

Revisión

Irene Treviño-Frenk¹,
José Flores²,
Román Vidaltamayo³

¹Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

²Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México, México.

³Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, Garza García, Nuevo León, México.

Síntomas transitorios en esclerosis múltiple

Transient symptoms in multiple sclerosis

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) produce lesiones multifocales desmielinizantes que producen una gran diversidad de síntomas transitorios o progresivos con discapacidad irreversible. La desmielinización produce una alteración en la función neurológica debido a la pérdida de las funciones aislantes y de capacidad de aumentar la velocidad de conducción nerviosa de la mielina. Los brotes típicos de EM consisten en periodos de semanas o meses de síntomas neurológicos nuevos que pueden o no evolucionar hacia la cronicidad cuando la recuperación no es completa. Muchos pacientes presentan eventos más breves y transitorios que pueden durar segundos o minutos y que no se explican por la presencia de nuevas placas de desmielinización. Los recaídas sintomáticas o brotes se manifiestan como pérdida de funciones fisiológicas, lo cual produce síntomas tanto positivos como negativos, tales como paresia, hipoestesia, pérdida visual, diplopía o ataxia. Los síntomas positivos más frecuentes manifestados por pacientes con EM son parestesias, prurito paroxístico, neuralgia del trigémino, fosfenos, espasmos tónicos, mioquimias faciales y signo de Lhermitte. Estas manifestaciones son debidas a la hiperexcitabilidad de los axones desprovistos de mielina, en los cuales se generan impulsos eléctricos ectópicos, descargas axonales sincrónicas, irradiación de impulsos, interacciones efápticas y un aumento de la mecanosensibilidad.

Palabras clave.

esclerosis múltiple. espasmos tónicos. Fenómeno de Uhthoff. transmisión efáptica. signo de Lhermitte.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a multifocal demyelinating disease of the central nervous system, which can produce a great diversity of transient and/or progressive symptoms with a gradual onset of disability that is usually irreversible. Demyelination produces an alteration of neurological function due to the loss of both the isolating properties of myelin and its capability to accelerate the transmission of the nerve impulse. Typical MS relapses comprise periods of weeks or months of neurological symptoms that may or may not evolve into chronic stage when recovery is incomplete. Many MS patients experience brief and transient symptoms that may last seconds to minutes and are not due to the presence of new demyelinating plaques. Symptomatic relapses manifest as the loss of function, which may present as both positive and negative symptoms, such as loss of vision, hypoesthesia, paresis, double vision and ataxia. The most frequent positive symptoms reported by MS patients are paresthesiae, paroxysmal itching, trigeminal neuralgia, phosphenes, tonic spasms, facial myokymia and Lhermitte's sign. These manifestations arise from the hyperexcitability of myelin-deprived axons, in which ectopic electric impulses, synchronic axonal discharges, impulse irradiation, ephaptic interactions and an increase of mechanosensitivity arise.

Keywords

multiple sclerosis. Tonic spasms. Uhthoff's phenomenon. Ephaptic transmission. Lhermitte's sign.

Viñeta clínica

Mujer de 27 años de edad con diagnóstico de esclerosis múltiple patrón clínico brote remisión dos años atrás con un cuadro inicial de neuritis óptica derecha que recuperó en forma espontánea ad integrum. Ahora acude a urgencias por debilidad en pierna derecha. Al examen físico se corrobora la presencia de un síndrome piramidal y la paciente recibe 3 infusiones de 1000 mg de metilprednisolona por día. Posterior a la segunda dosis de esteroide se evidencia mejoría en la fuerza. En los últimos meses ha notado que la agudeza visual del ojo derecho empeora de manera transitoria y episódica cuando camina en la calle durante el verano.

Correspondencia:

Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México
Teléfono: (+5255) 54870900 ext. 2523 / e-mail: irenetrefrenk@gmail.com
Clínica de Enfermedades Desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México, México.
Teléfono: (+ 5255) 56063822 ext. 2532 / e-mail: jflores@innn.edu.mx
Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, Garza García, Nuevo León, México.
Teléfono: (+5281) 8215-1444 / e-mail: rvidaltamayo@udem.edu

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central más frecuente y constituye una de las principales causas de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes en el mundo, solamente después del traumatismo cráneo-encefálico. El curso natural de la EM es variable e impredecible con síntomas que pueden aparecer, desaparecer, reaparecer o progresar gradualmente durante el transcurso de la enfermedad.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con EM tienen un curso recurrente en el que se presentan episodios agudos de descompensación o “brotos” con posterior recuperación parcial o total (de ahí el nombre de “*recurrente remitente*” (EMRR)). El resto de los pacientes tienen una forma progresiva en la cual los brotes son menos frecuentes y sin embargo los pacientes tienen un deterioro gradual (usualmente más severo) con agravación de la enfermedad, pérdida de la función y mayor discapacidad.

