a la fosfatasa inactivadora (5'-nucleotidasa). La cladribina, en su forma trifosfato activada, induce la apoptosis de los linfocitos en división por inhibición de enzimas claves en la síntesis y reparación del ADN, así como la anergia de linfocitos en reposo por agotamiento

del trifosfato de adenosina y la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida y adenina, y la inhibición del metabolismo mitocondria.

La cladribina reduce las poblaciones circulantes de linfocitos T CD4+ y CD8+, y de linfocitos B. La dosis empleada en los ensayos clínicos suprime hasta 70-90% de la población de células B CD19+, para recuperarse después hasta 80% del valor basal antes del segundo año de tratamiento. La cladribina produce una recuperación de los linfocitos B sin hiperrepoplación, lo que podría justificar la ausencia de casos de autoinmunidad. La reducción y recuperación de las células T CD4+ y CD8+ es mucho más lenta, si bien más persistente.¹

EFICACIA

La eficacia de la cladribina en la EM recurrente se basa principalmente en los datos de los ensayos clínicos CLARITY y su extensión CLARITY EXT, dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

En el estudio CLARITY, de 96 semanas de seguimiento, los pacientes ($n = 1,326$) se asignaron aleatoriamente (1:1:1) a dosis de 3.5 mg/kg de cladribina ($n = 433$), 5.25 mg/kg de cladribina ($n = 456$) o placebo ($n = 437$).

La variable principal estudiada fue la tasa anualizada de recaídas; se observó una reducción relativa de 57.6% en el valor de la tasa anualizada de brotes de cladribina comprimidos 3.5 mg/kg comparado con placebo ($p < 0.001$).

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Jair Ortiz Maldonado
E-mail: drjairortizmaldonado@gmail.com



Los análisis de resonancia magnética a las 96 semanas demostraron un efecto muy significativo frente a placebo para cualquiera de los tres parámetros estudiados con la dosis de 3.5 mg/kg frente a placebo ($p < 0.001$); destacó la reducción de 85.7% en el número de lesiones activas en T1 realizadas con gadolinio y de 73.4% en las lesiones nuevas en T2.

En el ensayo clínico ORACLE-MS, la cladribina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de síndrome clínico aislado.

El estudio CLARIFY-MS analizó el impacto en la calidad de vida de cladribina 3.5 mg/kg tras seis meses desde el inicio y mostró una alta satisfacción por parte de los pacientes.

El estudio MAGNIFY analizó la rapidez de acción del fármaco a través de RM frecuentes. Su efecto en la reducción de lesiones inflamatorias en RM es a partir de los dos meses.⁴

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El efecto a largo plazo del fármaco ha permitido simplificar su pauta de administración, basada en un máximo de 20 días de tratamiento distribuidos en dos años (10 días en el año uno y otros 10 días en el año dos).

La dosis acumulada recomendada es de 3.5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrado en forma de un curso de tratamiento de 1.75 mg/kg por año, cada curso consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario tratamiento ulterior en los años tres y cuatro, un porcentaje bajo de pacientes requerirá tratamiento posterior al año cinco. Su presentación es en tabletas de 10 mg, y se administran de acuerdo al peso corporal.³

MONITORIZACIÓN

Se debe realizar biometría hemática para recuento linfocitario, el cual debe ser normal previo al inicio del primer año y mayor de 800 células/mm³ al inicio del segundo año, si fuera necesario, el curso de tratamiento del año dos puede retrasarse hasta un máximo de seis meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Además de las biometrías hemáticas realizadas previo al inicio de cada curso de tratamiento, deberán también realizarse a los dos y seis meses posteriores a la administración del fármaco.

Se recomienda realizar serología para VIH, hepatitis B y C, así como para herpes zóster antes de cada exposición.⁴

CONCLUSIÓN

Con base en su perfil de eficacia, seguridad y mecanismo de acción, las tabletas de cladribina deben considerarse una opción terapéutica para pacientes con EM altamente activa en los que se documente falla a otros tratamientos, o bien como tratamiento inicial en pacientes con factores de mal pronóstico y enfermedad altamente activa.

REFERENCIAS

1. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (5): 416-426.
2. Compendio nacional para insumos para la salud. México: COFEPRIS; 2020.
3. Summary of product characteristics. Available in: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf
4. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Lantete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurología.* 2017; 32 (2): 113-119.



Sección III: capítulo 10

Ofatumumab

Ofatumumab

Dr. Jair Ortiz Maldonado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua.

Citar como: Ortiz MJ. Ofatumumab. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 85-86. <https://dx.doi.org/10.35366/113419>

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti-CD20 del tipo IgG1.¹

Fue aprobado en México en 2022, y por la FDA (Food and Drug Administration) en 2020.²

El ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple, que incluyen el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente recurrente y la enfermedad secundaria progresiva activa.²

MECANISMO DE ACCIÓN

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano dirigido contra el antígeno CD20. Se une a un epítopo bien definido que comprende los bucles extracelulares pequeños y grandes de la molécula CD20, con lenta disociación y gran afinidad de unión. El antígeno CD20 es una fosfoproteína transmembrana que se expresa en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta el estadio de linfocito B maduro. El antígeno CD20 también se expresa en una pequeña proporción de linfocitos T activados. La unión de ofatumumab al antígeno CD20 provoca la lisis de los linfocitos B CD20+, principalmente por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés) y, en menor medida, por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). También se ha demostrado que ofatumumab induce lisis celular tanto en las células con alto grado de expresión del antígeno CD20 como en aquellas con baja

expresión de este antígeno. Ofatumumab también reduce el número de linfocitos T que expresan CD20.¹

EFICACIA

La evaluación de la eficacia de ofatumumab en esclerosis múltiple recurrente se llevó a cabo mediante dos estudios pivotales de fase III, ASCLEPIOS I y ASCLEPIOS II. Ambos estudios con el mismo diseño, aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo que en este caso fue y en grupos paralelos.

Estos estudios incluyeron un total de 1,882 pacientes (927 en el ASCLEPIOS I y 955 en el ASCLEPIOS II) de entre 18 y 55 años de edad con un diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) o esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) activa.

El objetivo principal fue la tasa anualizada de recaídas (TAR). Como objetivos secundarios relacionados con la discapacidad se incluyeron el tiempo hasta el empeoramiento en la puntuación EDSS (de discapacidad sostenida durante al menos tres y seis meses), el tiempo hasta la mejora en la puntuación, el número de lesiones en T1 captantes de gadolinio por resonancia magnética (RM), el número de lesiones nuevas o agrandadas en T2, la concentración sérica de neurofilamento de cadena ligera.

En ambos ensayos de fase III, ofatumumab comparado con teriflunomida demostró una reducción significativa en la tasa anualizada de brotes de 50.5% y de 58.4%, respectivamente.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Jair Ortiz Maldonado
E-mail: drjairortizmaldonado@gmail.com



Ofatumumab en comparación con teriflunomida redujo de forma significativa el número de lesiones en T1 realizadas con Gd en 95.9% y la tasa de lesiones en T2 nuevas o agrandadas en 83.5%.

Con respecto al retraso en la progresión de la discapacidad, a los tres meses, los resultados fueron favorables a ofatumumab en los dos ensayos y a los seis meses, sólo en el ensayo ASCLEPIOS I.³

SEGURIDAD

Con respecto a la seguridad, aunque no se observaron diferencias en el número total de efectos adversos (EA) entre los pacientes tratados con ofatumumab y los tratados con teriflunomida, la frecuencia de EA graves (9.1% con ofatumumab vs 7.9% con teriflunomida) y de interrupciones del tratamiento debidas a EA (1.2% vs 0.8%) fue superior en el grupo ofatumumab. Sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con neutropenia fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con teriflunomida (1% con ofatumumab vs 3.4% con teriflunomida), al igual que ocurrió con los eventos cardiovasculares (2.7% con ofatumumab vs 3.5% con teriflunomida). Los principales problemas identificados con el uso de ofatumumab fueron las reacciones relacionadas con la inyección, que en el ASCLEPIOS II afectaron hasta a 24% de los pacientes, y las infecciones. Las reacciones relacionadas con la inyección fueron frecuentes con la primera y segunda dosis de ofatumumab y en general fueron manejables.³

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada. Cada jeringa contiene 20 mg de ofatumumab

en 0.4 ml de solución. La dosis recomendada es de 20 mg de ofatumumab administrado mediante inyección subcutánea, con dosis iniciales en las semanas 0, 1, 2 y dosis mensuales posteriores que comienzan en la semana cuatro. Ofatumumab tiene la finalidad de ser autoadministrado por el paciente.

MONITORIZACIÓN

Previo al uso de ofatumumab se recomiendan determinaciones de serologías para: VIH, hepatitis B y C, virus de varicela zóster, así como pruebas de funcionamiento hepático y renal, además de recomendaciones para descartar tuberculosis latente mediante QuantiFERON TB.

CONCLUSIÓN

Por lo tanto, con base en su perfil de eficacia y seguridad, ofatumumab debe considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR o EMSP con enfermedad altamente activa que no respondan al menos a un TME de moderada eficacia, o bien como tratamiento inicial en los pacientes con factores de mal pronóstico que se consideren con enfermedad altamente activa.

REFERENCIAS

1. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler*. 2022; 28 (10): 1576-1590.
2. Compendio Nacional para Insumos para la Salud. México: COFEPRIS; 2020.
3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020; 383 (6): 546-557.



Sección III: capítulo 11

Siponimod Siponimod

Dr. Jair Ortiz Maldonado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua.

Citar como: Ortiz MJ. Siponimod. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 87-88. <https://dx.doi.org/10.35366/113420>

Siponimod es un fármaco modulador del receptor de la esfingosina 1 fosfato (S1P),¹ aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2019 y por la COFEPRIS en 2021. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria.

MECANISMO DE ACCIÓN

Siponimod se une selectivamente a dos de los cinco receptores de la S1P acoplados a la proteína G (GPCR), a saber, S1P1 y S1P5. Al actuar como antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, siponimod previene la salida de los ganglios linfáticos. Ello reduce la recirculación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC) para limitar la inflamación central. Siponimod no actúa en los linfocitos T efectores de memoria de los tejidos periféricos o de la sangre ni altera la activación de los linfocitos. Siponimod atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Los estudios en animales han demostrado efectos directos del siponimod en las células nerviosas, a través del S1P1 en los astrocitos y del S1P5 en los oligodendroctos.²

EFICACIA

La eficacia y la seguridad del siponimod se han evaluado en un ensayo clínico EXPAND, que es un aleatorizado (2:1)

de fase III, multicéntrico, con ciego doble y controlado con placebo, de tres años de duración. Los pacientes se aleatorizaban para recibir siponimod 2 mg/día por vía oral (ascendente) o placebo. Las características basales de los pacientes eran similares entre ambos grupos de tratamiento. Se incluyeron pacientes adultos, con una media de edad de 48 años, diagnosticados de EMSP y con un valor de EDSS medio de 5.4. Alrededor de 60% de los pacientes incluidos eran mujeres. El tiempo medio desde el diagnóstico era de 12.5 años y el tiempo desde la conversión a EMSP de 3.6 años. Cerca de 75% de los pacientes no presentaba lesiones realizadas con Gd, el número medio de brotes durante los últimos dos años era de 0.7 y aproximadamente 80% de los pacientes había recibido tratamiento previo con terapias modificadoras de la enfermedad.

Los resultados del ensayo mostraron una reducción del riesgo en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante tres y seis meses, en diferentes subgrupos analizados esto fue variable pero consistente con siponimod al compararlo con el placebo. El tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad confirmada durante tres y seis meses se retrasó de manera significativa en los pacientes con enfermedad activa tratados con siponimod (2 mg cada 24 h), en 31% comparado con placebo (*hazard ratio [HR]* 0.69; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.53 a 0.91) y en 37% comparado con placebo (*HR* 0.63; IC 95%: 0.47 a 0.86), respectivamente. El tiempo hasta que el primer cuartil de pacientes presentó progresión fue de seis meses más en los

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Jair Ortiz Maldonado
E-mail: drjairortizmaldonado@gmail.com



tratados con siponimod que en los tratados con placebo. La tasa anualizada de recaídas se redujo en 46% (0.54; IC 95%: 0.39 a 0.77) comparado con placebo. La reducción de la tasa relativa del número acumulado de lesiones en T1 realizadas con Gd durante 24 meses fue de 85% (cociente de tasas 0.155; IC 95%: 0.104 a 0.231) comparado con placebo. Por otro lado, el cambio en el volumen total de las lesiones en T2 se analizaba jerárquicamente y no pudo inferirse significación estadística.^{1,2}

SEGURIDAD

En cuanto a la seguridad, siponimod presenta un perfil de seguridad cualitativamente similar al de otros agentes indicados en EMSP activa, con infecciones como efectos adversos más frecuentes. Los efectos sobre la frecuencia y conducción cardíacas son consistentes con los conocidos para su clase farmacológica si bien la dosificación progresiva y ascendente parece mejorar su tolerancia inicial.³

CONTRAINDICACIONES

El siponimod está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, síndrome de inmunodeficiencia, antecedentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o de meningitis criptocócica, procesos

cancerígenos activos, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), algunos procesos cardiológicos graves, antecedentes de bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, bloqueo cardíaco sinoauricular o síndrome del seno enfermo si no llevan un marcapaso, homocigóticos para el genotipo CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3), durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo efectivo, así como en la lactancia.

En conclusión, dada su eficacia y perfil de seguridad, siponimod debe considerarse en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple secundaria activa, ya sea clínica o radiológicamente demostrada.

REFERENCIAS

1. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391 (10127): 1263-1273.
2. Benedict RH, Tomic D, Cree BA, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. Neurology. 2021; 96 (3): e376-e386.
3. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. 2020 [Accessed 23 May 2020]. Available in: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_en.pdf



Sección III: capítulo 12

Rituximab

Rituximab

Dr. Jair Ortiz Maldonado

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua.

Citar como: Ortiz MJ. Rituximab. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 89-90. <https://dx.doi.org/10.35366/113421>

El rituximab es un anticuerpo monoclonal químérico (murino/humano), dirigido contra el antígeno CD20, que se encuentra presente en los linfocitos pre-B y B maduros.¹

EFICACIA

Hasta el momento, el rituximab ha demostrado beneficios en el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo; el estudio HERMES, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), y el estudio OLYMPUS, para pacientes con formas primariamente progresivas de la enfermedad.

