



Jim



no sabe, al mirarla sonriente,
si en ella se excedió naturaleza,
o el milagro gentil tanta hermosura.

DANTE ALIGHIERI

Historia

La historia de la enfermedad se remonta hasta el siglo XIV, con la primera descripción de la enfermedad en Santa Lidwina de Schiedam en Holanda, quien inició su enfermedad a los 16 años con dificultades para caminar, dolores de cabeza frecuentes, molestia en los dientes y posteriores episodios de parálisis en miembros inferiores y pérdida de la visión; empeoró su condición cuando se alternaban episodios de aparente remisión hasta morir a los 53 años.

No fue sino hasta 1842 cuando Jean Cruveilhier, anatomista francés, describió no sólo las alteraciones anatómicas de la enfermedad sino que por primera vez hizo un registro de historia clínica de una paciente, en la que a su muerte describió los hallazgos medulares. En la misma década el patólogo alemán Friedrich von Frerichs, describió y amplió los rasgos de la enfermedad, al reconocer las remisiones como parte característica de ésta y fue el primero que describió el nistagmus; una de sus más grandes contribuciones sobre el conocimiento de la enfermedad fue la descripción de las alteraciones mentales.

Una de las personalidades más importantes en la historia de la enfermedad fue Jean - Martin Charcot, quien con sus hallazgos logró una mejor comprensión clínica de la enfermedad, que se describe por primera vez en 40 años como la "esclerosis en placa" y se reconoce a la esclerosis múltiple como una entidad clínica; desarrolló los criterios diagnósticos conocidos como la "Triada de Charcot", descritos en su propia asistente. También se le debe la realización del primer informe histológico completo.

En el siglo XX, quien tuvo un papel importante en la descripción de la anatomía patológica fue Walter Russell Brain, el primero en recoger información estadística sobre la enfermedad (1).

Historia natural de la enfermedad

El curso de la enfermedad es la expresión de dos fenómenos clínicos, las recaídas y la progresión; corresponden a distintos procesos patológicos que condicionan dos fases en la enfermedad y diferentes tipos de evolución. Las recaídas corresponden a una nueva lesión inflamatoria o a reactivación de una lesión antigua y se define como la ocurrencia, recurrencia o deterioro de los síntomas, que pueden durar más de 24-48 horas. Los síntomas que ocurren dentro del primer mes son considerados como parte de la misma recaída.

La progresión se define como el deterioro gradual de los síntomas y los signos en un tiempo de 6-12 meses en forma continua, aunque se ha visto que en ocasiones se presentan periodos cortos de mejoría leve; esta es la manifestación clínica de la degeneración del sistema nervioso central, lo cual convierte a la enfermedad en un proceso inflamatorio, recurrente y multifocal.

Teniendo en cuenta estas características especiales de la enfermedad, se han reconocido cuatro categorías:

1. **E. M. Recurrente remitente:** caracterizado por recaídas con recuperación total o con secuela y déficit residual en recuperación, sin progresión entre las recaídas.
2. **E. M. Secundariamente progresiva:** la enfermedad se inicia como una recurrente remitente, seguida por una progresión con o sin recaídas ocasionales con leve recuperación de los síntomas en forma ocasional.
3. **E. M. Primariamente progresiva:** progresión de la enfermedad desde el inicio con ocasionales “estancamientos” y mejorías leves.
4. **E. M. Recurrente progresiva:** la enfermedad es progresiva desde el inicio con recaídas agudas, con o sin recuperación total de las mismas (2).

El inicio de la esclerosis múltiple

En cuanto a la edad de inicio de la enfermedad, hay consenso en que el pico mayor es a los 30 años, sólo un 10 % inicia antes de los 20 años, el 70 % comienza entre los 20 y los 40 años y un 20 % se manifiesta después de los 40 años.

En las mujeres se ha visto que frecuentemente tienen un inicio más jóvenes que los hombres; por otro lado se ha visto que la relación mujer / hombre disminuye a medida que aumenta la edad.

Los síntomas iniciales pueden variar de paciente a paciente, aunque se reconoce que en un 15 % puede ser neuritis óptica aislada, 10 % disfunción del tallo cerebral, un 50 % se puede manifestar como déficit de las vías largas y el 25 % restante se puede manifestar como una combinación de varios síntomas. La influencia del sexo en los síntomas iniciales ha sido muy poca o casi ninguna. Se encuentra que entre más temprana sea la edad de inicio se manifiesta más frecuentemente como neuritis óptica o diplopía, y con alteraciones motoras cuando se inicia en edades avanzadas.