La evolución de la EM es extremadamente variable y el espectro de enfermedad incluye pacientes asintomáticos que únicamente tienen evidencia de desmielinización en la imagen por resonancia magnética (IRM), sin traducción clínica y, en contraste, pacientes severamente afectados con discapacidad, pobre respuesta al tratamiento y una evolución tórpida. El deterioro puede ocurrir por una alta frecuencia de recaídas, ausencia de recuperación posterior a los brotes o un deterioro progresivo. Los brotes típicos de EM consisten en periodos de semanas o meses de síntomas neurológicos nuevos que pueden o no evolucionar hacia la cronicidad cuando la recuperación no es completa. Sin embargo, muchos pacientes presentan eventos más breves y transitorios que pueden durar segundos o minutos y que no se explican por la presencia de nuevas placas de desmielinización en el SNC.

Brotos

La desmielinización produce una alteración en la función neurológica debido a la pérdida de las

funciones aislantes de la mielina y de su capacidad de aumentar la velocidad de conducción nerviosa. El adelgazamiento de las capas de mielina que recubren los axones lleva a cambios fisiológicos, tales como la pérdida de la conducción saltatoria del impulso eléctrico, disminución de la velocidad de la conducción del potencial de acción y la predisposición al bloqueo de la conducción¹. Otros mecanismos implicados en los síntomas de la EM incluyen los efectos directos y dañinos de la inflamación sobre la conducción nerviosa, el daño axonal y la disfunción de la glía.

Las recaídas sintomáticas o brotes se manifiestan como pérdida de funciones fisiológicas, lo cual produce síntomas tanto positivos como negativos, tales como paresia, hipoestesia, pérdida visual, diplopía, ataxia o fenómeno de Uhthoff. Los síntomas positivos más frecuentes manifestados por pacientes con EM son parestesias, prurito paroxístico, neuralgia del trigémino, fosfenos, espasmos tónicos, mioquimias faciales y signo de Lhermitte. Estas manifestaciones son debidas a la hiperexcitabilidad de los axones desprovistos de mielina, en los cuales se generan impulsos eléctricos ectópicos, disparos axonales sincrónicos, irradiación de impulsos, interacciones efápticas y un aumento de la mecanosensibilidad.

El rango de manifestaciones clínicas que se pueden asociar a recaídas es altamente variable y depende en gran medida en el grado de inflamación, desmielinización, grado de deterioro de la conducción nerviosa y factores asociados al paciente, tales como ansiedad y otras variables psicosociales. De forma clínica, un brote se diagnostica cuando un paciente con EM presenta nuevos síntomas neurológicos que se pueden explicar razonablemente por la afección a una estructura dentro del SNC. Estos episodios de disfunción neurológica deben de ser sugestivos de EM, tener una duración de al menos 24 horas y no deben asociarse a fiebre o infección. Las recaídas pueden presentarse en prácticamente cualquier localización dentro del SNC debido a la naturaleza multifocal de la enfermedad.

Las manifestaciones más comunes son sensoriales (parestias), neuritis óptica, debilidad de las extremidades, diplopía, disfunción cerebelosa e incontinencia. Las recaídas se presentan de forma aguda gradualmente progresiva, evolucionan a lo largo de unos días y posteriormente se estabilizan. La mayoría de los pacientes con EMRR sin terapia modificadora de la enfermedad presentan 1 ó 2 brotes al año. La recuperación clínica puede ser total o parcial y se esperan periodos más largos de remisión en pacientes bajo tratamiento de mantenimiento con terapia modificadora del curso de la enfermedad. Los brotes también se pueden presentar en pacientes con una enfermedad altamente inflamatoria evidenciada en la IRM al suspender tratamiento altamente activo, como se ha reportado que ocurre en el caso de la suspensión de natalizumab²⁻⁴.

Otros factores que se asocian a la presencia de recaídas son fiebre, infecciones, periodo postparto, estrés emocional y trauma físico, siendo la asociación con este último factor controversial. Sin tratamiento, los síntomas debidos a brotes de EM tienden a mejorar o inclusive desaparecer en un periodo que puede variar entre semanas y meses. Esto se debe a la presencia de remielinización, resolución de la inflamación, adaptaciones de la neuroconducción en los axones y plasticidad neuronal¹. Sin embargo, una lesión correspondiente a sitios de inflamación y desmielinización persiste y la probabilidad de que permanezca cierto grado de discapacidad o síntomas debidos a una neuroconducción anormal incrementa conforme se acumulan las recaídas.