En el estudio en fase II HERMES fueron seleccionados 104 pacientes con EMRR, 69 asignados a recibir rituximab por vía intravenosa en dos dosis únicas de 1,000 mg, con un intervalo de 14 días entre ellas y con un tiempo de seguimiento de 48 semanas. En relación con el objetivo primario, que se trató de una evaluación del número total de lesiones que realizaban con Gd en las semanas 12, 16, 20 y 24, se observó una reducción relativa de 91% en el grupo tratado. Dicha respuesta significativa se mantuvo a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Respecto a los objetivos secundarios, la proporción de pacientes con brotes fue significativamente menor en el grupo de rituximab en la semana 24 (14.5% frente a 34.3%; p = 0.02) y en la semana 48 (20.3% frente a 40.0%; p = 0.04). La tasa anualizada de brotes fue significativamente más baja en el grupo tratado, contando de la semana 0 a la 24 (0.37

frente a 0.84; p = 0.04), y se observó únicamente una tendencia si se alargaba el periodo de observación hasta la semana 48 (0.37 frente a 0.72; p = 0.08). El rituximab redujo significativamente la aparición de nuevas lesiones que realizaban con Gd (p < 0.001) a partir de la semana 12 de tratamiento, y esta reducción se mantuvo hasta la semana 48, así como también redujo el volumen de lesiones en T2 calculado a la semana 24 (p = 0.008) y a la semana 36 (p = 0.004) de tratamiento.

En el estudio en fase II/III OLYMPUS fueron seleccionados 439 pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP); 292 fueron asignados al brazo de tratamiento activo y recibieron rituximab en ciclos de dos dosis de 1,000 mg por vía intravenosa, con un intervalo de 14 días entre ellas repetido cada 24 semanas, y con un tiempo de seguimiento total de 96 semanas. A pesar de que el resultado para el objetivo primario, definido como el tiempo hasta la progresión confirmada de la enfermedad, fue negativo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al volumen de lesiones en T2 en la resonancia magnética a la semana 96 (p < 0.001), pero no en relación con el cambio del volumen cerebral.^{1,2}

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos HERMES y OLYMPUS, si bien la incidencia de efectos adversos en pacientes tratados con rituximab fue alta, la mayoría correspondía a reacciones asociadas a la infusión, y fueron de intensidad leve a mo-

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Jair Ortiz Maldonado
E-mail: drjairortizmaldonado@gmail.com



derada. Así, 78.3 y 67.1% de los pacientes que recibieron rituximab frente a 40% y 23.1% del grupo placebo, respectivamente, presentaron reacciones durante las 24 horas posteriores a la primera infusión. Se observó un notable descenso de estas reacciones con las sucesivas infusiones, y se alcanzó un valor comparable o inferior al grupo placebo. Los efectos más comúnmente descritos fueron malestar general, cefalea, náusea, prurito, rubor, fiebre, escalofríos, rigidez, dolor faríngeo, vértigo, fatiga e hipotensión.³

CONCLUSIÓN

El rituximab mostró un beneficio consistente en cuanto al control de la actividad inflamatoria, tanto clínica, al reducir la incidencia de brotes, como radiológica, lo que evitó la aparición de lesiones nuevas o activas en pacientes con EM

remitente recurrente. El mismo impacto radiológico se confirmó en pacientes con formas progresivas de la enfermedad, y no se ha demostrado su efecto en el control de la progresión de la discapacidad en este grupo de pacientes de forma consistente. Sin embargo, la ausencia de un estudio fase III conlleva a la falta de aprobación por los entes regulatorios.

REFERENCIAS

1. Ribeiro SJ, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalban X. Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Rev Neurol. 2018; 66 (1): 25-32.
2. Salzer J, Svensson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology. 2016; 87 (20): 2074-2081.
3. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. J Neurol. 2022; 269 (1): 159-183.



Sección III: capítulo 13

Tratamientos en estudio para esclerosis múltiple

Treatments under study for multiple sclerosis

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Sánchez MCM. Tratamientos en estudio para esclerosis múltiple. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 91. <https://dx.doi.org/10.35366/113422>

Mencionamos a continuación tratamientos que se encuentran en investigación y dependiendo de los resultados pueden ser introducidos al tratamiento de la esclerosis múltiple:

Inhibidores de la enzima tirosina cinasa de Bruton (BTK) de administración oral. Se trata de una enzima fundamental en la maduración de linfocitos B y en la activación de los mastocitos. Se cree que pueden cruzar la BHE y ejercer acción directa sobre la microglía.¹ Actualmente varios de estos medicamentos están en la fase III de ensayos clínicos aleatorizados, como masitinib, remibrutinib, fenebrutinib, orelabrutinib, evobrutinib y tolebrutinib.¹

Anticuerpos monoclonales anti-CD20: ublituximab,² de administración intravenosa cada 15 días; está pendiente de aprobación.

TRATAMIENTOS EN ESTUDIO PARA LA EMPP

Los inhibidores selectivos de las enzimas fosfodiesterasas-4, -10 y del factor inhibidor de la migración de macrófagos han demostrado disminución de la atrofia cerebral. Son medicamentos de uso oral, por ejemplo, el ibudilast.³

Anticuerpos monoclonales intravenosos: contra la proteína HERV-W-Env (tipo IgG4), con el objetivo de limitar la degeneración axonal: temelimab (anti-GNbAC1 humanizado).⁴

Anticuerpos monoclonales neutralizantes de la glicoproteína RGMa, un inhibidor directo del crecimiento

axonal, la remielinización y la migración de interneuronas; entre ellos, el elezanumab.⁵

Anticuerpos monoclonales promotores de la remielinización como el opicinumab.⁶ A pesar de que hasta el momento todos los resultados han sido negativos, aún se mantienen estas líneas de investigación con la esperanza de conseguir beneficio.

REFERENCIAS

- Steinmauer A, Wimmer I, Berger T et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition in the treatment of preclinical models and multiple sclerosis. Curr Pharm Des. 2022; 28 (6): 437-444.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National library of medicine (US). Study to assess the efficacy and safety of ublituximab in participants with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) (ULTIMATE 1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03277261. Last Update Posted: December 6, 2021.
- Fox RJ, Coffey CS, Conwit R et al. NN102/SPRINT-MS trial investigators. phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2018; 379 (9): 846-855.
- Hartung HP, Derfuss T, Cree BA et al. Efficacy and safety of temelimumab in multiple sclerosis: results of a randomized phase 2b and extension study. Mult Scler. 2022; 28 (3): 429-440.
- A study to assess the safety and efficacy of elezanumab when added to standard of care in progressive forms of multiple sclerosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03737812. Last Update Posted: December 20, 2021.
- Efficacy and safety of BIIB033 (Opicinumab) as an add-on therapy to disease-modifying therapies (DMTs) in relapsing multiple sclerosis (MS) (AFFINITY). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03222973. Last Update Posted: April 28, 2022.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
E-mail: clamar789@hotmail.com





Sección IV: introducción

Tratamiento sintomático

Symptomatic treatment

Dr. Víctor Hugo Gómez Arias

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Gómez AVH. Tratamiento sintomático. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 92. <https://dx.doi.org/10.35366/113423>

Uno de los aspectos más importantes en el manejo de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) es el relacionado con el tratamiento de los síntomas y complicaciones que pueden presentarse con los empeoramientos asociados al brote de la enfermedad o como resultado de la progresión independiente de brotes. Estos síntomas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con EM. Pueden interferir con el trabajo, las relaciones y las actividades cotidianas, y pueden generar discapacidad a largo plazo. Por lo tanto, es fundamental controlar y manejar estas secuelas como parte del abordaje integral.

El tratamiento sintomático de la EM se enfoca en abordar estos síntomas y secuelas, y puede incluir una combinación de medicamentos, terapia física y ocupacional, terapia psicológica y cambios en el estilo de vida. El objetivo del tratamiento sintomático es mejorar la calidad de vida del paciente y minimizar el impacto de los síntomas en sus actividades diarias.

Entre los síntomas más comunes de la EM se encuentran la debilidad muscular, la espasticidad, la fatiga, el dolor, el temblor, las alteraciones psicológicas y neuropsicológicas, la disfunción vesical, gastrointestinal, entre otros. Estos síntomas pueden estar relacionados con el número de

brotes, la progresión independiente de brotes y con la carga lesional en la resonancia magnética (RM). Por ejemplo, la debilidad muscular, la fatiga y las alteraciones cognitivas pueden estar más relacionadas con la carga lesional en la RM y el número de lesiones en el cerebro y la médula espinal, mientras que los síntomas sensoriales y los trastornos del equilibrio pueden estar más relacionados con el número de brotes y la progresión de la enfermedad.

Es importante señalar que, aunque existe una relación entre los síntomas de la EM, los brotes, la progresión y la carga lesional en la RM, esta relación puede variar de un paciente a otro y no siempre se correlaciona de manera directa. Además, la prevalencia de los síntomas de la EM puede variar ampliamente entre los pacientes y cambiar con el tiempo. Algunos síntomas pueden ser más prevalentes en ciertos subtipos de la EM o en diferentes etapas de la enfermedad. Los síntomas de la EM también pueden estar influenciados por otros factores como la edad del paciente, la duración de la enfermedad y otros trastornos médicos que puedan estar presentes. Por lo tanto, es importante que el tratamiento sintomático de la EM sea individualizado y adaptado a las necesidades y circunstancias específicas de cada paciente.

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Gómez Arias
E-mail: dr.vhga@gmail.com



Sección IV: capítulo 1

Déficit motor y espasticidad

Motor deficits and spasticity

Dr. Pavel Loeza Magaña*

* Especialista en Medicina Física.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Loeza MP. Déficit motor y espasticidad. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 93-94. <https://dx.doi.org/10.35366/113424>

La debilidad muscular es uno de los síntomas más comunes presente en aproximadamente 50-70% de los pacientes con EM, y puede afectar cualquier parte del cuerpo, tanto extremidades como en musculatura facial y bulbar.

La adquisición de habilidades motoras se infiere basándose en la adquisición a corto plazo, la transferencia y la retención de dicha habilidad, y su empleo en lo comunitario constituye un paradigma en la rehabilitación. El aprendizaje motor puede ser explícito si se dan las instrucciones para completar la tarea motora y la finalidad. Requiere mantener la atención, procesar información, reflejar y mantener los logros, y trabajar la capacidad de memoria. Puede ser implícito si se da el resultado final, y el individuo debe determinar las reglas en el entorno sin limitaciones de las tareas. Puede tener la ventaja de no implicar un trabajo de memoria mayor.¹

En un metaanálisis conducido por Tablerion¹ se incluyeron 17 estudios con 685 personas, 396 pacientes y 289 controles. Se evaluaron movimientos del pulgar, transferencia del aprendizaje de mano dominante a mano no dominante, aprendizaje de realidad virtual, caminata en banda con estabilización de la cabeza y cuello, velocidad de reacción de la mano, plataforma de movimiento, estabilidad y balance, control de la marcha, evaluación por resonancia magnética funcional, fuerza prensil, aprendizaje de patrones manuales. El aprendizaje de estos pacientes fue similar al de controles sanos. Pocos estudios demostraron una transferencia al lado contralateral o a actividades de

la vida diaria. La calidad de la evidencia fue baja y con alto riesgo de sesgo. El aprendizaje motor logró movilidad funcional y manipulación con los miembros superiores en adquisición, transferencia y retención a corto plazo.¹ Los programas de aprendizaje motor con condiciones implícitas o explícitas no muestran diferencias entre sí, pero sí mejoría en la retención del aprendizaje.²

En otros modelos, Madronero³ evaluó la efectividad de la terapia ocupacional en términos de fatiga, discapacidad y calidad de vida en 16 investigaciones con 1,279 personas. La fatiga se evaluó con la *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS), *Fatigue Severity Scale* (FSS) y calidad de vida con SF-36. La terapia ocupacional incluyó: productos de apoyo, entrenamiento de habilidades, modificación del comportamiento y educación terapéutica. Se encontraron beneficios en el desempeño de personas con esclerosis múltiple, reduciendo la fatiga percibida y la discapacidad.

Entre las intervenciones para el equilibrio, el entrenamiento de marcha y el balance, el uso de ejercicios vestibulares, la realidad virtual, el entrenamiento aeróbico, el entrenamiento específico de marcha, las guías visuales y auditivas, el robot de asistencia de marcha y los exoesqueletos, el entrenamiento en banda sin fin y los programas orientados a tareas específicas de marcha han sido efectivos en evaluaciones con escala de balance de Berg, *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS), *Functional Reach Test* (FRT), *2 Min Walk Test* (2MWT) y *Timed Up &*

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Pavel Loeza Magaña
E-mail: doctorpavel@hotmail.com



Go test (TUG). Por otro lado, el ejercicio aeróbico demostró mejoría en la fatiga con grado de recomendación A.⁴ El mejor tratamiento para la fatiga es el ejercicio como parte de un enfoque multidisciplinario, ya que mejora tanto la potencia de resistencia como la coordinación del paciente.⁵ En afección del miembro superior, los programas de destrezas orientados a tareas específicas mostraron eficacia para mejorar la función, manteniendo el efecto hasta tres meses.⁴ Los programas multimodales que agrupen técnicas de terapia física, deglución, terapia de ocupaciones, tendrán mejor resultado que la terapia unimodal.⁶

Los resultados de las intervenciones en control motor se resumen a continuación: evidencia moderada de que los pacientes hospitalizados o ambulatorios mejoran las actividades funcionales y la actividad relacionada con la vejiga, la movilidad, la fuerza muscular, la fatiga, otros síntomas, calidad de vida, síntomas psicológicos, capacidad de empleo y trabajo. Evidencia de baja calidad de que puede mejorar el balance; de utilidad de la vibración corporal total, de la mejoría de la discapacidad por telerrehabilitación y de la mejoría de atención y memoria.⁷ También existe evidencia moderada de que la robótica es una modalidad útil para mejorar la fuerza muscular en combinación con el control motor y mejoras neuromotoras,⁸ el equilibrio y la marcha de una manera clínicamente significativa.⁹

La **espasticidad** puede dificultar la realización de movimientos finos y precisos, lo que puede afectar la capacidad del paciente para realizar tareas como escribir o usar herramientas. La espasticidad también puede causar dolor y fatiga muscular, lo que puede afectar la capacidad del paciente para realizar actividades diarias. Afecta a aproximadamente 60-80% de los pacientes con EM.¹⁰

En un análisis en 2,720 pacientes incluidos en 23 estudios, los canabinoides y la toxina botulínica mostraron importante mejoría, más que tizanidina o baclofeno. Los canabinoides solos, tizanidina y diazepam reportaron efectos adversos moderados.¹¹ En un estudio con nabiximols espray, la puntuación *Goal Attainment Scaling* (GAS) aumentó, se observaron ligeras mejoras en la espasticidad y los síntomas.¹² El uso de baclofeno intratecal, espray oromucoso de nabiximols e inyección intramuscular de toxina botulínica tiene un fuerte nivel de recomendación. El nivel de recomendación fue débil para baclofeno oral, tizanidina, gabapentina, benzodiazepinas y estimulación magnética transcraneal.¹³

REFERENCIAS

1. Tablerion JM, Wood TA, Hsieh KL, Bishnoi A, Sun R, Hernandez M, et al. Motor learning in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020; 101(3): 512-523. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.09.014>
2. Veldkamp R, Moumdjian L, van Dun K, Six J, Vanbeylen A, Kos D, Feys P. Motor sequence learning in a goal-directed stepping task in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Ann N Y Acad Sci.* 2022; 1508: 155-171. doi: 10.1111/nyas.14702.
3. Madronero-Miguel B, Cuesta-García C. Efectos de la rehabilitación en la fatiga, discapacidad y calidad de vida de personas con esclerosis múltiple: revisión sistemática. *Rehabilitación (Madr).* 2021; 55: 38-48.
4. Donze C, Massot C. Rehabilitation in multiple sclerosis in 2021. *Presse Med.* 2021; 50: 104066. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104066.
5. Saadat P, Hojjati SMM, Naghshineh H. Effects of exercise on the therapeutic and rehabilitation process of patients with multiple sclerosis- a narrative review. *J Evolution Med Dent Sci.* 2019; 8(38): 2924-2928. doi: 10.14260/jemds/2019/635.
6. Centonze D, Leocani L, Feys P. Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2020; 33: 255-261. doi: 10.1097/WCO.0000000000000816.
7. Iodice R, Aceto G, Ruggiero L, Cassano E, Manganelli F, Dubbioso R. A review of current rehabilitation practices and their benefits in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 69: 104460. doi: 10.1016/j.msard.2022.104460.
8. Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2019; 1: CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2.
9. Mannella K, Cudlip AC, Holmes MWR. Adaptations in muscular strength for individuals with multiple sclerosis following robotic rehabilitation: a scoping review. *Front Rehabilit Sci.* 2022; 3: 882614. doi: 10.3389/fresc.2022.882614.
10. Bowman T, Gervasoni E, Amico AP, Antenucci R, Benanti P, Boldrini P, et al. What is the impact of robotic rehabilitation on balance and gait outcomes in people with multiple sclerosis? A systematic review of randomized control trials. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(2): 246-253. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06692-2.
11. Dressler D, Bhidayasiri, Bohlega S, Chahidi A, Chung TM, Ebke M, et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol.* 2017; 264(1): 112-120. doi: 10.1007/s00415-016-8304-z.
12. Fu X, Wang Y, Wang C, Wu H, Li J, Li M, et al. A mixed treatment comparison on efficacy and safety of treatments for spasticity caused by multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018; 32(6): 713-721. doi: 10.1177/0269215517745348.
13. Friedemann P, Vila-Silvan C. Effect of nabiximols on goal attainment scale scores in patients with treatment-resistant multiple sclerosis spasticity. 10.2217/nmt-2020-0060 C 2021 Future Medicine Ltd Neurodegener Dis Manag. *Neurodegenerative Disease Management.* 2021; 11(2): 143-153.