Los hombres están más propensos a la E. M. de inicio progresivo que las mujeres, con una mayor frecuencia en la presentación de los síntomas relacionados con la disfunción de vías largas (2).

El segundo episodio neurológico

Diferentes series han demostrado que hay una alta probabilidad de presentar inmediatamente al primer episodio, el segundo, con una media de dos años en general. Estudios observacionales prospectivos han demostrado que los pacientes con un primer episodio neurológico que presentan un gran número de lesiones multifocales en la resonancia magnética tienen mayor posibilidad de mostrar un segundo episodio de déficit neurológico dentro de los siguientes tres años.

Varios estudios han mostrado que la presencia de lesiones que realzan con gadolinio en el T1 en la RM, tienen un valor predictivo más fuerte que la presencia de lesiones en el T2 para la probabilidad de desarrollar un segundo episodio. Además la presencia de lesiones yuxtacorticales, infratentoriales y periventriculares son todas predictoras independientes de la aparición de un segundo episodio neurológico en corto tiempo.

La importancia de repetir tempranamente la RM cerebral radica en que si se encuentran nuevas lesiones en T2 o lesiones que realzan con gadolinio tres meses después de la RM de base o 12 meses después del episodio inicial, pueden considerarse un aviso para la aparición de un segundo episodio (2).

Sin embargo, ante esto hay que tener en cuenta los hallazgos que Whiting, Harbord y otros encontraron en una revisión sistemática: el uso de la RM para confirmar el diagnóstico de esclerosis múltiple con base en un síndrome clínico aislado, puede llevar a un sobrediagnóstico y a un sobretratamiento. El uso de la RM es limitado en el diagnóstico de EM, sobre todo cuando se basa en estudios de seguimiento a corto plazo.

En la práctica clínica un diagnóstico errado de esclerosis múltiple, en un primer ataque, es más peligroso que un falso negativo, ya que implica no sólo estudios y tratamientos innecesarios sino también el estrés y la ansiedad que esto genera en el paciente (3).

Las anormalidades en el líquido cefalorraquídeo, las alteraciones en los potenciales evocados y la presencia del antígeno HLA- DR2 están asociados con la presencia de un segundo episodio en corto tiempo.

En cuanto a la progresión secundaria de la enfermedad, el mayor predictor es la edad de inicio tardía, otros factores con menos valor son el sexo masculino, síntomas relacionados con lesiones del cordón espinal, una incompleta recuperación del episodio inicial, un tiempo corto entre el inicio de la enfermedad y el segundo episodio, un gran número de recaídas durante los primeros dos a cinco años de la enfermedad y un puntaje alto en la escala de discapacidad cinco años después del inicio de la enfermedad (2).

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad aumenta con la distancia a la línea ecuatorial y es dos veces más alta en las mujeres que en los hombres. Estudios recientes sugieren que el gradiente de latitud ha disminuido y que la relación de la incidencia mujer-hombre ha aumentado en el transcurso del tiempo.

En una revisión de la literatura desde 1966 hasta 2007 en relación con la incidencia y esclerosis múltiple, encontró que después de 1980 la incidencia aumentó en las latitudes más bajas tanto para mujeres como para hombres. Con respecto al género se encontró que por cada periodo de cinco años la relación mujer-hombre aumentó hasta en un 6%. En un estudio realizado en Estados Unidos se dijo que la proporción mujer-hombre aumentó de dos en 1940 a cuatro en 2000. Se considera que a esto pudo contribuir la presencia de algunos factores externos como el aumento en el número de fumadoras.

Otros estudios han encontrado que la frecuencia en la relación hombre-mujer desde los años 50 se ha incrementado hasta una relación de 2,96.

Los cambios observados en el gradiente de latitud sugieren la presencia de factores genéticos y uno o más factores ambientales en la etiología de la esclerosis múltiple.

La vitamina D, la exposición al sol y las infecciones se han sugerido como potenciales factores determinantes para estos cambios en la incidencia de la enfermedad. Se ha encontrado una relación inversa entre la vitamina D y la presencia de la esclerosis múltiple, los cambios de hábito y la poca exposición al sol podrían estar relacionados con el aumento de la incidencia en latitudes más bajas (4). Los factores ambientales han adquirido una gran importancia en la génesis y progresión de la enfermedad. Los estudios que se han hecho con inmigrantes en diferentes poblaciones han demostrado que existe una interacción genética - ambiental.