Los pacientes con EM pueden acudir a urgencias con síntomas nuevos que pueden no ser debidos a nuevos episodios de desmielinización. Los síntomas funcionales se pueden confundir con brotes y, por lo mismo, se requiere de una evaluación cuidadosa⁵. El diagnóstico de una recaída por EM es puramente clínico y para establecerlo se deben de tomar en cuenta de forma cuidadosa los resultados del interrogatorio, del examen neurológico y de la cuantificación de la discapacidad, para lo cual se utiliza la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke⁶ (*Tabla 1*). Esta se debe de

obtener al momento de la evaluación y el puntaje se deberá comparar con resultados previos, siempre y cuando estén disponibles. Síntomas nuevos sugestivos de brote que no se traduzcan en un aumento del puntaje de EDSS en al menos 0.5 puntos generalmente no son meritorios de recibir tratamiento agresivo con esteroides intravenosos. Sin embargo, se deberá considerar el inicio de tratamiento en pacientes con recaídas asociadas a síntomas altamente discapacitantes, independientemente del puntaje de EDSS.

Tratamiento de los brotes

Cuando un paciente con EM se presenta con nuevos síntomas neurológicos se deberá hacer una evaluación considerando la posibilidad de un brote y el inicio de tratamiento con esteroides, los cuales están indicados para acelerar la recuperación al disminuir la inflamación dentro del SNC. El estándar de tratamiento para las recaídas por EM es el uso de metilprednisolona intravenosa a dosis altas 7. Sin embargo, es importante tener cautela en la indicación del tratamiento y evitar el inicio de tratamientos innecesarios con potenciales efectos adversos. Una evaluación cuidadosa debe de incluir la valoración no solo de los aspectos clínicos, sino también funcionales, psicológicos y sociales asociados a la recaída.

El ensayo clínico ONTT (Optic Neuritis Treatment Trial) publicado en 1992 es un estudio clásico que investigó la utilidad de esteroides intravenosos a dosis altas (metilprednisolona) para el tratamiento de la neuritis óptica, una manifestación clásica de la EM. El estudio demostró que el uso de esteroides IV aceleró la recuperación de la pérdida visual y disminuyó el riesgo de conversión a EM a corto plazo 8. Este régimen se ha convertido en el prototipo de tratamiento para las recaídas.

Se han utilizado dosis variables de metilprednisolona en diferentes estudios. Sin embargo, el régimen estándar consiste en 3 a 5 aplicaciones de 1000 mg diarios IV. Existen diversos mecanismos por los cuales los esteroides IV producen una respuesta en los episodios de inflamación aguda y desmielinización secundaria, los cuales incluyen: reducción del edema, estabilización de la barrera

0	Examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
1.0	Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.
1.5	Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
2.0	Incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
2.5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3.0	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5	Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4.0	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4.5	Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
5.0	Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5.5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
6.0	Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, con o sin descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6.5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
7.0	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
7.5	Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
8.0	Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
8.5	Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
9.0	Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
9.5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
10	Muerte por esclerosis múltiple.

* *Sistemas funcionales: visual, tallo cerebral, piramidal, cerebelo, sensitivo, esfínteres y cerebral*

Tabla 1. Expanded Disease Status Scale (EDSS) de Kurtzke (6)

hematoencefálica, disminución de la producción de citocinas proinflamatorias e inducción de apoptosis de linfocitos T.

Actualmente se propone considerar otras rutas de administración de esteroides para el tratamiento de brotes, con medicamentos disponibles de forma subcutánea (gel de ACTH) o metilprednisolona en dosis altas por vía oral ^{9,10}. Aunque existe menor evidencia para su utilidad, la plasmaféresis se recomienda para pacientes con recaídas severas y respuesta subóptima al tratamiento con esteroides IV ^{11,12}. El manejo del brote debe además incluir educación, soporte emocional, tratamiento paliativo y rehabilitación. Además, cada vez que un paciente con EM presenta un brote, se deberá realizar una cuidadosa reevaluación del tratamiento de base, de forma tal que se identifiquen de forma temprana los casos de falla al tratamiento y se considere la optimización de la terapia modificadora de la enfermedad iniciando fármacos de mayor potencia anti-inflamatoria. También se deberá monitorear la recuperación del nuevo déficit neurológico en las próximas semanas a meses con el fin de identificar casos con progresión de la discapacidad o ausencia de recuperación completa tras los brotes.

Transmisión efáptica

La pérdida de la vaina de mielina lleva a trastornos de la conducción nerviosa en los pacientes con EM. Algunos de estos desórdenes de conducción se deben al bloqueo del paso de impulsos nerviosos relacionado con la disposición de canales en la membrana plasmática de los axones y/o al incremento del periodo refractario de los axones desmielinizados. Otro tipo de desorden de neuroconducción parece originarse a partir del acoplamiento no sináptico de la actividad eléctrica entre los axones de una misma fibra nerviosa, un proceso conocido como transmisión o acoplamiento efáptico.