Sección IV: capítulo 2

Fatiga, dolor, temblor

Fatigue, pain, tremor

Dra. Mitzel del Carmen Pérez Careta*

* Neuróloga.

Hospital Regional del ISSSTE León, Gto.

Citar como: Pérez CMC. Fatiga, dolor, temblor. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 95-98. <https://dx.doi.org/10.35366/113425>

La fatiga es uno de los más comunes y tempranos síntomas de la esclerosis múltiple y se presenta en alrededor de 80% de los pacientes (52-88% aproximadamente); afecta negativamente la función, actividades diarias, empleo, actividades sociales y calidad de vida.¹⁻¹²

La fatiga en EM se asocia con el deterioro de la función cognitiva, reducción de la productividad laboral, además de coadyuvante de desórdenes como la depresión y la ansiedad, reduciendo la autonomía personal y las habilidades sociales,⁵ por lo que el temprano diagnóstico, abordaje y el tratamiento multidisciplinario del mismo mejora enormemente la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple.

Los tratamientos actuales para la fatiga se pueden dividir en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, siendo las siguientes:

Acetato de Glatiramer. En 2021 se publicó el estudio de Neuhaus y colaboradores, en el cual evaluaron 30 pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente con fatiga por un año, correlacionando variables clínicas, neuropsicológicas e inmunológicas del uso del medicamento que, por sus efectos inmunomodulatorios y antiinflamatorios, mostraron beneficios en un estudio previo de seis meses de Mertz; sin embargo, aunque el uso de acetato de Glatiramer mejora de manera global la fatiga y la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple, no se logró correlacionar sus efectos clínicos y moleculares.¹³

Amantadina, modafinil y metilfenidato. En el estudio TRIUMPHANT-MS, realizado en 141 pacientes, con 11% de los pacientes hispánicos, se valoró el uso de estos tratamientos con dosis máxima de amantadina de 200 mg/día, modafinil 200 mg/día, metilfenidato 20 mg/día, no encontrando mejoría significativa en las escalas con respecto al uso de placebo, pero sí reportó la presencia de mayores efectos adversos con 39, 40 y 40%, respectivamente. Se concluyó en el análisis *post hoc* que modafinil y metilfenidato presentan una pequeña mejoría de la fatiga en pacientes con somnolencia excesiva diurna; sin embargo, la recomendación general es la reducción de la indicación de estos medicamentos por los efectos adversos.⁶

Ejercicio. En una revisión de 2021 por Harrison y colaboradores se concluyó que el uso de al menos dos tipos de ejercicio (balance, aeróbico, fuerza y/o flexibilidad) tiene un efecto moderado a grande en la fatiga; siendo la mejor recomendación el uso de ejercicio para el balance y la terapia cognitivo-conductual.⁷

Las imágenes guiadas es un método de medicina complementaria que se define como la generación o recuerdo de diferentes imágenes mentales como la percepción de objetos o eventos, que pueden activar mecanismos usados en cognición, memoria y control emocional o motor; es el uso de la visualización mental para mejorar el humor y el bienestar físico. Este método se considera innovativo, efectivo, de bajo costo y conveniente que puede usarse de forma independiente o como método adyuvante; en

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Mitzel del Carmen Pérez Careta
E-mail: mitzel33@gmail.com



el estudio realizado por Beitollahi y colaboradores se sometió a un grupo de 60 pacientes con esclerosis múltiple (30 en el grupo de intervención y 30 en el control), siendo la intervención con el uso de las imágenes guiadas para reducir la fatiga, mejorar el humor y disminuir la percepción del estigma, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en el grupo después de la intervención (medido mediante la escala de severidad de fatiga), siendo la basal de 57.98 ± 13.33 y 59.72 ± 18.32 en los grupos control e intervención y posteriormente con una disminución de 23.64 en el grupo de intervención, demostrando que es un método que puede reducir significativamente la fatiga en los pacientes con esclerosis múltiple.³

La realidad virtual es el uso de simulaciones interactivas creadas por medio de la computadora, que presenta a los usuarios la oportunidad de adentrarse en ambientes que semejan y se sienten similares a los objetos reales; se apoya en dos conceptos: la presencia (sensación psicológica de estar dentro del escenario) y la inmersión (ligada al nivel de sensación real y las posibilidades de interacción). En una revisión realizada por Cortés-Pérez y colaboradores se incluyeron 12 estudios en los que se valoró el uso de la realidad virtual para mejorar la fatiga y la calidad de vida en los pacientes con esclerosis múltiple, encontrándose estudios de moderada calidad, los cuales apoyaban en un nivel bajo a medio para el tratamiento de la fatiga, siendo discretamente mayor que el uso de la terapia cognitiva para el tratamiento de la fatiga, por lo que debe considerarse como una terapia coadyuvante que provee motivación y como apoyo en la rehabilitación tradicional.⁵

El **dolor** es uno de los síntomas más severos, ha sido reportado en 8-32% de los pacientes,^{14,15} en algunos estudios hasta en 75% de los pacientes.¹² El dolor crónico se considera como el dolor que se presenta de manera continua o intermitente por lo menos durante tres meses, pasado el tiempo normal de cura; el cual es común e impacta significativamente en la vida de los pacientes con esclerosis múltiple.^{14,16-18} A su vez, en los pacientes con esclerosis múltiple puede dividirse en: dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor idiopático y dolor mixto.¹⁴

Dentro de las intervenciones para su tratamiento se encuentran los siguientes:

Antiinflamatorios no esteroideos. Son los que se utilizan más comúnmente (66.5%) para el dolor en los pacientes con esclerosis múltiple, con una mejoría para los pacientes con dolor nociceptivo en comparación con aquéllos de dolor mixto.¹⁸

Duloxetina. Con dosis de 30-120 mg/día se ha observado en pacientes con esclerosis múltiple una mejoría en intensidad del dolor, impacto en las actividades de la vida

diaria, calidad de vida, ansiedad/ depresión, fatiga, en por lo menos seis semanas de tratamiento, con una reducción de 39% en el dolor; sin embargo, los efectos adversos incluyeron: náusea, mareo, fatiga constipación y retención urinaria; considerándose actualmente una recomendación nivel B, con un número necesario a tratar de 6.4.¹⁶

Gabapentina. Efectiva para el dolor neuropático, en especial para lesiones de la columna, con dosis de hasta 3,600 mg/día, con una eficacia de 50% en la reducción del dolor mejorando la calidad de vida. Sin embargo, los efectos adversos son mucho mayores, incluyendo debilidad, edema, vértigo, sedación, cefalea y prurito; su número necesario a tratar es de 7.2 y se recomienda la realización de más estudios para valorar su eficacia.¹⁶

Amitriptilina (y otros antidepresivos tricíclicos). La dosis máxima es de 75 mg/día, mejora el dolor de origen neuropático, considerándose nivel C (posiblemente efectivo).¹⁶

Pregabalina. Se considera medicamento de segunda línea para el tratamiento del dolor neuropático, con dosis máxima de 600 mg/día, con una reducción del dolor en 50%, con efectos adversos en hasta 96% de los pacientes, siendo severos en 12% y los más frecuentes: la somnolencia y el mareo. Su número necesario a tratar es de 7.7.¹⁶

Tramadol. Aunque se considera segunda línea para el tratamiento del dolor neuropático, actualmente no hay suficiente evidencia del uso del tramadol para la mejoría del dolor neuropático y no hay estudios concluyentes en pacientes con esclerosis múltiple.¹⁶

Lamotrigina. La dosis máxima es de 900 mg/día, encontrando en los pacientes con lesiones incompletas de la médula, mejoría en el dolor por tacto, presión y calor, así como en los espasmos, paroxismos y el signo de Lhermitte relacionado al dolor.¹⁶

Venlafaxina. Se han observado efectos analgésicos por efectos centrales noradrenérgicos, obtenidos con dosis mayores de venlafaxina (225 mg/día), con hipertensión como el principal efecto adverso, por lo que debe considerarse como una segunda opción cuando no puede usarse la duloxetina.¹⁶

Opioides fuertes (metadona, morfina, oxicodeona, buprenorfina, fentanil). La mayoría de los estudios se han enfocado en su uso en dolor postoperatorio, se han usado en casos de dolor refractario; sin embargo, deben realizarse estudios controlados para valorar su eficacia real en los pacientes con esclerosis múltiple.¹⁶

Canabinoides. En pacientes con esclerosis múltiple se han utilizado dosis máximas de 129.6 mg de tetrahidro canabinol (THC) y 120 mg canabidiol (CBD), con una mejoría de 20% en el dolor; sin embargo, presentan efectos adversos en hasta 88.1% de los pacientes. Se considera que se deben usar como manejo conjunto y no como monoterapia para el manejo del dolor, se consideran como un manejo de tercera línea para el dolor neuropático.¹⁶

Carbamazepina. Con dosis máximas de 800 mg/día, su mayor empleo es en la neuralgia del trigémino¹⁶ así como para la distonía paroxística (también llamado espasmo tónico doloroso, presente en 2% de los pacientes con esclerosis múltiple).^{19,20}

Topiramato. En pacientes con neuralgia del trigémino por esclerosis múltiple. En el estudio del Di Stefano y colaboradores se encontró una mejoría del dolor por completo con dosis de 50-300 mg/día.¹⁵

Misoprostol. Con dosis de 300-800 µg se ha observado mejoría en el dolor del trigémino por esclerosis múltiple en pacientes que no habían respondido a otras terapias, incluso con mejoría total del dolor en los primeros cinco días de tratamiento con una reducción inicial de hasta 50% del dolor.¹⁵

Tratamientos quirúrgicos. En la neuralgia del trigémino en esclerosis múltiple se ha observado recurrencia de hasta 66% con los diversos tratamientos incluyendo: inyección percutánea de glicerol, compresión con balón, radiocirugía por estereotaxia, termocoagulación por radiofrecuencia y descompresión microvascular, con complicaciones de hasta 57% (incluyendo hemorragia, edema, etcétera).¹⁵

Dentro de las medidas no farmacológicas se encuentran:

Estimulación transcutánea eléctrica del nervio (TENS), ejercicios Ai Chi, estimulación transcraneal directa (tDCS), estimulación transcraneal de ruido aleatorio (tRNS), educación grupal telefónica, hipnosis, *neurofeedback*, reflexología. Desafortunadamente, a pesar del amplio rango de medidas no farmacológicas para el tratamiento del dolor crónico en los pacientes con esclerosis múltiple, la evidencia que apoya su uso es limitada e insuficiente, por lo cual deben realizarse más estudios con mayor calidad metodológica y mayor número de participantes para poder determinar su efectividad.^{12,14}

El **temblor** es el trastorno del movimiento más común en los pacientes con esclerosis múltiple,^{14,19,21,22} considerado como un movimiento involuntario, ritmo y oscilatorio de una parte del cuerpo,²¹ y fue de los síntomas principales propuestos en la tríada de Charcot (temblor, lenguaje escandido y nistagmo), con una prevalencia de 25-58% y reportando de 3-15% con temblor severo secundario a esclerosis múltiple,^{20,21} siendo lo más común una combinación de temblor postural y de intención.²⁰

Dentro de los principales tipos de temblores descritos se encuentran tres principales:²¹

Temblor cerebeloso. De 4-5 Hz que involucra las extremidades superiores.

Temblor cefálico. De 3-5 Hz involucra la cabeza “titubeo de la cabeza” y el tronco.

Temblor postural. De 7 a 12 Hz de mediana amplitud y en relación con un temblor postural de la mano.