En relación con el sexo y la enfermedad las revisiones iniciales manifestaban que los hombres y las mujeres se afectaban por igual; sin embargo, la proporción ha cambiado sustancialmente con la progresión en el

tiempo: en Norteamérica, en un estudio realizado en los nacidos en Canadá la proporción mujer-hombre cambió de uno en los primeros años del siglo XX a 3-5 hacia el final del mismo; incrementos similares son observados en inmigrantes europeos a Canadá. En Escocia se percibe un cambio similar, de un caso que se presentaba en los cincuenta pasó a exceder tres casos para fin de siglo. Estos hallazgos indican que individuos que tienen el mismo contexto genético, pueden cambiar el riesgo de EM a través de diferencias ambientales (5).

Langer y cols en un metaanálisis realizado sobre los factores predictores de discapacidad en la EMRR encontraron que aunque el sexo masculino se ha considerado un factor de pobre pronóstico, la evidencia no siempre es consistente al respecto. Sin embargo, algunos expertos consideraron que el sexo femenino, inicio a menor edad, neuritis óptica y síntomas sensitivos al comienzo, indican un pronóstico más favorable en pacientes con EMRR, mientras los síntomas motores o cerebelosos al inicio predicen un curso más severo (6).

Estudios comparativos realizados entre hombres y mujeres con EMRR y EMRP mostraron que las mujeres tienen una mayor confianza en su habilidad para funcionar con la enfermedad. Los pacientes, tanto hombres como mujeres con EMRR, tienen más seguridad en controlar su enfermedad y su función que los pacientes con la forma progresiva. Lo que lleva a crear nuevas estrategias que den educación y soporte al enfermo y a su familia para fortalecerlo no sólo en el reacondicionamiento físico, sino además crear un grupo de soporte que los ayude incluso a individualizar sus necesidades (7).

Influencia de las hormonas en la inmunopatogénesis

Se ha avanzado mucho en la comprensión de la enfermedad; sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos que expliquen no sólo las fases de la enfermedad sino su respuesta al tratamiento en determinadas etapas y la transición final a la esclerosis múltiple secundariamente progresiva. En la actualidad se sabe que los mecanismos neurodegenerativos dentro de las placas enfermas constituyen el sustrato para la progresión a la discapacidad.

El objetivo del estudio de la patogénesis ha sido determinar la evolución de la placa. La lesión se origina en la "brecha" de la barrera hematoencefálica en un paciente con predisposición genética. Una hipótesis sugiere que la respuesta inmune a la infección sistémica puede ocasionar adhesión de las moléculas en el endotelio del sistema nervioso central, lo que permite a los leucocitos programados para reconocer el antígeno de mielina atravesar los vasos, penetrar y desencadenar una cascada de eventos que llevan a la formación de una lesión desmielinizante inflamatoria aguda (8).

La recaída y la progresión de la discapacidad en EM son dos fenómenos básicos en el curso de la enfermedad. Las recaídas son consideradas como la expresión clínica del fenómeno inflamatorio de desmielinización aguda en el SNC, mientras que la progresión es el reflejo de la desmielinización crónica, gliosis y pérdida axonal. Al inicio de la enfermedad la remisión de los síntomas se debe a resolución de la inflamación, redistribución de canales y remielinización; al tornarse recurrentes los ataques se presenta daño axonal y se acumula la pérdida axonal. Por lo que el balance entre la lesión y la recuperación es lo que determina la progresión de la enfermedad (9).

La magnitud de la pérdida axonal en las lesiones crónicas sugiere que otros mecanismos diferentes a la inflamación por desmielinización pueden contribuir al daño axonal en los estadios tardíos de la enfermedad.

Los axones pueden ser destruidos por dos diferentes vías. Durante la desmielinización aguda los axones pueden ser destruidos por mediadores inflamatorios propios, tales como proteasas, citoquinas y radicales libres; se ha encontrado una relación entre el número de linfocitos T Cd8 y la extensión del daño axonal. Sin embargo, la fase aguda de daño en el axón sólo se ha visto que dura días a semanas, pero la degeneración del mismo continúa en forma silenciosa en la placa inactiva; así la degeneración crónica de los axones puede degenerar en la pérdida del soporte trófico de la mielina y los oligodendrocitos (9).

La pérdida axonal tiene mayores consecuencias para el paciente, mientras la inflamación y la desmielinización son reversibles, la pérdida funcional debida a la degeneración axonal puede tornarse permanente (9).