La transmisión efáptica sucede cuando los cambios de voltaje que ocurren durante el potencial de acción de un axón inducen el disparo de un nuevo potencial de acción en una fibra nerviosa vecina. Este tipo de acoplamiento eléctrico fue propuesto y, posteriormente, observado por los grupos de

investigación que analizaban y modelaban la transmisión del potencial de acción axonal como la conducción a través de un cable eléctrico sumergido (teoría de cable ¹³).

Apesar de que el acoplamiento efáptico es registrado fácilmente en haces axonales de invertebrados o en terminales sinápticas ^{14,15}, su función en el sistema nervioso de mamíferos parecía restringirse a estados patológicos donde la pérdida de la vaina de mielina podría permitir que los axones en un haz nervioso se sensibilizaran a los efectos del voltaje del campo eléctrico circundante.

Sin embargo, cada vez existen más evidencias que soportan la participación de la transmisión efáptica como parte de la integración sensorial neural en circuitos de la retina ¹⁶ y de los sistemas vestibular ¹⁷ y olfatorio ^{18,19}, donde el acoplamiento efáptico parece mediar el proceso de inhibición lateral, que es un mecanismo que refuerza la identificación de un estímulo sensorial específico a través de la disminución de la actividad eléctrica de los circuitos vecinos que responden a estímulos similares.

La transmisión efáptica también participa durante la generación de ritmos de disparo sincrónico en circuitos cerebrales, corticales e hipocampales. Durante este disparo sincrónico, el acoplamiento efáptico parece reclutar neuronas vecinas y las induce a disparar en fase con un marcapasos oscilador endógeno ¹¹. Este tipo de actividad concertada parece jugar un papel importante para establecer patrones de oscilación fisiológicos durante el sueño ²⁰ o en oscilaciones patológicas de activación, como las observadas durante la formación de focos epilépticos ²¹ o en los disparos paroxísticos que conducen a espasmos mioclónicos faciales ²². El acoplamiento efáptico entre fibras sensoriales y motoras también parece ser causante del dolor neurogénico observado en síndrome radicular y en EM ^{22,23}.

El acoplamiento efáptico podría originar la actividad paroxística que se presenta durante los síntomas positivos de la EM, ya que los axones desmielinizados tienen un umbral menor de disparo y la falta de envolturas aislantes conduciría a una mayor

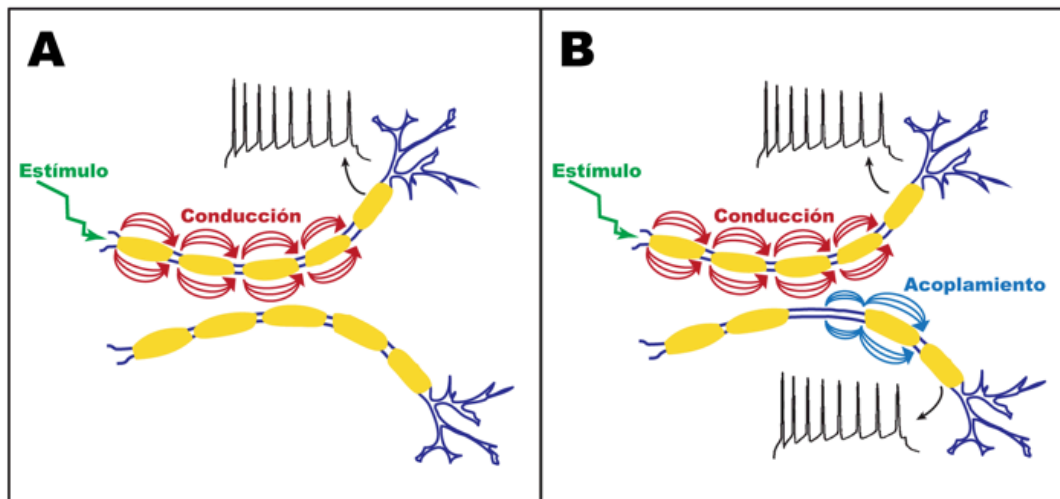


Figura 1. Mecanismos de acoplamiento efáptico asociados a síntomas transitorios de EM.

En el panel A se ilustra el proceso de conducción saltatoria de un potencial de acción en un nervio con un patrón de mielinización normal. La onda de despolarización avanza de manera anterógrada debido al aislamiento de la vaina de mielina. Este mismo aislamiento impide que el potencial eléctrico extracelular asociado al potencial de acción afecte a los axones vecinos dentro de un mismo nervio. En el panel B, se observa que la falta de aislamiento de mielina permite que el potencial eléctrico extracelular afecte la membrana axonal e induzca la generación de un potencial de acción ectópico, en ausencia de estímulo específico para la fibra desmielinizada. Este acoplamiento de la actividad eléctrica de axones vecinos se conoce como transmisión efáptica y parece ser responsable de algunos síntomas positivos de la EM, como la alodinia.

sensibilidad a los efectos del potencial de campo. La transmisión efáptica llevaría esta situación a la activación sincrónica de haces axonales que se comportarían como generadores de oscilación durante la actividad paroxística^{24,25}.