Dentro de los tratamientos para el temblor en esclerosis múltiple se encuentran:

Betabloqueadores. El propranolol a dosis de 40-240 mg/día con la toma previa de electrocardiograma y vigilando los datos de hipotensión ortostática.²³

Primidona. No es un tratamiento aprobado en diversos países (como Estados Unidos), pero es un tratamiento eficaz para el temblor con dosis de 50 a 750 mg/día, pudiendo combinarse con propanolol cuando por monoterapia no hay mejoría de los síntomas.²³

Isoniazida, topiramato, carbamazepina, toxina botulínica tipo A, baclofeno, rituximab, riluzol, glutetimida, topiramato, gabapentina, lorazepam. Actualmente, se ha demostrado que estos tratamientos pueden presentar sólo cierta eficacia en el tratamiento del temblor.²³

Clozapina. Se considera opción cuando el resto de las opciones de tratamiento farmacológico no han sido efectivas; sin embargo, por el riesgo de agranulocitosis, se requiere la vigilancia del conteo celular.²³

Estimulación cerebral profunda y talamotomía.²⁰ Los estudios realizados han sido pequeños, retrospectivos y observacionales, por lo cual han sido insuficientes para proveer adecuada información en la eficacia y funcionalidad de dichas intervenciones; sin embargo, debe considerarse en casos seleccionados y refractarios.^{20,21}

REFERENCIAS

1. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2020; 27: 445-453. doi: 10.1111/ene.14110.
2. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüb A, et al. Ketogenic diet and fasting diet as nutritional approaches in multiple sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. Trials. 2020; 21(1): 1-9.
3. Beitollahi M, Forouzi MA, Tirgari B, Jahani Y. Fatigue, stigma, and mood in patients with multiple sclerosis: effectiveness of guided imagery. BMC Neurol [Internet]. 2022; 22(1): 1-9. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02677-3>
4. Broch L, Flemmen HO, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Ormstad H, Brunborg C, Celius EG. Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. Mult Scler Relat Disord. 2022; 64: 103955.
5. Cortés-Pérez I, Sánchez-Alcalá M, Nieto-Escámez FA, Castellote-Caballero Y, Obreiro-Gaitán E, Osuna-Pérez MC. Virtual reality-based therapy improves fatigue, impact, and quality of life in patients with *M. sclerosis*. A systematic review with a meta-analysis. Sensors (Basel). 2021; 21(21): 7389.
6. Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, Cordano C, Creasman J, Manguinao M, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. Lancet Neurol. 2021; 20(1): 38-48.
7. Harrison AM, Safari R, Mercer T, Picariello F, Van der Linden ML, White C, et al. Which exercise and behavioural interventions show

- most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Mult Scler J.* 2021; 27(11): 1657-1678.
- 8. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Muhlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J.* 2022; 28(7): 1020-1027.
 - 9. Palotai M, Nazeri A, Cavallari M, Healy BC, Glanz B, Gold SM, et al. History of fatigue in multiple sclerosis is associated with grey matter atrophy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14781.
 - 10. Herden L, Weissert R. The effect of coffee and caffeine consumption on patients with multiple sclerosis-related fatigue. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2262.
 - 11. Hubbard AL, Golla H, Lausberg H. What's in a name? That which we call multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler J.* 2021; 27(7): 983-938.
 - 12. Zhang T, Yan HX, An Y, Yin L, Sun PP, Zhao JN, et al. The efficacy and safety of manual therapy for symptoms associated with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Complement Med.* 2022; 28(10): 780-790.
 - 13. Neuhaus O, Köhler W, Then Bergh F, Kristoferitsch W, Faiss J, Rosenkranz T, et al. Glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis-associated fatigue-beneficial effects on self-assessment scales but not on molecular markers. *Biomolecules.* 2021; 11(3): 393.
 - 14. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12(12): CD012622.
 - 15. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 20.
 - 16. Oliveira RAA, Baptista AF, Sá KN, Barbosa LM, Nascimento OJMD, Listik C, et al. Pharmacological treatment of central neuropathic pain: consensus of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78(11): 741-752. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331468/>
 - 17. Rivel M, Achiron A, Dolev M, Stern Y, Zeilig G, Defrin R. Unique features of central neuropathic pain in multiple sclerosis: results of a cluster analysis. *Eur J Pain.* 2022; 26(5): 1107-1122.
 - 18. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde DM, Williams DA, Claww DJ, Braley TJ. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain.* 2021; 162(5): 1426-1433.
 - 19. Al Dehailan AS. Paroxysmal dystonia as an initial presentation of multiple sclerosis posing a diagnostic challenge. *Neurosciences.* 2019; 24(3): 236-239.
 - 20. Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement disorders in multiple sclerosis: an update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2022; 12: 14.
 - 21. Artusi CA, Farooqi A, Romagnolo A, Marsili L, Balestrino R, Sokol LL, et al. Deep brain stimulation in uncommon tremor disorders: indications, targets, and programming. *J Neurol.* 2018; 265(11): 2473-2493.
 - 22. Western DG, Neild SA, Jones R, Davies-Smith A. Personalised profiling to identify clinically relevant changes in tremor due to multiple sclerosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019; 19(1): 162.
 - 23. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol.* 2011; 31(1): 65-77.



Sección IV: capítulo 3

Alteraciones psicológicas y cognitivas

Psychological and cognitive alterations

Npsic. Gilberto Martínez Estrella*

* Neurólogo.

FES Zaragoza, UNAM.

Citar como: Martínez EG. Alteraciones psicológicas y cognitivas. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 99-101. <https://dx.doi.org/10.35366/113426>

El impacto psicológico de la esclerosis múltiple está relacionado estrechamente con la calidad de vida de la persona que vive con este padecimiento. De este modo, se ha reportado que un puntaje más alto en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de Kurtze se encuentra asociado con mayor deterioro en la calidad de vida del paciente. Además, otros factores están relacionados, tal es el caso de la duración del padecimiento, la presencia de un brote en los últimos tres meses, así como la gravedad y cantidad de síntomas que muestra la persona.¹

Debido al curso impredecible en cada persona, el impacto de los síntomas en la vida diaria y la posibilidad de recaídas durante el tiempo, la esclerosis múltiple causa síntomas emocionales que están relacionados con estos aspectos. Por este motivo, se pueden presentar preocupaciones, desesperanza y miedo,² así como la presencia de cuadros clínicos de depresión, ansiedad y estrés.^{3,4}

Derivado de lo anterior, las intervenciones terapéuticas que han reportado efectividad en personas con esclerosis múltiple son el acompañamiento en psicoterapia cognitivo-conductual, principalmente en síntomas de ansiedad y estrés.^{5,6} Además, se recomiendan terapias de relajación como relajación muscular progresiva, *mindfulness*, yoga y *biofeedback* que reducen la respuesta del sistema nervioso autónomo.⁴⁻⁹ En los últimos años se ha trabajado con terapia asistida con animales en personas con esclerosis múltiple, los beneficios se han encontrado principalmente en la equinoterapia, que reporta una

mejoría en la percepción general de salud y la reducción de síntomas de depresión.¹⁰

Por otro lado, una evaluación neuropsicológica utiliza diversas pruebas cognitivas como herramientas cuantitativas y cualitativas que pretenden determinar las alteraciones cognitivas en un paciente. Lo anterior, permite la toma de decisiones clínicas enfocadas en el tratamiento y en un diagnóstico neuropsicológico.¹¹ Dentro de las funciones evaluadas por el área de neuropsicología se encuentran la atención, memoria, lenguaje, praxias, visopercepción, funciones ejecutivas y el funcionamiento intelectual.¹²

Las alteraciones cognitivas en pacientes con esclerosis múltiple son frecuentes, ya que afecta alrededor de 65% de las personas con este padecimiento.¹³ Aunque la presencia y evolución del deterioro cognitivo es muy heterogéneo en cada paciente.¹⁴ Actualmente, la evaluación neuropsicológica de personas con esclerosis es frecuente en investigación; sin embargo, no se realiza comúnmente en contextos clínicos. Es indispensable que se efectúe un perfil neuropsicológico desde el diagnóstico de esclerosis múltiple y se mantengan evaluaciones periódicas que permitan conocer la progresión del padecimiento.¹⁵

El perfil cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple puede variar según sea el caso, por lo que se plantea la necesidad de contar con evaluaciones neuropsicológicas que midan cada una de las funciones cognitivas.¹⁴ Es importante mencionar que, si bien el EDSS se relaciona con la percepción de calidad de vida, en entornos clínicos se

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Npsic. Gilberto Martínez Estrella
E-mail: gil_martinez_e@hotmail.com



considera erróneamente concomitante el puntaje de EDSS con el desempeño cognitivo, lo que genera la necesidad de contar con una evaluación cognitiva adecuada.¹⁶

Dentro de los instrumentos de screening que se pueden emplear para determinar la presencia de deterioro cognitivo se encuentra el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS). Por otro lado, en la elaboración de un perfil completo, baterías como la escala de inteligencia de Wechsler (WAIS) son útiles para conocer el desempeño en cada función. Sin embargo, las principales alteraciones se encuentran en la memoria y el funcionamiento ejecutivo, incluidos la velocidad de procesamiento, fluidez verbal y memoria de trabajo.^{17,18} Por este motivo, el uso de instrumentos como el test de símbolos y dígitos (SDMT), *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), test de aprendizaje verbal de California (CVLT-II), test breve de memoria visoespacial (BVMT-R) y *Trail Making Test* (TMT) son sensibles para identificar déficits en las funciones frecuentemente alteradas.^{19,20}

Los síntomas cognitivos en personas con esclerosis múltiple se relacionan con problemas en actividades de su vida diaria y afectan directamente las actividades laborales o académicas.¹⁵ La rehabilitación neuropsicológica se enfoca en identificar las necesidades de la persona, y tomando en cuenta los principales déficits genera programas de tratamiento individualizados para cada paciente.¹¹ La rehabilitación es un apoyo clave en el tratamiento de esclerosis múltiple, los pacientes con programas multidisciplinarios presentan una mejoría en las actividades de su vida diaria. Sumado a lo anterior, se ha observado que los programas de rehabilitación en pacientes con esclerosis múltiple incrementan el rendimiento en funciones como memoria, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y atención. Esta mejoría se conserva a lo largo del tiempo.²¹⁻²³

REFERENCIAS

- Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MA. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2020; 10(11): e041249. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249>
- Fahy A, Maguire R. Potentially modifiable associates of anxiety in people with multiple sclerosis: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2022; 44(26): 8201-8212. Available in: <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.2022776>
- Hadoush H, Alawneh A, Kassab M, Al-Wardat M, Al-Jarrah M. Effectiveness of non-pharmacological rehabilitation interventions in pain management in patients with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation.* 2022; 50(4): 347-365. Available in: <https://doi.org/10.3233/NRE-210328>
- Weld-Blundell IV, Grech L, Learmonth YC, Marck CH. Lifestyle and complementary therapies in multiple sclerosis guidelines: systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2022; 145(4): 379-392. Available in: <https://doi.org/10.1111/ane.13574>
- Thompson B, Moghaddam N, Evangelou N, Baufeldt A, das Nair R. Effectiveness of acceptance and commitment therapy for improving quality of life and mood in individuals with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 63: 103862. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103862>
- Ghien I, Rutten S, Boeschoten RE, Houniet-de Gier M, van Wegen EEH, van den Heuvel OA, et al. The effects of cognitive behavioral and mindfulness-based therapies on psychological distress in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's disease: two meta-analyses. *J Psychosom Res.* 2019; 122: 43-51. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.05.001>
- Kneebone II, Van Zanden BE, Dorstyn DS, Roberts RM, Lord SR, Querstret D, et al. Relaxation and related therapies for people with multiple sclerosis (MS): a systematic review. *Clin Rehabil.* 2022; 36(7): 883-899. Available in: <https://doi.org/10.1177/02692155221091509>
- Shohani M, Kazemi F, Rahmati S, Azami M. The effect of yoga on the quality of life and fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2020; 39: 101087. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101087>
- Simpson R, Simpson S, Wasilewski M, Mercer S, Lawrence M. Mindfulness-based interventions for people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-aggregation of qualitative research studies. *Disabil Rehabil.* 2022; 44(21): 6179-6193. Available in: <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1964622>
- Rodríguez-Martínez MDC, De la Plana Maestre A, Armenta-Peinado JA, Barbancho MA, García-Casares N. Evidence of animal-assisted therapy in neurological diseases in adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(24): 12882. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijerph182412882>
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press, 2012.
- Morgan J, Ricker J. *Textbook of clinical neuropsychology*, 2nd ed. Taylor & Francis, 2018.
- Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med.* 2022; 27(7): 1514-1531. Available in: <https://doi.org/10.1080/13548506.2021.1894345>
- Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, Higueras Y, Téllez-Lara N, Carreres-Polo J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci.* 2021; 42(12): 5183-5193. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05165-7>
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020; 19(10): 860-871. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Lisak M, Spiljak B, Pasic H, Trkanjec Z. Cognitive aspects in multiple sclerosis. *Psychiatr Danub.* 2021; 33(Suppl 13): 177-182.
- Elwick H, Topcu G, Allen CM, Drummond A, Evangelou N, Nair RD. Cognitive measures used in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2022; 32(9): 2464-2481. Available in: <https://doi.org/10.1080/09602011.2021.1936080>
- Brochet B, Clavelou P, Defer G, De Seze J, Louapre C, Magnin E, et al. Cognitive impairment in secondary progressive multiple sclerosis: effect of disease duration, age, and progressive phenotype. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 183. Available in: <https://doi.org/10.3390/brainsci12020183>
- Corfield F, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the brief cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther.* 2018; 7(2): 287-306. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0102-3>

20. Manca R, Sharrack B, Paling D, Wilkinson ID, Venneri A. Brain connectivity and cognitive processing speed in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences.* 2018; 388: 115-127. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.03.003>
21. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10(10): CD008754. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008754.pub4>
22. Klein OA, Drummond A, Mhizha-Murira JR, Mansford L, dasNair R. Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives. *Neuropsychol Rehabil.* 2019; 29(4): 491-512. Available in: <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1309323>
23. Iodice R, Aceto G, Ruggiero L, Cassano E, Manganelli F, Dubbioso R. A review of current rehabilitation practices and their benefits in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023; 69: 104460. doi: 10.1016/j.msard.2022.104460.



Sección IV: capítulo 4

Disfunción vesical, sexual e intestinal

Bladder, sexual and intestinal dysfunction

Dr. Víctor Hugo Gómez Arias

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Gómez AVH. Disfunción vesical, sexual e intestinal. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 102-104. <https://dx.doi.org/10.35366/113427>

DISFUCIÓN VESICAL

Los síntomas urinarios debidos a disfunción vesical se presentan hasta en 90%¹ de los pacientes con esclerosis múltiple en algún momento del curso de la enfermedad. La mitad de los pacientes con esclerosis múltiple que no presentan síntomas clínicos tendrán alteraciones en estudios urodinámicos.² El funcionamiento vesical requiere la integridad de reflejos del sistema nervioso autónomo con participación de estructuras centrales en corteza frontal, tallo cerebral y médula espinal.³

La disfunción de la vejiga se puede clasificar en tres categorías:⁴

1. Llenado deficiente, manifestado por urgencia, aumento de frecuencia, nicturia, incontinencia con Valsalva.
2. Vaciado deficiente, manifestado por sensación de vaciado incompleto, vacilación urinaria o incapacidad para orinar, chorro urinario lento o intermitente, tenesmo vesical, incontinencia sin sensación de plenitud vesical.
3. Disfunción mixta (llenado y vaciado).

Se debe tratar de identificar el tipo de disfunción para guiar el estudio y el tratamiento posteriores,⁵ aunque es importante tener en cuenta que los síntomas pueden ser similares y no siempre se puede identificar el tipo exacto de disfunción mediante el interrogatorio.¹ Es conveniente que

el paciente lleve un diario de su hábito vesical, con dos o tres días de registro para caracterizar mejor las alteraciones.⁵ El interrogatorio también debe incluir las comorbilidades y fármacos que puedan contribuir a la alteración vesical. En presencia de síntomas, se justifica una evaluación urológica adicional que puede incluir⁵ estudios urodinámicos, video-urodinamia, electromiografía.

Estrategias terapéuticas para disfunción del llenado vesical:⁵⁻⁷

No farmacológicas: mantener peso saludable, suspender hábito tabáquico, ejercicios del suelo pélvico (Kegel), restricción hídrica, evitar beber líquidos antes de dormir o si el paciente realizará alguna actividad sin baño accesible, micción programada a intervalos regulares, evitar irritantes y diurético como cítricos, cafeína o alcohol, evitar el estreñimiento para reducir la presión intraabdominal.