En los pacientes con esclerosis múltiple se observan más frecuentemente otras enfermedades autoinmunes relacionadas, lo que estaría asociado con el hecho que casi todas las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (10).

Actualmente se reconoce que las hormonas sexuales tienen una influencia importante en la maduración linfocítica, la activación y síntesis de anticuerpos y citoquinas. Se encuentran alteraciones hormonales en pacientes con enfermedades autoinmunes, por eso se considera que tienen un papel importante en la génesis de la autoinmunidad, lo que hace válido pensar en un futuro en tratamientos hormonales que alteren la patogénesis de las enfermedades. Una situación similar se observa en el lupus eritematoso sistemático, que no sólo es más frecuente en las mujeres sino que se incrementa después de la pubertad y disminuye su frecuencia después de la menopausia, como sucede en la esclerosis múltiple (10).

El sistema inmune de las mujeres difiere del de los hombres, porque los estrógenos estimulan el proceso inmunológico mediado por CD4+, células TH2 y células B, mientras que los andrógenos aumentan la actividad de CD4+, TH1 y CD8+. Las enfermedades autoinmunes que están mediadas por TH2 son proporcionalmente más frecuentes en las mujeres que las mediadas por TH1 (10).

Implicaciones celulares y hormonales en la patogénesis de la enfermedad

Células T

Numerosos estudios han demostrado la autorreactividad de las células T (CD4+ o CD8+), que resulta en un proceso de desmielinización inflamatoria del sistema nervioso central (8). En los pacientes con esclerosis múltiple los linfocitos T contra la mielina muestran una memoria o fenotipo activado, con una diferencia marcada además en las citocinas secretadas y en el receptor de quimosina; los linfocitos T contra la mielina de los pacientes con esta patología son relativamente más inflamatorios.

La esclerosis múltiple está mediada por células T ayudadoras tipo 1 (Th1), que producen interferón gamma y linfoquinas pero poca interleucina -4. Por otro lado las células T ayudadoras tipo 2 (Th2) CD4+ representan una población antiinflamatoria de linfocitos que produce grandes cantidades de citocinas inmunorreguladoras (interleucina 4 y 5).

Las células T de los pacientes con esclerosis múltiple producen citocinas más consistentes con una respuesta Th1, a diferencia de las personas sin la enfermedad que producen una respuesta mediada por linfocitos Th2 (8).

Las citoquinas tales como la interleukina -12 e interferones tipo I tales como el interferón beta pueden activar la transcripción del factor Stat - 4 en células humanas y causar la diferenciación de las células en linfocitos T patogénicos.

Otros estudios han demostrado que ciertos genes en los pacientes con EM están asociados con la diferenciación en Th1 más que en Th2. Se ha sugerido que la reactivación de las células T para los antígenos de mielina pueden desarrollar un fenotipo que las hace resistentes a los procesos reguladores normales como la muerte celular programada, y a que las terapias de intervención, como la antiCD4, sean inefectivas en el tratamiento de la esclerosis múltiple (8).

Existe más de una respuesta inflamatoria en el papel de las células T correlacionadas con la progresión de la enfermedad. El incremento de la expresión de ligandos CD40 en las células T de pacientes con EM progresiva resulta en un incremento en la producción de Interleukina 12. El aumento en la respuesta a los péptidos de mielina mostró una correlación con la discapacidad. Hay una correlación entre los cambios en las lesiones en T2 con el factor de necrosis tumoral y producción de células T CD4. Ambas células T CD8 y CD4 contribuyen al infiltrado celular de las lesiones desmielinizantes en los pacientes con evidencia de enriquecimiento de células T CD8 y expansión clonal. Algunos de estos infiltrados cerebrales de células T CD8 persisten en el líquido cefalorraquídeo por más de cinco años, lo que sugiere que pueden tener un papel importante en la progresión de la enfermedad. Estudios con técnicas más avanzadas de flujo fotométrico muestran además autorreactividad al antígeno HLA clase I restringido a las células T CD8 y una alta prevalencia de autorreactividad a la respuesta de las células T CD8 en los pacientes con EM recurrente remitente (9).

Cuando se evalúan los linfocitos T CD4 y CD8, éstos últimos muestran una función mixta en la cual existe una alta expresión de interferón gamma, receptor 3 de quimosina e interleukina 10 en pacientes con esclerosis múltiple (9).

Es posible que la progresión de la esclerosis múltiple se deba a una pérdida de la función reguladora de los linfocitos T (9).