Se ha propuesto que algunos de los efectos efápticos no se deben completamente a la interacción de la membrana plasmática y los potenciales de campo y que parte del acoplamiento eléctrico se debe a la expresión de conexinas y la formación de uniones comunicantes entre axones vecinos^{18,26-28}, por lo que es necesario dilucidar si el acoplamiento eléctrico mediado por estas uniones comunicantes juega un papel importante dentro de la fisiopatología de la EM²⁹.

Signo de Lhermitte

El signo de Lhermitte (SL) fue inicialmente descrito por Pierre Marie y Chatelain en 1917 y posteriormente por Jacques Jean Lhermitte en 1924. Este fenómeno

tiene el nombre incorrecto de “signo”, ya que de hecho se trata de un síntoma presente en algunos pacientes con lesiones demielinizantes en la médula cervical, específicamente aquellas que afectan las columnas dorsales. Sin embargo, no se considera un signo específico para la EM, ya que se puede observar en otro tipo de mielopatías, predominantemente en las inflamatorias. Previamente se le conocía como el signo de la silla del barbero. Se describe como una sensación desagradable de tipo corriente o toque eléctrico de una duración breve (generalmente segundos) que se percibe en la línea media del tronco o cuello y se desencadena por la flexión súbita del cuello, ya sea de tipo activa o pasiva. La sensación anormal también se puede irradiar a los hombros o a las extremidades.

Además de la flexión del cuello, otros disparadores incluyen los movimientos de la columna cervical, extensión de las extremidades o inclusive la tos. Se presenta hasta en un 40% de los pacientes

con EM, especialmente durante las fases iniciales de la enfermedad (de predominio inflamatorio). Generalmente resuelve de forma espontánea después de un episodio de mielitis. El SL es un clásico ejemplo de un síntoma transitorio positivo por EM. En neurofisiología corresponde a una disfunción de la conducción nerviosa a través de axones desmielinizados que se han vuelto mecanosensibles debido a la distorsión de la distribución de canales iónicos que son capaces de generar disparos de potencial de acción ectópicos en respuesta a estímulos generados por distorsión mecánica³⁰.

Espasmos tónicos

Los espasmos tónicos (ET) son manifestaciones motoras transitorias frecuentes en pacientes con lesiones desmielinizantes que distorsionan los circuitos motores. De forma clínica se manifiestan como movimientos involuntarios breves, uni- o bilaterales súbitos de las extremidades que producen extensión tónica de la (s) extremidad (es) con severidad variable. Estos movimientos pueden ser disparados por movimiento (activo o pasivo), algunas posiciones, estímulos sensitivos o inclusive estrés emocional. Algunas veces se acompañan o son precedidos por síntomas sensitivos como prurito, hormigueo o dolor intenso, lo cual sugiere una comunicación anormal debida a alteraciones de la regulación entre las fibras motoras y sensitivas. Estos fenómenos pueden ser extremadamente angustiantes para los pacientes y cuidadores, además de que pueden interferir con el examen neurológico y la rehabilitación física.

Los ET se pueden generar en el tracto córtico-espinal con lesiones encefálicas que afecten la cápsula interna o el pedúnculo cerebral o a niveles más inferiores en la médula espinal³¹. Existen reportes de casos de pacientes cuya primera manifestación de la EM fueron ET y en donde la IRM mostró lesiones desmielinizantes sugestivas de EM en alguna de estas localizaciones. En el caso de una mielitis asociada a EM, la intensidad de los ET es usualmente proporcional a la severidad de la mielitis y es mayor en la fase de brote o en la mielitis longitudinal extensa por brote de neuromielitis óptica (enfermedad de Devic).

Se deben de diferenciar los ET de las crisis focales. Los ET generalmente tienen un origen subcortical y no se traducen en anomalías en el electroencefalograma de superficie. Otros estudios neurofisiológicos como los potenciales evocados motores pueden demostrar el compromiso funcional de tracto córtico-espinal con una disminución central de la velocidad de conducción motora³².

El inicio de tratamiento está indicado cuando los ET afectan la función motora normal o cuando son dolorosos o estresantes. El tratamiento de los ET se enfoca en el tratamiento etiológico (por ejemplo, esteroides para disminuir la inflamación durante el brote de mielitis) y el tratamiento sintomático, para el cual son útiles el ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, benzodiazepinas (clonazepam), tizanidina, baclofeno y toxina botulínica³³.