Farmacológicas: anticolinérgicos son de primera línea. La dosis debe individualizarse y titularse cada una a dos semanas en función de la eficacia y los efectos secundarios. Oxibutinina 5-10 mg dos o tres veces al día, tolterodina 1-2 mg dos veces al día, darifenacina 7.5-15 mg una vez al día, solifenacina 5-10 mg una vez al día, fesoterodina 4-8 mg una vez al día. Agonista beta-3 adrenérgico es de segunda elección, los principales efectos adversos son hipertensión, cefalea, angioedema e inhibición del CYP2D6. Mirabegrón 25-50 mg una vez al día. Otras opciones incluyen desmopresina, exclusivamente para el tratamiento de la nicturia, 0.2-0.4 mg 30

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Víctor Hugo Gómez Arias
E-mail: dr.vhga@gmail.com



minutos antes de dormir con determinaciones periódicas de niveles de sodio.

Tratamientos invasivos: toxina botulínica intravesical para relajar el músculo detrusor. Los beneficios suelen durar de 10 a 12 meses. Los efectos secundarios incluyen retención urinaria, infección urinaria y, en raras ocasiones, debilidad muscular por absorción sistémica. Capsaicina intravesical puede ser útil. Los efectos secundarios incluyen sensación de dolor suprapúbico, aumento de la incontinencia y hematuria macroscópica. Neuromodulación sacra mediante colocación de un neuroestimulador hacia el nervio sacro. Otra opción es la cistoplastía de aumento para ampliar quirúrgicamente la vejiga y aumentar su capacidad, lo cual reduce la presión del detrusor; sin embargo en los estudios clínicos formales los datos de su eficacia son limitados.

Estrategias terapéuticas para disfunción del vaciamiento vesical^{5,8}

Cateterismo intermitente es de elección en pacientes con EM con retención urinaria crónica. La frecuencia depende de la severidad de los síntomas, aunque se debe intentar lograr un vaciado de 250-500 mL con cada cateterismo. La colocación de un catéter suprapúbico o urostomía se reserva para la retención urinaria grave de pacientes en quienes no es factible cateterismo uretral. Se deben evitar sondas uretrales permanentes.

Las infecciones urinarias son una comorbilidad frecuente, ocurren en aproximadamente 80% de los pacientes.¹ La disfunción vesical aumenta el riesgo de estas infecciones, sobre todo cuando se requiere cateterismo intermitente. Los síntomas urinarios crónicos derivados de infecciones pueden superponerse a los de la disfunción vesical en sí. Los síntomas urinarios deben ser evaluados mediante análisis y cultivo de orina⁹ para establecer tratamiento. La bacteriuria asintomática no debe tratarse. El uso de antibióticos a largo plazo y la profilaxis antibiótica deben ser evitados.

DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual es una complicación frecuente en los pacientes con esclerosis múltiple y puede afectar tanto a hombres como a mujeres. En los hombres, los problemas más comunes incluyen disfunción eréctil, disminución de la libido y dificultades en la eyaculación. En las mujeres, se pueden presentar trastornos en la excitación sexual, disminución de la lubricación vaginal y dificultades para alcanzar el orgasmo.¹ Estos síntomas son multifactoriales, influyen en ellos aspectos psicológicos, así como la presencia de otros síntomas de la enfermedad. El impacto de la disfunción sexual en la calidad de vida de los pacientes

con esclerosis múltiple es significativo y el manejo debe ser multidisciplinario con urólogos, ginecólogos y psicólogos.⁵

Estrategias en el tratamiento^{5,10,11}

En la disfunción eréctil, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 orales son los recomendados como tratamiento médico de primera línea, siendo cefalea, enrojecimiento facial y dispepsia los principales efectos adversos. Las inyecciones intracavernosas de fármacos vasoactivos (solos o en combinación) se consideran el tratamiento de segunda línea, se tiene dolor y priapismo como efectos adversos. Dispositivos mecánicos como bombas de vacío y anillos podrían ser efectivos y pueden ser ofrecidos a los pacientes. Las prótesis de pene son un tratamiento reservado para pacientes seleccionados.

La mayor barrera para la actividad sexual en la mujer es la incontinencia urinaria y los problemas de movimiento y espasticidad, por lo que deben ser identificados y tratados. El sildenafil puede mejorar la excitación sexual subjetiva.

DISFUNCIÓN INTESTINAL

La disfunción intestinal es altamente prevalente en pacientes con esclerosis múltiple y es multifactorial.¹² Tanto el estreñimiento como la incontinencia fecal pueden afectar a los pacientes y el impacto en su vida es significativo. Si bien la duración de la enfermedad y la discapacidad pueden aumentar la probabilidad de desarrollar estos síntomas, incluso los pacientes con enfermedad estable y de corta duración, con discapacidad menor, pueden tener síntomas.¹³

Al ser multifactorial, ante la presencia de síntomas intestinales, siempre deben evaluarse las comorbilidades como diabetes y antecedentes de lesiones obstétricas. Dadas las vías neurológicas comunes de los órganos pélvicos, la disfunción urogenital debe evaluarse adecuadamente. También hay que señalar que existe una mayor incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes con esclerosis múltiple, que debe ser investigada.¹⁴ Asimismo se debe analizar el posible efecto de los medicamentos utilizados por el paciente, en particular fármacos antimuscarínicos y fármacos utilizados para la espasticidad, como el baclofeno. La polifarmacia en general puede ser una causa de estreñimiento, mientras que la metformina, las estatinas y los antibióticos pueden ser responsables de heces blandas.¹³

Estrategias de tratamiento^{12,14,15}

Cambios en la dieta: aumento en la cantidad de fibra y adecuada hidratación. Algunas medidas adicionales pueden incluir masaje abdominal, utilizando la palma de la mano en un movimiento circular de derecha a izquierda.

Laxantes: se indican por la noche y hay varias opciones. *Psyllium* es un agente de carga que podría funcionar para el estreñimiento de tránsito lento. Lactulosa se recomienda en pacientes con síntomas leves porque debido a la fermentación y producción de metano puede aumentar la distensión. El polietilenglicol es preferible, ya que no depende de la fermentación bacteriana para su activación, es bastante efectivo y la dosis se puede ajustar dentro de un amplio rango. Los supositorios de bisacodilo actúan como estimulantes rectales y tienen un inicio de acción muy rápido. La prucaloprida es un agonista 5-HT4 altamente selectivo que ha demostrado ser efectivo en pacientes con estreñimiento crónico, se han reportado efectos adversos como cefalea, náuseas, dolor abdominal y diarrea, por lo que se considera de segunda línea.

Biorretroalimentación: aborda la disinergeria del piso pélvico, así como la debilidad del esfínter y la capacidad de identificar el contenido rectal, mientras se aprende a resistir la necesidad de defecar, puede mejorar los síntomas de estreñimiento y de incontinencia fecal. Tres estudios han demostrado su eficacia en pacientes con esclerosis múltiple. Ningún estudio comparativo ha demostrado que sea superior a un régimen intestinal bien establecido, pero en la práctica actual se considera como el siguiente paso si la terapia con laxantes ha fallado.

Neuroestimulación sacra: es un procedimiento de dos etapas. Después de un periodo de prueba de dos semanas, si se registra un efecto positivo a través de un diario intestinal, se implanta un estimulador permanente. Se ha informado una mejoría en la incontinencia fecal que oscila entre 59 y 92% en pacientes con lesiones medulares. Menor evidencia en esclerosis múltiple específicamente. Se debe considerar que, en esclerosis múltiple, la eficacia de la estimulación puede perderse con la progresión y también que portar el dispositivo puede limitar la realización de resonancias magnéticas necesarias en el seguimiento de la enfermedad.

Enemas evacuantes: mejora los síntomas en estreñimiento severo y reduce el tiempo dedicado al baño. Es un tratamiento rentable, que reduce la necesidad de ingresos hospitalarios, consultas médicas e infecciones urinarias. La participación del paciente y cuidador es esencial para obtener un resultado exitoso.

Colostomía: en incontinencia fecal grave. Reduce el tiempo dedicado al cuidado intestinal y puede brindar independencia, al mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque puede existir resistencia de parte de los

pacientes a su realización, en estudios posteriores se ha encontrado que un gran porcentaje afirma que “desearía haberlo hecho antes”.

Cirugía de reparación de esfínteres anales: opción en algunos casos de incontinencia fecal grave, reservado para casos refractarios al resto de tratamientos.

REFERENCIAS

- Declemy A, Haddad R, Chesnel C, Charlanes A, Le Breton F, Sheikh Ismael S, et al. Prevalence of comorbidities in multiple sclerosis patients with neurogenic bladder. *Prog Urol*. 2021; 31 (12): 732-738.
- Erden E, Ersoz M, Tiftik T, Erden E. The neurogenic bladder characteristics and treatment approaches in the patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 58: 103439.
- Benaroch EE. Neural control of the bladder: recent advances and neurologic implications. *Neurology*. 2010; 75 (20): 1839-1846.
- Thomas S, Bradley J, Cole G, Girvan M, Metcalfe G, Naik P, et al. The neurogenic bladder: developing a consensus bladder and bowel management pathway for people with MS. *Br J Nurs*. 2022; 31 (21): 1088-1095.
- Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol*. 2016; 69 (2): 324-333.
- Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2012; 62 (5): 816-830.
- Ginsberg D, Cruz F, Herschorn S, Gousse A, Keppenne V, Aliotta P, et al. OnabotulinumtoxinA is effective in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity [corrected] regardless of concomitant anticholinergic use or neurologic etiology. *Adv Ther*. 2013; 30 (9): 819-833.
- Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29 (1): 159-164.
- Goetz LL, Cardenas DD, Kennelly M, Bonne Lee BS, Linsenmeyer T, Moser C, et al. International spinal cord injury urinary tract infection basic data set. *Spinal Cord*. 2013; 51 (9): 700-704.
- Lombardi G, Nelli F, Celso M, Mencarini M, Del Popolo G. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*. 2012; 9 (4): 970-985.
- Forsythe E, Horsewell JE. Sexual rehabilitation of women with a spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2006; 44 (4): 234-241.
- Wyndaele JJ, Kovindha A, Igawa Y, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, et al. Neurologic fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29 (1): 207-212.
- Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018; 8: 79-90.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015; 21 (3): 282-293.
- Krassioukov A, Eng JJ, Claxton G, Sakakibara BM, Shum S. Neurogenic bowel management after spinal cord injury: a systematic review of the evidence. *Spinal Cord*. 2010; 48 (10): 718-733.



Sección V: introducción

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica

Neuromyelitis optica spectrum disorder

Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Citar como: Sánchez MCM. Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 105-106. <https://dx.doi.org/10.35366/113428>

Es una enfermedad autoinmune que provoca una inflamación multifocal del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente a los nervios ópticos y la médula espinal de forma monofásica o en brotes.¹ La primera descripción fue realizada por Sir Clifford Albutt en 1870, pero Eugene Devic y Fernand Gault fueron quienes, en 1894, caracterizaron tanto la clínica como los procesos patológicos de esta entidad cuando publicaron los casos de 17 pacientes con asociación de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa aguda (MTA) en forma simultánea o separada por escaso tiempo. Durante años esta afección fue clasificada como variante de la esclerosis múltiple.² En el año 2004 se descubrió la presencia de una inmunoglobulina G específica, cuyo blanco es la AQP4, en suero de pacientes con enfermedad de Devic, pero no de aquellos con esclerosis múltiple típica, por lo que se consideró como una entidad distinta con un curso crónico y recidivante.³ El autoanticuerpo AQP4-IgG es detectable en más de 80% de los pacientes con NMOSD y es patógeno, lo que inicia las lesiones inflamatorias del SNC y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.⁴

Representa de 1 a 2% de todos los casos de enfermedad desmielinizante inflamatoria del SNC en los Estados Unidos y Europa, de manera que la esclerosis múltiple es mucho más común. Las estimaciones de incidencia y prevalencia han oscilado entre 0.037 y 0.73 casos por cada 100,000 personas y entre 0.7 y 10.0 casos por cada 100,000 personas, respectivamente. Afecta a todas las

etnias, pero predomina en afrodescendientes y asiáticos.⁵ En México se estima que la incidencia aproximada es de 1.3 casos por cada 100,000 habitantes.

La mediana de edad de inicio del trastorno es de 40 años, pero puede afectar a personas de cualquier edad, y hasta 20% de los casos suceden en niños o en adultos mayores de 65 años. La enfermedad seropositiva tiene una preponderancia femenina que se acerca a 90%, mientras que los casos seronegativos tienen una distribución igual por sexos. Hasta 3% de los casos son familiares.⁶

El término NMOSD incluye la NMO más otras formas restringidas del trastorno, como neuritis óptica (NO) recurrente, mielitis transversa (MT) recidivante y algunas presentaciones encefálicas y del tronco cerebral comunes en niños.^{1,7}

Se han identificado seis síndromes clínicos centrales en NMOSD. Se clasifican según su ubicación: nervio óptico, médula espinal, área postrema del bulbo raquídeo, otras regiones del tronco encefálico, diencéfalo o cerebro.^{1,7}

Neuritis óptica: presentan pérdida visual unilateral, bilateral o escotoma, discromatopsia y dolor ocular exacerbado por el movimiento ocular.^{1,7}

Mielitis transversa aguda: causa debilidad en las extremidades, entumecimiento, pérdida sensorial o dolor por debajo del nivel de la lesión, así como disfunción de la vejiga y el intestino.^{1,7}

Síndrome del área postrema: es la característica de presentación del NMOSD en 10% de los pacientes y ocurre

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Claudia Marisol Sánchez Martínez
E-mail: clamar789@hotmail.com



en algún momento de la enfermedad en 15 a 40% de los pacientes. Los vómitos duran una mediana de dos semanas y, hasta en dos tercios de los casos, después se presenta un evento de neuritis óptica o mielitis. El síndrome de área postrema puede acompañar a un evento de mielitis, la cual la localización más común es cervical y la menos común dorsal.^{1,8}

Síndromes diencefálicos: incluyen hipersomnia, narcolepsia, anorexia, hipotermia, hiponatremia, hiperprolactinemia, menstruaciones irregulares y cambios conductuales debidos a lesiones a nivel del tálamo, hipotálamo o periependimarias del tercer ventrículo.^{1,7}

Síndromes cerebrales: pueden presentarse con hemiparesia, pérdida hemisensorial, encefalopatía, pérdida del campo visual postquiasmática y pérdida de la visión cortical a menudo asociadas con lesiones extensas, irregulares, confluyentes, subcorticales o de sustancia blanca profunda.^{1,7}

Lesiones del tronco encefálico: pueden causar disfunción oculomotora, pérdida de la audición, vértigo, disgracia u otros síntomas de los nervios craneales.^{1,7}

El diagnóstico se realiza cumpliendo con los criterios diagnósticos para NMO y estudios como resonancia magnética (RM) que es el examen de elección para identificar las lesiones. En la etapa aguda son hiperintensas en secuencias T2-Flair e hipointensas en secuencias T1 y pueden presentar realce con gadolinio.