Células B

En los pacientes con esclerosis múltiple se ha observado un incremento en la síntesis intracraneal de inmunoglobulinas que reconocen los antígenos de mielina. Esto ha sido determinado por la presencia en líquido cefalorraquídeo de células B, con un incremento en la mutación de los receptores de estas células, un proceso conocido como hipermutación somática y que sugiere una respuesta de la célula B a un antígeno específico en el sistema nervioso central (9).

Por otra parte, es frecuente encontrar otros tipos de células que parecen desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, entre las que se encuentran los linfocitos T reguladores CD4+/CD25+ y CD8+, que parecen estar deficientes en los pacientes con esclerosis múltiple (9).

Existe evidencia importante que apoya la hipótesis de que la genética es un factor preponderante en la susceptibilidad para la presencia de la enfermedad, esto probablemente asociado a factores ambientales, entre los que se cuentan las infecciones. Se han encontrado en estudios experimentales, patrones moleculares en relación con la presencia de patógenos que pueden estimular receptores del sistema nervioso central, importantes para el inicio de la enfermedad y para la producción de interleukinas específicamente

la 12 y la 23, que permiten la diferenciación de células T efectoras autorreactivas. Los agentes infecciosos pueden tener un papel preponderante en el mecanismo que culmina en la interacción entre células T y el endotelio cerebrovascular a través de las moléculas de adhesión y reclutamiento de células inmunes en el sistema nervioso central, además de relacionarse con la presencia de integrinas (receptores de superficie celular), que promueven los mecanismos de adhesión y transporte (9).

En otras enfermedades autoinmunes se ha demostrado que los autoantígenos pueden ocasionar una expansión clonal de células B y generar una carga de autoanticuerpos que contribuyen a la autoinmunidad. Se ha observado en la esclerosis múltiple que si la proporción de células B-monocito es alta es más frecuente que se presente progresión de la enfermedad (9).

Se han formulado varias hipótesis con respecto a la actividad de las células B entre las que se cuentan: 1) La expansión clonal de células B que ocurre al reconocer nuevos antígenos en el sistema nervioso central, y puede bajo diferenciación generar una gran carga de células presentadoras de antígenos en la respuesta inmune; 2) Las infecciones recientes que generan células B pueden producir una reacción cruzada con algún antígeno en el sistema nervioso central y abrir una brecha a la presencia de la enfermedad por generación indirecta de anticuerpos; 3) Las inmunoglobulinas desencadenadas por las células B que inicialmente son de tipo Ig M y en cierto punto son Ig G, con mayor autorreactividad que la Ig M, como se ha observado en varias enfermedades autoinmunes, podría contribuir a la progresión de la enfermedad (9).

Receptores de hormonas sexuales

En humanos se han identificado dos tipos de receptores de estrógenos en los linfocitos T y B, en los macrófagos, células del timo, de la médula ósea y en las células endoteliales, así como dos tipos de transcripción nuclear que modifican los receptores estrogénicos. Los receptores de estrógenos alfa y beta, que aunque tienen una estructura similar son funcionalmente distintos, la expresión variable de los receptores y las diferentes afinidades del estrógeno por el receptor, contribuyen a la sensibilidad celular a las hormonas femeninas.

Los receptores estrogénicos que se encuentran en los linfocitos maduros explican los cambios fisiológicos agudos que no pueden ser sostenidos solamente por mecanismos reguladores de genes.

También han sido identificados los receptores de prolactina en los linfocitos T y B cuya activación induce la transcripción del gen del linfocito, la proliferación de las células T y la secreción de anticuerpos de células B (10).

Desarrollo del linfocito

Los estrógenos causan una reducción en el número de linfocitos (CD4+/CD8+) e intervienen en la involución del timo, la cual es acelerada en mujeres sanas durante la pubertad y el embarazo. Mientras disminuye el desarrollo linfocítico en el timo, los estrógenos aumentan la linfopoiesis en el hígado, donde no hay una supervisión de selección negativa ni tolerancia a la inducción (10).

Los estrógenos también alteran el fenotipo de los linfocitos T ayudadores, favoreciendo a los CD4+/CD8. Esto cambia en los modelos animales cuando al realizar una reducción de la actividad estrogénica, se observa una proporción de células T favoreciendo a los CD4-/CD8+ (T supresores) (10).