Fenómeno de Uhthoff

El fenómeno de Uhthoff (FU) es una característica clásica de la EM y otras enfermedades desmielinizantes, como es el caso de la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic. Se describió en 1890 por el oftalmólogo alemán Wilhelm Uhthoff en cuatro pacientes con neuritis óptica que presentaban ambliopía reversible después del ejercicio físico. Este fenómeno se debe a una disfunción transitoria de la neuroconducción axonal debida a un aumento de la temperatura corporal por el incremento de la actividad muscular, que revierte con el enfriamiento. El FU consiste en una disfunción neurológica transitoria, estereotipada, de corta duración y reversible.

En neurofisiología estos fenómenos se deben a fluctuación en la conducción a través del axón y a un incremento en el periodo refractario. Después de los estudios originales del Dr. Uhthoff, se reconoció que este fenómeno puede ocurrir en prácticamente cualquier función neurológica susceptible de desmielinización, afectando tanto parámetros clínicos como neurofisiológicos, tales como la fuerza, marcha, sensopercepción, función cerebelosa, sistema visual, memoria, lenguaje y velocidad de procesamiento de la información. Otra manifestación común del FU es la fatiga.

Los eventos que disparan el FU son variables, siendo los más comunes aquellos que aumentan la temperatura corporal ya sea por fiebre, infecciones, condiciones climáticas, baño con agua caliente, periodo perimenstrual, ejercicio, actividad sexual intensa, estrés, tabaquismo o inclusive el posprandio. De hecho, la inducción experimental de hipertermia con la subsecuente aparición de FU fue diseñada en 1966 como una prueba diagnóstica para EM, a lo cual se denominó “prueba del baño con agua caliente”³⁴. Se discontinuó su uso a partir de 1983 por cuestiones de seguridad, ausencia de especificidad y por la disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas (potenciales evocados, estudios de neuroimagen y análisis de líquido cefalorraquídeo con determinación de bandas oligoclonales).

El FU es común y puede estar presente en hasta 80% de los pacientes con EM³⁵. Sus síntomas generalmente disminuyen después de unos minutos u horas una vez que el desencadenante desaparece. Es de crucial importancia diferencial el FU de una recaída debida a desmielinización aguda, motivo por el cual para establecer la presencia de un brote se requiere de un nuevo episodio de disfunción neurológica de al menos 24 horas de duración.

Además del tiempo, otra diferencia fundamental entre el FU y los brotes por EM estriba en su fisiopatología. El FU es causado por un enlentecimiento transitorio de la velocidad de conducción en una terminal nerviosa previamente desmielinizada que ha perdido suficiente mielina como para que los nodos de Ranvier se desintegren y así, se pierda el patrón de aglomeración habitual de los canales de sodio que permiten la neuroconducción saltatoria rápida. Esta desorganización de la transmisión eléctrica disminuye la velocidad de neurotransmisión o inclusive produce bloqueo de la conducción. En contraste, los brotes de EM se deben a nuevos focos de inflamación y desmielinización en el SNC y se deben de tratar con inmunosupresión intensiva de corta duración (bolos de esteroides IV) e inicio u optimización de la terapia modificadora de la enfermedad.

Aunque breves, los episodios de FU son clínicamente significativos, ya que tienen un efecto directo

en el funcionamiento diario de los pacientes con EM y afectan de forma importante la calidad de vida, limitando por ejemplo la capacidad de hacer ejercicio o viajar. En promedio, un paciente con EM tiene 1 a 2 recaídas por año, lo cual se puede disminuir de forma muy significativa con terapia de mantenimiento efectiva. Sin embargo, los FU son mucho más frecuentes y ameritan una atención especial³⁶. Se pueden presentar en prácticamente cualquier sistema funcional en el cual existan placas de desmielinización por EM. De forma interesante, también se pueden presentar en áreas correspondientes a lesiones asintomáticas, lo cual puede resultar en la aparición de síntomas completamente nuevos. De hecho, hasta un 60% de los pacientes con EM que presentan FU lo manifiestan como síntomas o signos no previamente conocidos. Esto aumenta la probabilidad de que el paciente busque atención médica de urgencia ante el miedo de sufrir un brote.

Una IRM puede mostrar una zona de desmielinización que no presenta realce con el medio de contraste (placa no aguda) en un área elocuente correspondiente a la manifestación clínica. Sin embargo, no resulta práctico depender del resultado de una IRM para confirmar o descartar el diagnóstico de FU o brote. El interrogatorio es clave y se deberá enfocar en la corta duración del FU, la presencia de fluctuaciones y la búsqueda de los disparadores conocidos. El tratamiento se debe de enfocar en estrategias a corto plazo que disminuyan la temperatura corporal y en evitar los disparadores comunes. El enfriamiento corporal activo es útil para disminuir el FU, por ejemplo con el uso de compresas frías o prendas (por ejemplo, chalecos) especialmente diseñados para este propósito^{37,38}. La 4-aminopiridina es un bloqueador de los canales de potasio que prolonga la duración del potencial de acción y se recomienda para aumentar la velocidad de la marcha en pacientes con EM, especialmente en aquellos que son sensibles al calor³⁵.