El compromiso uni o bilateral del nervio óptico, en su porción posterior o quiasmática, al provocar una NO retrobulbar extensa, sugiere NMOSD. La MT longitudinal extensa (MTLE) que se expande ≥ 3 segmentos vertebrales involucra la sustancia gris central con realce en la fase aguda y atrofia en la fase crónica. Dicho hallazgo es algo característico y se observa evolutivamente en la mayoría de los casos, donde destaca que en su debut 14% se presentan como MT.⁹

Las lesiones en médula dorsal, área postrema y síndromes cerebrales son más frecuentes en niños, predominando en áreas de mayor expresión de AQP4.⁹ El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede presentar, en la mitad de los casos, aumento de proteínas y pleocitosis con predominio de polimorfonucleares. Un bajo porcentaje de pacientes presenta bandas oligoclonales (BOC) en LCR al inicio de

la enfermedad, las cuales tienden a desaparecer con el tiempo, a diferencia de la EM. Se ha visto también elevación de la proteína astrocítica GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) en LCR en casos con mayor número de recaídas y se correlaciona con un mayor grado de discapacidad.⁴

La determinación en suero del anticuerpo anti-AQP4 es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad, al ser positiva en 60-90% de los casos de NMO. Son altamente específicos para NMO (85-99%) con una sensibilidad del 70-90%. Por otra parte, 10-25% de los pacientes diagnosticados con NMOSD son seronegativos para anti-AQP4 y, de este grupo, una fracción resulta positiva para anticuerpos anti-MOG.⁴

El diagnóstico temprano y apropiado de la NMO y la institución del tratamiento son importantes en vista del curso progresivo de la enfermedad, su daño severo al sistema nervioso y su impacto devastador en la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med. 2022; 387 (7): 631-639. doi: 10.1056/NEJMra1904655.
2. Devic E. Myélite aigue dorso-lombaire avec névrite optique-Autopsie. En: Congrès Francais de Médecine (Première Session; Lyon, 1894; Procès-Verbaux, Mémoires et Discussions). Lyon, France; Paris, France: Asselin et Houzeau; Louis Savy, 1895. pp. 434-439.
3. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004; 364 (9451): 2106-2112.
4. de Seze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept. Rev Neurol (Paris). 2016; 172 (4-5): 256-262.
5. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. Ann Neurol. 2016; 79 (5): 775-783.
6. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Neurology. 2021; 96 (2): 59-77.
7. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. Mayo Clin Proc. 2017; 92 (4): 663-679.
8. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, et al. Area postrema syndrome: frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. Neurology. 2018; 91 (17): e1642-e1651.
9. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenembaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology. 2015; 84 (11): 1165-1173.



Sección V: capítulo 1

Neuritis óptica en el espectro de neuromielitis óptica

Neuromyelitis optica in the neuromyelitis optica spectrum disorder

Dra. Eugenia Morelos Figaredo

Hospital General Morelia ISSSTE. México.

Citar como: Morelos FE. Neuritis óptica en el espectro de neuromielitis óptica. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 107-109. <https://dx.doi.org/10.35366/113429>

La neuritis óptica es una manifestación común de los trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), tanto infecciosos como no infecciosos; que sea de origen autoinmune es la principal preocupación. La neuritis óptica suele ser la primera manifestación clínica de la esclerosis múltiple; sin embargo, de acuerdo con la revisión de 2017 de los criterios de McDonald, el nervio óptico no se reconoce como una región del SNC que contribuya a la diseminación radiológica en el espacio.¹

Nuestro conocimiento de la neuritis óptica ha crecido enormemente, sobre todo desde principios de la década del 2000 con la identificación de autoanticuerpos contra AQP4 en el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y anticuerpos contra la glicoproteína de mielina oligodendrocitos (MOG-IgG) en la enfermedad asociada a anticuerpos contra la glicoproteína de mielina oligodendrocitos (MOGAD). Los estudios epidemiológicos indican que en las personas de raza blanca la esclerosis múltiple representa aproximadamente 50-80% de los casos de neuritis óptica, mientras que alrededor de 30% siguen siendo idiopáticas.

NMOSD y MOGAD son las causas más frecuentes de neuritis óptica en la población asiática y latina, siendo la NMOSD responsable de hasta 40% y MOGAD de 30% de los casos. Aún más raras son otras neuropatías ópticas autoinmunes, como la meningoencefalomieltitis asociada a GFAP y la autoinmunidad asociada a CRMP5-IgG. Las características distintivas, las implicaciones para la recuperación visual, el pronóstico y el tratamiento de estas

neuropatías ópticas autoinmunes hacen que su reconocimiento sea primordial.

AQP4 es un canal de agua ubicado en los procesos de los pies de los astrocitos que ayuda a facilitar el movimiento del agua a través de la membrana celular. Se expresa ampliamente en el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos específicamente en los astrocitos del nervio óptico, los de la retina y las células de Müller; lo que permite múltiples mecanismos de posible deterioro visual y explica las manifestaciones clínicas exclusivas de la enfermedad. Los anticuerpos contra AQP4 activan el sistema del complemento que conduce al daño de los astrocitos. La desmielinización ocurre como un proceso secundario a la lesión de los astrocitos.²

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la NMOSD son la neuritis óptica, la mielitis transversa longitudinalmente extensa y el síndrome del área postrema. La mayoría (70-90%) de los pacientes con NMOSD son seropositivos para AQP4-IgG, que es un biomarcador patogénico específico de la enfermedad. Como ya se mencionó, en comparación con las personas con esclerosis múltiple, la NMOSD es mucho menos frecuente en personas de raza blanca y es más común en pacientes de ascendencia asiática, africana o en nuestra población. Además, hay un mayor predominio femenino (9:1 frente a 2:1) y una edad de aparición más tardía (media de 40 años frente a 30 años) en la NMOSD que en la esclerosis múltiple.³

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Eugenia Morelos Figaredo
E-mail: neuro.emf@gmail.com



www.medigraphic.com/neurologia

La neuritis óptica en pacientes con NMOSD AQP4-IgG seropositiva puede ser grave y la recuperación suele ser mala: más de 80% de los pacientes con NMOSD tienen una agudeza visual (AV) de 20/200 o peor y el 30% no se recuperan. Los pacientes con neuritis óptica presentan pérdida visual subaguda muy variable y con frecuencia se describe como visión borrosa o “ver a través de una neblina”. Se establece a lo largo de horas o días y usualmente, alcanza el céñit en dos semanas, también presentan defectos campimétricos, discromatopsia (el déficit azul-amarillo es más frecuente en la fase aguda y el rojo-verde a los seis meses) y dolor retro-ocular exacerbado por el movimiento ocular que no se distingue de la neuritis óptica en la esclerosis múltiple o de una forma idiopática. Puede asociarse también a visión de fosfeno, que a menudo aparecerá con los movimientos del ojo. Menos frecuente, pero también típico, es el efecto Pulfrich, en el que la diferencia de velocidad de conducción del nervio óptico afecto respecto al sano hace que los objetos que se mueven horizontalmente se perciban como si se alejasen o acercasen en función del sentido de movimiento. Los síntomas visuales pueden empeorar de manera transitoria con el aumento de temperatura corporal (fenómeno de Uhthoff).⁴

La neuritis óptica bilateral simultánea se produce en aproximadamente 20% de los pacientes y la recurrencia es frecuente. El edema del disco óptico suele estar presente en menos de un tercio de los pacientes. En la neuritis óptica asociada a NMOSD, la RM de las órbitas suele mostrar lesiones longitudinales extensas del nervio óptico que afectan a múltiples segmentos nerviosos, lo que rara vez se observa en la neuritis óptica asociada a la esclerosis múltiple.

La afectación aislada del quiasma óptico o del tracto óptico es más frecuente en personas con NMOSD que en individuos con otras causas de neuritis óptica. Es importante distinguir los subtipos de neuritis óptica porque varias terapias para la esclerosis múltiple pueden empeorar el curso de la enfermedad NMOSD. Los pacientes con NMOSD AQP4-IgG positiva tienen un alto riesgo de recaída y, por lo tanto, se recomienda la inmunosupresión crónica.

En el contexto de la neuritis óptica asociada a NMOSD, el pronóstico visual puede ser peor que en otros subtipos de neuritis óptica. Aproximadamente el 30% de los pacientes con NMOSD permanecerán funcionalmente ciegos en su ojo afectado después de un evento de neuritis óptica, mientras que el resto cursarán con una enfermedad recidivante. Un estudio multicéntrico demostró que una edad de inicio más temprana se asocia con un mayor riesgo de neuritis óptica recurrente y ceguera.⁵

La resonancia magnética (RM), las pruebas de campo visual, los potenciales evocados visuales (PEV) y la tomografía de coherencia óptica (TCO) pueden ayudar en el diagnóstico de la neuritis óptica. En la RM, la neuritis óptica aguda suele manifestarse con cambios de señal en

ponderación T2, edema y realce T1-gadolino del nervio óptico afectado. Aunque no son definitivos, la longitud de la lesión, el segmento del nervio óptico afectado, así como la presencia de realce perineurítico y de grasa orbitaria pueden ser determinantes.

Además, la presencia y la distribución de las lesiones cerebrales y medulares pueden contribuir al diagnóstico. El patrón de pérdida de campo visual muestra variabilidad entre los distintos trastornos, en esclerosis múltiple 37% es difuso y 29% central, mientras que en NMOSD 26% es difuso, 46% central y 22% altitudinal. Las latencias P100 prolongadas y las amplitudes disminuidas de los PEV no suelen diferenciar los distintos trastornos de neuritis óptica de forma aguda. En el momento de la presentación, las mediciones con TCO del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilar (pRNFL) pueden ser normales o estar aumentadas, dependiendo del grado de edema del disco óptico. Posteriormente se produce atrofia óptica crónica con adelgazamiento progresivo de la pRNFL y de la capa plexiforme interna de las células ganglionares maculares y engrosamiento de la capa nuclear interna; en casos graves, se forma edema macular microquístico en la capa nuclear interna. En pacientes con síntomas visuales recurrentes, los cambios longitudinales en los campos visuales, las PEV y la TCO pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de neuritis óptica.

El pilar del tratamiento de la neuritis óptica son las dosis altas de corticosteroides, normalmente en forma de metilprednisolona intravenosa durante tres a cinco días; algunos estudios han demostrado que la metilprednisolona intravenosa a dosis altas (1 g al día) durante tres días, seguida de dos semanas de prednisona oral, llevan a una recuperación más rápida, siendo la dosis de corticosteroides más importante que la vía.⁵

Los resultados visuales tras dosis altas de metilprednisolona intravenosa en la neuritis óptica asociada a NMOSD son menos favorables que en otros subtipos de neuritis óptica; sin embargo, el tratamiento precoz con esteroides (< 48 horas tras el diagnóstico) podría acelerar la recuperación. En general, no es necesario reducir la dosis de prednisona oral tras el tratamiento con dosis altas de corticosteroides en la neuritis óptica asociada a la esclerosis múltiple; no obstante, pacientes con NMOSD sí la requieren.

La plasmaféresis se ha utilizado para el tratamiento de ataques desmielinizantes graves, neuritis óptica refractaria a esteroides y recaídas de NMOSD, pero hay pocos datos de ensayos clínicos aleatorizados que respalden su eficacia. Los estudios retrospectivos sugieren que la plasmaféresis en los siete días siguientes a la aparición de la neuritis óptica asociada a la NMOSD podría dar lugar a mejores resultados que el tratamiento tardío. Debido a los malos resultados de la neuritis óptica asociada a la NMOSD, a menudo se recomienda la plasmaféresis precoz en los cinco a siete

días siguientes a la pérdida de visión en los casos con diagnóstico confirmado de NMOSD seropositiva a AQP4-IgG. Como alternativa, se pueden utilizar corticosteroides intravenosos a dosis altas durante cinco días, esto seguido de plasmaféresis.⁵

Los datos que apoyan la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas para la neuritis óptica aguda son escasos. Un estudio retrospectivo en el que se evaluaron los resultados de los ataques de neuritis óptica en la NMOSD sugirió que una combinación de inmunoglobulinas intravenosas y tratamiento con corticosteroides podría conducir a mejores resultados en los episodios graves. Las inmunoglobulinas intravenosas podrían ser una alternativa para los pacientes con neuritis óptica recurrente que no han mostrado beneficios con los agentes inmunosupresores o han mostrado intolerancia a los mismos, así como para aquellos que no pueden recibir plasmaféresis.

En el contexto de la neuritis óptica asociada a NMOSD, el pronóstico visual puede ser peor que en otros subtipos de neuritis óptica. Aproximadamente el 30% de los pacientes

con NMOSD permanecerán funcionalmente ciegos en su ojo afectado después de un evento de neuritis óptica, y 70% tendrán una enfermedad recidivante. Un estudio multicéntrico demostró que una edad de inicio más temprana se asocia con un mayor riesgo de neuritis óptica recurrente y ceguera.

REFERENCIAS

1. Bennett JL. Optic neuritis. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019; 25 (5): 1236-1264.
2. Phuljhele S, Kedar S, Saxena R. Approach to optic neuritis: An update. *Indian J Ophthalmol*. 2021; 69 (9): 2266-2276.
3. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2022; 387 (7): 631-639.
4. Rodríguez-Acevedo B, Rovira A, Vidal-Jordana A, Moncho D, Pareto D, Sastre-Garriga J. Optic neuritis: aetiopathogenesis, diagnosis, prognosis and management. *Rev Neurol*. 2022; 74 (3): 93-104.
5. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023; 22 (1): 89-100.



Sección V: capítulo 2

Criterios diagnósticos NMOSD

NMOSD diagnostic criteria

Dra. Cynthia Cosaín Valles

Hospital General "Dr. Santiago Ramón y Cajal", ISSSTE. Durango, México.

Citar como: Cosaín CV. Criterios diagnósticos NMOSD. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 110-111. <https://dx.doi.org/10.35366/113430>

Los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) encapsulan una variedad de presentaciones clínicas neurológicas definidas y asociadas con autoanticuerpos contra la acuaporina 4 (AQP4). Estos anticuerpos están presentes en aproximadamente 1% de las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central.¹

Anteriormente, era obligatorio que hubiera afectación tanto del nervio óptico como de la médula espinal para realizar el diagnóstico de NMO (neuromielitis óptica), según los criterios de 2006.

Recientemente, se publicaron nuevos criterios para los NMOSD que requieren seis características clínicas con alteración en sistema nervioso central relacionadas con el nervio óptico, la médula espinal, el área postrema, el tronco encefálico, el diencéfalo o las presentaciones cerebrales asociadas con la positividad para AQP4-ab y la exclusión de diagnósticos alternativos para determinar NMOSD.

Los criterios del Panel Internacional para el Diagnóstico de NMO (IPND) de 2015 enfatizan el estado serológico e implicaciones clínicas de AQP4-ab, más las lesiones típicas de imagen por resonancia magnética (MRI), los cuales reflejan fenotipos más amplios de NMOSD, para facilitar un diagnóstico temprano y preciso de NMOSD.