Neuralgia del trigémino en esclerosis múltiple

La neuralgia del trigémino (NT) es un tipo de cefalea o, de forma más específica, dolor facial que típicamente se presenta como un dolor paroxístico,

agudo y usualmente severo en cualquiera de los tres dermatomas correspondientes a las ramas del nervio trigémino. Clásicamente estos episodios se disparan por estímulos cutáneos, tales como el tacto, el rasurar, el cepillado de dientes o pueden ser inclusive espontáneos. Las lesiones demielinizantes por EM que afectan el puente son una de las causas raras de neuralgia secundaria. Estas lesiones involucran o se encuentran en la proximidad de la entrada del nervio trigémino al puente, lo cual se ha verificado en estudios de autopsia³⁹.

Hasta en el 4% de los pacientes con NT, ésta se asocia a EM y hasta el 5% de los pacientes con EM presentan NT⁴⁰. El dolor de tipo neuropático es relativamente frecuente durante el curso de la EM y desafortunadamente tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida. El tratamiento incluye analgésicos potentes, tales como opioides, y fármacos neuromoduladores como

anticonvulsivantes (carbamazepina, gabapentina o pregabalina). Procedimientos neuroquirúrgicos como rizotomía o la radiocirugía pueden ser útil en casos refractarios⁴¹. Desafortunadamente el tratamiento quirúrgico es menos útil para el control del dolor que en los casos de NT clásica no asociada a EM⁴².

Otros síntomas neurológicos transitorios menos frecuentes que se pueden observar en pacientes con EM, también paroxísticos y de corta duración, incluyen: alteraciones sensoriales, debilidad transitoria, ataxia episódica, diplopía, disartria, disgeusia o visión borrosa. Se pueden presentar hasta cientos de veces en un día y pueden o no asociarse a una recaída. Dentro de la definición de los criterios diagnósticos para EM revisada en 2010 se incluye la aparición de nuevos síntomas paroxísticos de al menos 24 horas de duración como un criterio para sospechar brote por EM⁴³.

Conclusiones

La EM es una enfermedad multifocal del SNC que puede presentarse con una amplia variedad de signos y síntomas. Los pacientes con EM pueden tener síntomas transitorios debido a disfunción crónica de la conducción axonal o a exacerbaciones agudas de la enfermedad. Los síntomas transitorios son muy frecuentes durante el curso de la EM y deben ser identificados y tratados oportunamente. Es importante considerar la EM en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten síntomas transitorios neurológicos nuevos.

Declaración de conflictos de interés

La Dra. Irene Treviño Frenk ha recibido apoyo para actividades académicas por parte de Novartis, Bayer y Sanofi Genzyme. Ha participado como asesora y conferencista para Novartis, Genzyme, Bayer, Merck Serono y Teva.

El Dr. José Flores Rivera ha recibido financiamiento por parte de Novartis, Stendhal y Sanofi Genzyme por asesoría médica.

El Dr. Román Vidaltamayo no tiene conflictos de intereses por declarar.

Fuente de financiamiento

Ninguna

Referencias

1. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs of multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 733-40.
2. Morgan CJ, Ranjan A, Aban IB, Cutter GR. The magnetic resonance imaging 'rule of five': predicting the occurrence of relapse. *Mult Scler* 2013; 19: 1760-4.
3. Magraner MJ, Coret F, Navarré A, Boscá I, Simó M, Escutia M, et al. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258: 1805-11.
4. Beume LA, Dersch R, Fuhrer H, Stich O, Rauer S, Niesen WD. Massive exacerbation of multiple sclerosis after withdrawal and early restart of treatment with natalizumab. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 400-1.
5. Merwick A, Sweeney BJ. Functional symptoms in clinically definite MS – pseudo-relapse syndrome. *Int MS J* 2008; 15: 47-51.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
7. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005; 81: 302-308.
8. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-8.
9. Simsarian JP, Saunders C, Smith DM. Five day regimen of intramuscular or subcutaneous self-administered adrenocorticotropic hormone gel for acute exacerbations of multiple sclerosis: a prospective, randomized, open-label pilot trial. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 381-389.
10. Berkovich R, Agius MA. Mechanism of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 83-96.
11. Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolok K, Bähr M, Müller GA, et al. Plasma Exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt* 2006; 77: 430-8.
12. Ehler J, Sauer M, et al. Therapeutic plasma Exchange in 90 glucocorticosteroid-unresponsive patients with multiple sclerosis. Póster presentado en la 66ª Reunión Anual de la American Academy of Neurology, Abril 2014.
13. Weiss SA, Faber DS. Field effects in the CNS play functional roles. *Front Neural Circuits* 2010; 4: 15.
14. Ramon F, Moore JW. Ephaptic transmission in squid giant axons. *Am J Physiol* 1978; 234: C162-169.
15. Watanabe A, Grundfest H. Impulse propagation at the septal and commissural junctions of crayfish lateral giant axons. *J Gen Physiol* 1961; 45: 267-308.
16. Kamermans M, Fahrenfort I. Ephaptic interactions within a chemical synapse: hemichannel-mediated ephaptic inhibition in the retina. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 531-541.
17. Goldberg JM. Transmission between the type I hair cell and its calyx ending. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 781: 474-488.
18. Blinder KJ, Pumplin DW, Paul DL, Keller A. Intercellular interactions in the mammalian olfactory nerve. *J Comp Neurol* 2003; 466: 2230-239.
19. Su CY, Menuz K, Reisert J, Carlson JR. Non-synaptic inhibition between grouped neurons in an olfactory circuit. *Nature* 2012; 492: 66-71.
20. Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J and Sejnowski T. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Richard W and Delgado-Escueta A (editors). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. (Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98144/>)
21. Jefferys JGR, Jiruska P, de Curtis M and Avoli M. Limbic Network Synchronization and Temporal Lobe Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Richard W and Delgado-Escueta A (editors). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. (Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98144/>)
22. Oohira A, Furuya T. Ocular neuromyotonia with spastic lid closure. *J Neuroophthalmol* 2006; 26: 244-247.

23. Machinis T, Fountas KN. Ephaptic transmission as an explanatory mechanism of radicular pain. *South Med J* 2005; 98: 673.
24. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1649-1673.
25. Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975 ; 98: 189-202.
26. Bleistein J, Jerusalem F. Paroxysmal phenomena in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 1985; 56: 440-1.
27. Fahrenfort I, Steijaert M, Sjoerdsma T, Vickers E, Ripps H, van Asselt J, et al. Hemichannel-mediated and pH-based feedback from horizontal cells to cones in the vertebrate retina. *PLoS One* 2009; 4: e6090. doi: 10.1371/journal.pone.0006090.
28. Klaassen LJ, Sun Z, Steijaert MN, Bolte P, Fahrenfort I, Sjoerdsma T, et al. Synaptic transmission from horizontal cells to cones is impaired by loss of connexin hemichannels. *PLoS Biol* 2011; 9: e1001107. doi: 10.1371/journal.pbio.1001107.
29. Vessey, JP, Lalonde, MR, Mizan, HA, Welch NC, Kelly ME and Barnes S. Carbenoxolone inhibition of voltage-gated Ca channels and synaptic transmission in the retina. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1252-1256.
30. Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Matsuoka T, Imamura S, Yamasaki S, et al. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013; 8: e72919. doi: 10.1371/journal.pone.0072919.
31. Pearce JMS. Lhermitte's sign, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 846.
32. Honig LS, Wasserstein PH, Adornato BT. Tonic Spasms in Multiple Sclerosis – Anatomic Basis and Treatment, *West J Med* 1991; 154: 723-726.
33. Rose MR, Ball JA, Thompson PD. Magnetic resonance imaging in tonic spasms of multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 241: 115-7.
34. Morgan JC, Hess DC, Sethi KD. Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 2143.
35. Malhotra AS, Goren H. The hot bath test in the diagnosis of multiple sclerosis. *JAMA* 1981; 246: 1113-4.
36. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129: 1-8.
37. Frohman TC, Davis SL, Beh S, Greenberg BM, Remington G, Frohman EM. Uhthoff's phenomena in MS – clinical features and pathophysiology. *Nature Rev Neurol* 2013; 9: 535-40.
38. Nilsagård Y, Denison E, Gunnarsson LG. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis – a randomized trial. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2006; 1: 225-33.
39. Ku YT, Montgomery LD, Lee HC, Luna B, Webbon BW. Physiologic and functional responses of MS patients to body cooling. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 427-34.
40. De Santi L, Annunziata P. Symptomatic cranial neuralgias in multiple sclerosis: Clinical features and treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 101-107.
41. Balasundram S, Cotrufo S, Liew C. Case series: non vascular considerations in trigeminal neuralgia. *Clin Oral Invest* 2012; 16: 63-68.
42. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, et al. Multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia: a prospective series of 43 patients treated with gamma knife surgery with more than one year of follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014; 92: 203-10.
43. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Nazzi V, Farina L, La Mantia L, et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004; 55: 830-8.
44. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions of the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2010; 69: 292-30.