Estos criterios diagnósticos presentan un concepto uniforme que combina NMO y NMOSD, pero sus autores han retirado el término NMO. Por lo tanto, las definiciones de 2006 y 2007 se fusionaron efectivamente mediante la inclusión de todos los pacientes seropositivos para AQP4-

ab y, además, se definió una gama ampliada de fenotipos clínicos y de resonancia magnética.

Wingerchuk y colaboradores, en 2007, describieron formas limitadas de NMO como parte de un espectro de enfermedades que eran seropositivas para AQP4-ab, denominadas trastornos del espectro de NMO (NMOSD).²

Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG:

1. Al menos una característica clínica a nivel central:
1. ON (neuritis óptica). 2. ATM (mielitis transversa aguda). 3. APS (síndrome del área postrema). 4. BSS (síndrome del tronco encefálico). 5. ADS (síndrome diencefálico agudo) o narcolepsia sintomática con lesiones diencefálicas en resonancia magnética típicas de NMOSD. 6. SCS (síndrome cerebral sintomático) con lesiones cerebrales típicas de NMOSD.²
2. Prueba positiva para AQP4-IgG utilizando el mejor método de detección disponible (ensayo basado en células fuertemente recomendado).
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Criterios diagnósticos para NMOSD sin AQP4-IgG o NMOSD con estado desconocido de AQP4-IgG:

1. Al menos dos características clínicas que se produzcan como resultado de uno o más ataques clínicos y que cumplan los siguientes requisitos:

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Cynthia Cosaín Valles
E-mail: cyn_thiacova@hotmail.com



- a. Al menos una característica clínica a nivel central debe ser neuritis óptica, mielitis aguda con mielitis longitudinal extensa (LETM) o síndrome del área postrema.
 - b. Diseminación en el espacio (dos o más características clínicas centrales diferentes).
 - c. Cumplir los requisitos adicionales de resonancia magnética, según corresponda.
2. Pruebas negativas para AQP4-IgG utilizando el mejor método de detección disponible o prueba no disponible.
 3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Requisitos adicionales de resonancia magnética para NMOSD sin AQP4-IgG y NMOSD con estado AQP4-IgG desconocido:

1. Neuritis óptica aguda: requiere resonancia magnética cerebral que muestre: (a) hallazgos normales o sólo lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, o (b) resonancia magnética del nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o lesión que realza con gadolinio en la secuencia ponderada T1 que se extiende sobre la mitad de la longitud del nervio óptico o involucrando quiasma óptico.

2. Mielitis aguda: requiere una lesión de resonancia magnética intramedular asociada que se extienda sobre tres segmentos contiguos o más (LETM), o tres segmentos o más contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con antecedentes compatibles con mielitis aguda.
3. Síndrome del área postrema: requiere lesiones asociadas del área postrema/médula dorsal.
4. Síndrome agudo del tronco encefálico: requiere lesiones periependimiales del tronco encefálico asociadas.³

REFERENCIAS

1. Prain K, Woodhall M, Vincent A, Ramanathan S, Barnett MH, Bundell CS, et al. AQP4 Antibody assay sensitivity comparison in the era of the 2015 diagnostic criteria for NMOSD. *Front Neurol.* 2019; 10: 1028.
2. Carnero Contentti E, Soto de Castillo I, Daccach Marques V, López PA, Antunes Barreira A, Armas E, et al. Application of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 20: 109-114.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015; 85 (2): 177-189.



Sección V: capítulo 3

Diagnóstico diferencial del NMOSD

Differential diagnosis of NMOSD

Dr. Gabriel Posadas Zúñiga

Hospital General San Luis Potosí, ISSSTE. México.

Citar como: Posadas ZG. Diagnóstico diferencial del NMOSD. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 112-113. <https://dx.doi.org/10.35366/113431>

El trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza por ataques de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa (MT) causado en un 80% por anticuerpos contra Acuaporina 4 (AcAQP4)¹ que es central en el diagnóstico de NMOSD-AQP4, considerada ahora como una astrocitopatía autoinmune.² Su diagnóstico diferencial clínico/radiológico es importante por las siguientes razones: 1) la prueba AcAQP4 no es fácil de realizar en todo paciente con enfermedad inflamatoria de SNC; 2) el resultado podría ser alterado por el tipo de prueba, así como por las situaciones clínicas y serológicas; 3) infecciones, inflamaciones y neoplasias de SNC pueden imitar clínica y radiológicamente a NMOSD; y 4) existe NMOSD que no tiene AcAQP4.³

Esclerosis múltiple (EM) versus NMOSD. La terapia modificadora de enfermedad para EM como interferón β, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab son ineficaces y perjudiciales para NMOSD. Las principales diferencias en NMOSD versus EM serían: edad de inicio (40 a 45 años versus 29 años), neuritis óptica (NO) bilateral común (50%), paraplejia por MT relativamente común 30-70% y raro en EM, en resonancia magnética la MT longitudinalmente extensa (MTLE) muy común 94-99% versus 5-14%, existe mayor afección de sustancia gris central, en cuerpo calloso lesiones grandes y edema versus pequeñas y aisladas, raros dedos de Dawson y lesiones corticales/yuxtacorticales frecuentes en EM, involucro de quiasma de nervio óptico en 25.75% versus raramente, atrofia de médula espinal versus cerebral, AcAQP4 presente en más de 72% versus negativo, en LCR pleocitosis severa versus leve y bandas oligoclonales

baja 33-43% versus más de 97%, tomografía de coherencia óptica (TCO) adelgazamiento de fibras nerviosas retinianas más en cuadrante superior/inferior versus temporal. Pronóstico con progresión de la discapacidad rápido (EDSS a 6 en 12^a) versus lento, y supervivencia a 5 años de 68% versus disminución de esperanza de vida 7-14 años en EM.³

Mielitis transversa (MT) versus NMOSD. Grupo de trastornos inflamatorios de ME con disfunción motora, sensitivas o intestinal/vesical, que puede ser manifestación de EM, NMO, enfermedad de tejido conectivo (ETC), infecciones, radiación, malignidad o idiopática. La afección de LEMT diferencia NMOSD de EM.⁴ Los espasmos tónicos dolorosos de extremidades inferiores son más comunes en NMOSD que en EM (25% versus 2%). Predomina en mujeres, la recurrencia con alta discapacidad y asociada a mala respuesta a esteroides.¹

Enfermedades inflamatorias asociadas a AcMOG (glucoproteína mielinica del oligodendrocito). Éstas se pueden manifestar como fenotipos NMOSD con no bilateral o LEMT, y diferencia NMOSD la NO se presenta en forma aislada (83% versus 8%) con realce perineural y afección mayormente orbitaria y menos recidivante (médula espinal). En niños puede dar encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) hasta en 43%; mientras un tercio de MOG+ pueden tener compromiso de tronco encefálico (asintomático hasta romboencefalitis).³

Neuritis óptica idiopática versus NMOSD. La NO es posiblemente la causa más común de perdida visual unilateral en adultos jóvenes excluyendo glaucoma y su tratamiento estándar son los corticosteroides.⁵ Cursan

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dr. Gabriel Posadas Zúñiga
E-mail: gapozi@hotmail.com



con defecto pupilar aferente combinado con dolor ocular (92%), discromatopsia (94%) y con predominio en mujeres (77%). La mayoría recupera la agudeza visual (AV) dentro de las siguientes tres semanas y más de 90% a AV 20/40 en un año. Cuando existen recaídas con afección bilateral y pobre mejoría visual se debe pensar en NMOSD.⁶ Lesiones asintomáticas en RM aumentan el riesgo de EM (78% en cinco años) y cuando existe realce perineural en su porción orbitaria esto sugiere AcMOC.³

ADEM versus NMOSD. Es un trastorno inflamatorio desmielinizante del SNC que típicamente causa lesiones múltiples simultáneas o consecutivas con síntomas neurológicos polifocales (encefalopatía, motores, sensitivos, NO, MT) y difiere principalmente de NMOSD que no tiene AQP4, predomina en niños y no en mujeres, monofásico, uno de los principales síntomas la encefalopatía con alteración de conciencia y conducta versus menos de 8% en NMOSD, la mayoría (61%) de ADEM tienen el antecedente de infección o vacunación previa (4 semanas) lesiones RM en putamen vs hipotalámicas en NMOSD y realce del contraste en todas las lesiones en ADEM.³

Lupus eritematoso sistémico (LES). Puede afectar el SNC en diferentes formas: neurolupus (cefalea 54%, crisis convulsivas 42%, hemiparesia 24%, deterioro de memoria 24%), N óptica 7.3% y MT 4.9%. Algunos pacientes con LES coexisten con NMOSD-AQP4.³

Síndrome de Sjögren (SS). La mayoría de MT + SS se presentan como LEMT y cumplen criterios para NMO definitiva o son AQP4+ y su clínica, radiología y pronóstico no difieren del NMO sin SS. Gran parte del involucro de SNC en SS parece ser las manifestaciones de la coexistencia de NMOSD.³

Sarcoidosis. Enfermedad sistémica granulomatosa que afecta piel, nódulos linfáticos, pulmones, SNC y ojos. Así 5 a 15% afecta el SNC (neurosarcoidosis) con NO bilateral y LEMT que en su gran mayoría tienen afección sistémica (adenopatía hilar pulmonar, eritema nodoso, uveítis). La LEMT se acompaña de elevación de enzima convertidora de angiotensina y en la RM las lesiones tienen realce subpial dorsal y pueden seguirse captando después de dos meses.³

Enfermedad de neuro-Behcet. Vasculitis multisistémica (lesiones mucocutáneas dolorosas). Afecta más al SNC que SNP. Se divide en parenquimatoso (tallo cerebral, ME, cerebro y NO) y no parenquimatoso (TVC, aneurisma intracraneal, disección cervical y SD meníngeo agudo). Por otro lado 80% son de afección espinal LEMT. Son características las úlceras orales, genitales, así como las lesiones en la piel, además, es un mal pronóstico la cefalea con o sin meningoencefalitis (70%), con un curso progresivo (38%) y con atrofia cerebral severa e involucro espinal.³

Linfoma de SNC. Algunas veces se mal diagnostica como NMOSD debido a: a) en la RM, al igual que en NMOSD, las lesiones pueden ser grandes, confluentes

y tumefactas, b) 40% de linfoma medular tiene lesiones extensas sin edema, lo que semeja etiología no tumoral. Hay que sospechar linfoma si continúa deterioro a pesar de TX para NMOSD. El LCR con una sensibilidad 2-32% y la tomografía por emisión de positrones (PET) son útiles en el diagnóstico y la biopsia.³

Infecciones. *Sífilis.* Infección por *Treponema pallidum* (TP) que si no se trata puede recorrer cuatro estadios: 1) TP penetra 10.90 días; 2) diseminación hematogena (4-10 semanas) latente y asintomática; 3) granuloma calcificado con involucro cardiovascular o SNC. NO infrecuente, baja agudeza visual, dolorosa y vertical. Buscar sífilis en LEMT con poca respuesta a esteroide. *Infecciones misceláneas* tanto NO como LEMT pueden estar asociados a herpes VEB, CMVHTLV1, dengue, *Borrelia burgdorferi*, Tb, mico-plasma P y *Streptococcus pneumoniae*. En MT infecciosa el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene pleocitosis y habrá que descartar bacterias, Tb, VLTH1 y si no se descartan dar antibiótico y esteroide. La mayoría es AQP4 negativo.^{2,3}

Neuropatía óptica hereditaria de LEBER (NOHL). Mutaciones de ADN mitocondrial, afecta a hombres (80%) entre la segunda y tercera década de la vida y se manifiesta con escotoma central doloroso bilateral y simultáneo que progresa a pérdida visual en semanas a meses, y que sin tratamiento establecido deja AV ≤ 20/200. Diferencias con NMOSD: NO en hombres, curso más progresivo, bilateral desde inicio, historia familiar, ausencia de realce N óptico en RM y ausencia de respuesta a tratamiento inmunomodulador o supresor. Algunos pacientes con NOHL tienen afección sistémica (cerebro y ME sobre todo columnas posteriores) que pueden simular EM.^{2,3}

Fistula A-V dural espinal (FAVE). Afecta a hombres entre la quinta y sexta década de la vida. Inicio subagudo y mielopatía progresiva con deterioro agudo, después del ejercicio o prolongado reposo. Lesiones en RM similares a NMOSD, el estudio de elección es la angiografía. El tratamiento puede ser la ligadura o embolización.²

REFERENCIAS

1. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, Kuroda H, Palace J, Fujihara K. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2017; 10 (7): 265-289.
2. Storoni M, Davagnanam I, Radon M, Siddiqui A, Plant GT. Distinguishing optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disease from multiple sclerosis: a novel magnetic resonance imaging scoring system. J Neuroophthalmol. 2013; 33 (2): 123-127.
3. Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. Mult Scler. 2012; 18 (3): 271-285.
4. Costello F. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Continuum (Minneapolis). 2022; 28 (4): 1131-1170.
5. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 85.
6. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. Open Ophthalmol J. 2012; 6: 65-72.



Sección V: capítulo 4

Tratamiento agudo de NMOSD

Acute treatment of NMOSD

Dra. Lucía Magaña Zamora

Hospital Regional Querétaro, ISSSTE. México.

Citar como: Magaña ZL. Tratamiento agudo de NMOSD. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2023; 51 (2): 114-117. <https://dx.doi.org/10.35366/113432>

Los tratamientos usados durante la fase aguda son: metilprednisolona, plasmaféresis, inmunoglobulina humana e inmunoadsorción (*Tabla 1*).¹

Esteroides: se emplea metilprednisolona intravenosa a razón de 1 g por día por tres a cinco días consecutivos. Su mecanismo de acción es reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión y regulación de la actividad de células T. Efectos adversos: hipertensión, hiperglicemia, psicosis, arritmias, úlcera péptica, osteoporosis, desequilibrio electrolítico, anormalidad en lípidos y necrosis avascular de la cabeza femoral. Mejoría aproximada del paciente de 16%.

Plasmaféresis: su eficacia en NMOSD es de 44 a 75%. Este método utiliza su propiedad de adsorción que elimina selectivamente algunas sustancias específicas mediante la unión del segmento Fc de la inmunoglobulina o la especificidad antígeno-anticuerpo. Se considera segura y efectiva en mujeres embarazadas o en lactancia. El régimen típico utilizado es de cinco a siete sesiones en días alternos. Los efectos adversos incluyen infecciones por catéter, hipotensión, coagulopatías y desequilibrio electrolítico. Se asocia con el uso previo de esteroides.

La inmunoadsorción es una terapia de aféresis alternativa. Se eliminan rápidamente inmunoglobulinas y se conservan proteínas y factores de coagulación.

La inmunoglobulina: la dosis indicada es de 0.4 g/kg/d por cinco días. Su mecanismo de acción incluye el bloqueo de receptores celulares, la neutralización de citoquinas,

autoanticuerpos y complemento, así como la modulación de células efectoras. Los efectos adversos incluyen alergias, fiebre y rash. Existen otros fármacos que aún se encuentran en estudio para el tratamiento de recaídas agudas como: bevacizumab, ublituximab y batoclimab.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR PARA PREVENIR RECAÍDAS

Los tratamientos para NMOSD que se emplean son los de primera línea: rituximab, ácido micofenólico y azatioprina.² En segunda línea se encuentra metrotexate y ciclofosfamida. Existen las nuevas líneas de tratamiento como anticuerpos anti-CD19 y CD20 como inebilizumab y ocrelizumab; finalmente los fármacos que se conocen como los anticuerpos antirreceptor anti-IL-6 como tocilizumab y satralizumab. Estudios previos han encontrado que los anticuerpos antiacuaporina 4 pueden activar la vía del complemento e inducir inflamación, además de destruir la membrana hematoencefálica; sin embargo, existen pacientes que no tienen presentes los anticuerpos (AQP4-IgG), lo que sugiere que existen otros mecanismos patógenos que provoquen el padecimiento; las células T-helper 17 (Th-17) podrían ser un factor crucial en dicho mecanismo, también se encontraron niveles altos de IL-17 y sus citrinas relacionadas: IL-6, IL-21 e IL-23.³

Azatioprina: es un análogo de 6-mercaptopurina que suprime la proliferación de linfocitos. En los estudios de

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Lucía Magaña Zamora
E-mail: luciamz2013@gmail.com



Tabla 1: Tratamiento actual y esquemas para trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

Nombre	Ruta	Régimen	Mecanismo de acción
Tratamiento agudo			
Metilprednisolona	IV	1,000 mg de 3-5 días	Antiinflamatoria
Plasmáferesis	IV	5 a 7 ciclos	Remueve los autoanticuerpos y las citocinas inflamatorias
Inmunoabsorción	IV		Remueve los autoanticuerpos y las citocinas inflamatorias
Inmunoglobulina	IV	0.4 ng/kg/día por 5 días	Antiinflamatoria
Tratamiento preventivo			
Azatioprina	VO	2 a 3 mg/kg/día	Inmunosupresor, disminuye las células T y B
Mitoxantrona	IV	12 mg/m ² cada 3 meses (dosis máxima de 140 mg/m ²)	Antineoplásico, intercala ADN
Metotrexate	VO	7.5-25 mg semanalmente	Inhibidor de folatos, modulación de actividad de células T
Ciclofosfamida	IV	2 g diariamente por 4 días	Disminuye la cuenta de células blancas
Ciclosporina A	VO	2-5 mg diariamente	Inhibidor de calcineurina, inhibe células T
Micofenolato de mofetilo	VO	750-300 mg diariamente	Inmunosupresor, inhibidor de inosina monofosfato deshidrogenasa, disminuye y suprime la proliferación de células B y T
Rituximab	IV	1 g en los días 1 y 14, repetir cada 6 meses	Anticuerpo monoclonal anti-CD20
Inebilizumab	IV	300 mg en los días 1 y 15	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-19
Tocilizumab	IV	8 mg/kg cada 4-6 semanas	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antirreceptor de IL-6
Satralizumab	SC	120 mg en semanas 0, 2 y 4 y luego cada 4 semanas	Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6
Eculizumab	IV	900 mg semanalmente por 4 semanas	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-C5

IV = vía intravenosa. VO = vía oral. SC = vía subcutánea.

seguimiento se ha visto una disminución considerable del índice de recaída a dosis mayores de 2 mg/kg/día. El esquema de inicio es de 25 a 50 mg que gradualmente se aumentan a 2-3 mg /kg diariamente, pueden pasar seis meses hasta que la azatioprina sea efectiva, por lo que al inicio se requieren corticosteroides orales como coadyuvantes. Se debe monitorear de forma regular a los pacientes con biometría hemática, función hepática y renal. Se asocia a hepatitis, pancitopenia, además aumenta el riesgo de infección por herpes zóster, puede haber intolerancia gastrointestinal (por lo que es poco tolerable en ocasiones), pancreatitis severa y aumenta el riesgo de malignidad, sobre todo, en trastornos linfoproliferativos.

Micofenolato de mofetilo: es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa que envuelve la síntesis de nucleótido de guanosina, así como la proliferación de linfocitos T y B. Se considera más efectivo en la prevención de recaídas y con mejor tolerancia que la azatioprina, pero menos efectivo que el rituximab. Requiere uso coadyuvante de anticoncepción en mujeres dada su teratogenicidad y podría aumentar el riesgo de malignidad. Aumenta el riesgo de infección por herpes y *Mycobacterium tuberculosis*. Se administra vía oral, la dosis objetivo es 750-1,500 mg dos veces al día; mientras la dosis promedio es 1 g dos veces al día.

Mitoxantrona: es un inhibidor potente que impide la proliferación de células T y B, al igual que de los macró-

fagos. Puede provocar cardiotoxicidad, mielotoxicidad y oncogenicidad, su uso en NMOSD es raro y excepcional.

Metotrexate: inhibe el dihidrofolato reductasa con lo que se disminuye la respuesta inmune. Hay reportes de mejora de EDSS y disminución de recaídas con metotrexate; sin embargo, la existencia de fármacos más eficientes lo ha hecho de uso excepcional. Puede provocar pancitopenia, neumonitis y hepatotoxicidad.

Ciclofosfamida: es un inhibidor de la calcineurina por lo que reduce las células T y citoquinas inflamatorias.

Ciclosporina A: agente alquilante, se ha observado utilidad de la misma en la fase aguda y como preventivo, reduce las recaídas; sin embargo, es poco tolerado.

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se considera el principal agente dependiente de células B que se usa para NMOSD, genera una disminución rápida de células B, la cual sucede al cabo de seis a nueve meses. Con su uso se ha mostrado una disminución del índice de recaídas, estabilidad clínica sostenida y disminución de la discapacidad con reducción de EDSS. Se concluyó que en general es bien tolerado hasta después de dar cinco ciclos; como eventos adversos se encontraron: efectos relacionados a la infusión, infección, leucopenia persistente, encefalopatía posterior reversible, eventos adversos hematológicos. Se recomienda como el tratamiento de primera línea en NMOSD, según la Federación Europea

y el grupo de estudio de NMOSD. No existe régimen de dosis específica. Existe un consenso general de que se debe dar una dosis de inducción de 2 g, separadas en un gramo cada dos semanas o bien 375 mg/m² semanalmente por cuatro semanas. Para las dosis de mantenimiento no existe un consenso específico, por lo que se ha recomendado monitorear las células B CD19 por citometría de flujo cada tres meses e infundir nuevamente el rituximab cuando se encuentren detectables. En ausencia de la posibilidad de monitoreo, se ha administrado como dosis de mantenimiento 1 g de rituximab cada seis meses para lograr resultados óptimos.

Inebilizumab: anticuerpo monoclonal contra CD19, el cual tiene una función supresora de las células B y efectos antiinflamatorios. Ha mostrado utilidad para prevenir recaídas. Se utiliza esquema de esteroide de 20 mg diarios del día 1 al día 21 para reducir el riesgo de recaída tras el inicio de tratamiento. Se asocia al aumento de riesgo de infección y malignidad incluyendo leucopatía multifocal progresiva (PML). La administración es intravenosa 300 mg en dos dosis y posteriormente 300 mg a los seis meses. Se requieren estudios más prolongados.

Tocilizumab: bloqueador de la vía IL-6, se considera una alternativa en el tratamiento de pacientes con NMO resistente o refractaria, incluso a rituximab. Se observó disminución de índice de recaídas anual, así como de mediana de EDSS, además de disminución de lesiones activadas por MRI. Los efectos adversos con su uso son un aumento de colesterol, trombosis venosa profunda y neutropenia. Se le considera un tratamiento efectivo para NMOSD altamente activo. La dosis usual es de 8 mg/kg cada tres semanas, también tiene presentación subcutánea, además mejora el dolor y la fatiga.

Satralizumab: es un anticuerpo de la subclase IgG2 monoclonal humanizado que se une al receptor de la IL-6 (IL-6R) humano, tanto en su forma soluble como unido a la membrana y, por lo tanto, impide la transducción de señales de la IL-6 a través de estos receptores. La IL-6 es una citocina pleiotrópica que es producida por varios tipos de células e interviene en diversos procesos inflamatorios, como la activación de los linfocitos B, la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos y la producción de autoanticuerpos, así como en la activación y diferenciación de los linfocitos Th17, la inhibición de los linfocitos T reguladores, además de las variaciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En el primer estudio (Sakura-Sky), los pacientes con AQP4-ab positivo mostraron una reducción de 79% en el riesgo de recaída y los pacientes con AQP4-ab negativo 34%. A las 96 semanas, 78% de los pacientes que recibieron satralizumab estaban libres de recaídas, en comparación con 59% que recibieron placebo. A las 48 y 96 semanas, 92% de los pacientes positivos para AQP4-ab tratados

con satralizumab estaban libres de recaídas. Satralizumab también se estudió como monoterapia (ensayo SAkuraStar). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para satralizumab o placebo. De los pacientes que recibieron satralizumab como monoterapia a las 96 semanas, 72% estaban libres de recaídas, en comparación con 51% de los pacientes que recibieron placebo.

Satralizumab mostró un perfil de seguridad favorable en ambos estudios. No se observaron muertes ni reacciones anafilácticas. Sólo un paciente en el ensayo SAkuraStar interrumpió el tratamiento debido a neumonía. Se utiliza subcutáneo 120 mg en las semanas cero, dos y cuatro, luego cada cuatro semanas.

Eculizumab: anticuerpo monoclonal que inhibe el componente C5e complemento y previene su paso a C5b, éste a su vez coordina la formación del complejo de ataque de membrana o MAC, el cual es citotóxico a los astrocitos en NMOSD.⁴ Se recomienda vacunar a los pacientes que lo recibirán contra *Neisseria meningitidis*. Se observó en los estudios con eculizumab disminución del EDSS en pacientes seropositivos. Como efectos adversos se observaron cefalea, infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, infección del tracto urinario, artralgias, dolor de espalda, náusea y diarrea. Se encuentra aprobado en EUA, Europa y Japón para NMOSD seronegativo a IgG AQP4. Su monitoreo requiere la detección de CH50 y puede ser un biomarcador en el tratamiento con eculizumab. Se aplican de manera intravenosa 900 mg semanales durante las primeras cuatro dosis a partir del día uno, seguidas de 1,200 mg cada dos semanas a partir de la semana cuatro.

Ocrelizumab: se empleó en algunas mujeres embarazadas, se observó mantenimiento sin recaída de las pacientes, pero requiere más estudios al respecto.

Pacientes seronegativos: en pacientes en donde los anticuerpos antiacuaporina 4 salen negativos se considera prudente repetirlos de seis a nueve meses después y dos o tres veces; en quienes salen aún negativos se recomienda realizar anticuerpos anti-MOG IgG, los cuales se presentan en enfermedad asociada a anticuerpos antiglicoproteína de la mielina del oligodendrocito. Se les considera seronegativos a los pacientes que también dan negatividad a estos últimos. El tratamiento de elección para estos pacientes es mofetil micofenolato y rituximab.

Tratamiento en el embarazo: los pacientes con NMOSD tienen más riesgo de aborto espontáneo que individuos sanos. La tasa de recaída es mayor en el periodo postparto y probablemente durante del embarazo. Los pacientes con NMOSD seropositivos tienen alto riesgo de complicaciones especialmente con la enfermedad activa o si no tienen tratamiento modificador de la enfermedad. Se debe evaluar la lactancia materna riesgo/beneficio. Se recomienda reiniciar el tratamiento modulador lo antes

posible y si existe recaída se puede recurrir a los esteroides, plasmaférésis o inmunoadsorción.

Algunos otros tratamientos se sugieren como terapias útiles en NMOSD como bortezomib que podría ser efectiva en enfermedad altamente activa o bien ante la intolerancia de los previamente descritos. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AH SCT), se ha mostrado efectivo en la disminución de la actividad de la enfermedad y la discapacidad a cinco años de seguimiento, sin ningún otro tipo de inmunosupresión. Algunos pacientes seropositivos después del trasplante se convirtieron a seronegativos sin recaídas.^{5,6}

Durante los últimos seis años se han hecho varios estudios en donde se evidenciaron nuevos fármacos con efectos benéficos en NMOSD con buena seguridad y tolerancia, sobre todo, en pacientes seropositivos, por lo que se consideran intervenciones terapéuticas efectivas y prometedoras con nuevas líneas de investigación.⁷

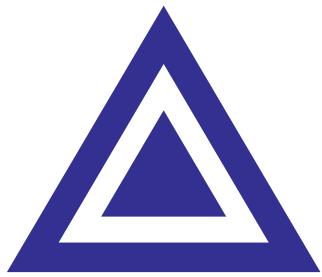
REFERENCIAS

1. Ma X, Kermode AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol.* 2020; 348: 577387.
2. Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 8638.
3. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation.* 2021; 18 (1): 208.
4. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021; 89 (6): 1088-1098.
5. Shi M, Chu F, Jin T, Zhu J. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD. *CNS Neurosci Ther.* 2022; 28 (7): 981-991.
6. Waliszewska-Prosól M, Chojdak-Lukasiewicz J, Budrewicz S, Pockryszo-Dragan A. Neuromyelitis optica spectrum disorder treatment-current and future prospects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 2801.
7. Holmøy T, Hoglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen O. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol.* 2021; 268 (12): 4522-4536.

CONFLICTO DE INTERESES

Conflicto de intereses: todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en su participación en este trabajo.

Financiamiento: no se recibió ningún pago para los autores ni para la publicación de estas guías, excepto el patrocinio en anuncios (ajenos todos a los TME en EM) que recibe la Revista Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría para los gastos inherentes al trabajo editorial y la publicación.



FUNDADA EN 1937
Sociedad Mexicana de Neurología
y Psiquiatría A. C.

- ◆ Rápido alivio del dolor neuropático.
- ◆ Mejora el dolor desde la primera semana de tratamiento, con efecto a largo plazo.
- ◆ Eficaz en el control del dolor debido a neuropatía diabética.
- ◆ No afecta la conciencia ni el desempeño de habilidades motoras.

PREGABALINA



28 Cápsulas de 150 mg
Reg. No. 200M2013 SSA IV

REFERENCIA: Neurology (Pfizer)

- Moore J, Gallegos C. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Br J Community Nurs. 2019 Dec; 24(12):608-609. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.12.608. - Modeste-Lowe V, Barron GC, Arreaza B, Chapin M. Gabapentin for alcohol use disorder: a good option, or cause for concern? Cleve Clin J Med. 2019 Dec;86(12):815-823. doi: 10.3949/ccm.186.18128. - Anton RF, Latham P, Volpicino K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, Bristol E. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 May 1;180(5):729-736. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0249



CONOCE NUESTRO
CATÁLOGO

@amsa.laboratorios @amsa_lab @amsa.laboratorios amsa-laboratorios

medigraphic

Literatura Biomédica



OPEN
ACCESS

<https://www.medigraphic.com>



Twitter: medigraphic_o



Instagram: medigraphic.lb



Facebook: MedigraphicOficial

MÁS DE 77,000 ARTÍCULOS DISPONIBLES EN VERSIÓN COMPLETA