Los estrógenos además reducen el estroma de la médula ósea y ocasionan un rápido cambio en la maduración de los linfocitos B. Estos cambios hacen menos efectiva la selección negativa y la inducción de tolerancia. Los estrógenos además aumentan la linfopoiesis extramedular, al desarrollar células con un potencial autorreactivo. La exposición a estrógenos incrementa el número de células B que expresan una alta afinidad y reconocen el propio DNA como antígeno.

Las mujeres, a diferencia de los hombres, tienen altos niveles de inmunoglobulinas basales y producen más cantidad de éstas en respuesta a una infección o inmunización; esta diferencia se mantiene desde la pubertad hasta las etapas reproductivas (10).

Producción de citoquinas

Las hormonas femeninas estimulan reacciones inflamatorias mediadas por macrófagos y linfocitos TH2 CD4+ que promueven la interacción entre las células T y B. En contraste los andrógenos regulan estas reacciones al disminuir la interacción de células T y B y promover los procesos citotóxicos mediados por células a través de la activación de linfocitos CD4+ TH1 y CD8+. La interleukina 1 secretada por los macrófagos, aumenta la proliferación de linfocitos T cuando un macrófago es expuesto a estrógeno. El estrógeno también estimula la secreción de IL-4, -5, -6, y -10 por linfocitos TH2. Esas citoquinas son potentes estimuladores de la maduración de estas células a células plasmáticas y síntesis de anticuerpos. Las interleukinas 4, 5, 6, y 10 son expresadas en mayor cantidad en un ambiente hormonal estrógeno dominante (10).

En contraste los andrógenos promueven la producción de IL-2 por células TH1. La Interleukina 2 reduce la actividad de TH2 y estimula las células T CD8 (10).

Esclerosis múltiple y embarazo

Durante el embarazo parece ser que en el balance entre linfocitos Th1 y Th2 existe una sensibilidad hormonal que favorece una respuesta tipo Th2.

El embarazo por sí mismo es un estado de inmunosupresión en el que el estrógeno está relacionado con la respuesta de los linfocitos Th2 y con la regulación de la microglia. El estríol, un estrógeno producido por la unidad fetoplacentaria, parece estar directamente relacionados con la disminución de las recaídas, especialmente en el tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, esto no parece poderse extrapolar a las pacientes no embarazadas (11).

Existen otros factores que pueden estar relacionados con los efectos benéficos del embarazo sobre la enfermedad, uno de ellos es conocido incluso por su relación con otras enfermedades autoinmunes y es quizás un valor agregado de la hormona de la vitamina D, el calcitriol, cuyos niveles en el primer trimestre y su rápida caída en el posparto inmediato están inversamente relacionados con la actividad de la enfermedad. Se ha encontrado que los bajos niveles de vitamina D y la poca exposición al sol en latitudes altas estarían relacionados con una mayor susceptibilidad a la enfermedad (11).

Algunos estudios han observado una reducción en las recaídas durante el embarazo y un incremento de las mismas durante los tres primeros meses del posparto. Los datos sugieren que el embarazo no afecta

el curso de la enfermedad ni la EM afecta el embarazo o el producto, lo único que cambia es el tratamiento por la teratogenicidad de los utilizados rutinariamente (11).

En el estudio PRIMS se realizó un seguimiento a 227 mujeres, durante el embarazo, un año antes y hasta dos años después. Se encontró una disminución en la frecuencia de las recaídas en el embarazo, más marcada durante el último trimestre, incrementándose nuevamente en los primeros tres meses posparto; en el seguimiento en los 21 meses posteriores no hubo una diferencia significativa en la frecuencia de recaídas comparándola con los 12 meses previos al embarazo. Sin embargo, aunque hubo un incremento en el riesgo de recaídas en el primer trimestre posparto, el 72 % de las pacientes no presentó ninguna recaída. La frecuencia de recaídas durante el primer trimestre posparto fue similar a la frecuencia de recaídas durante el año previo al embarazo (12). Durante todo el estudio no se observó un efecto sobre la progresión de la discapacidad. La probabilidad de recaídas en el primer trimestre post parto estuvo directamente relacionado con la frecuencia de recaídas durante el año previo al embarazo y durante el mismo siendo 1,7 y 1,8 veces mayor el riesgo por cada recaída respectivamente y las pacientes que ingresaron con un puntaje alto en la escala de discapacidad, también presentaron mayor riesgo de recaídas (12).

En un estudio realizado en Noruega con base en el registro médico de nacimientos en el que se incluyeron todos los nacimientos desde 1967, se observó que en el grupo con esclerosis múltiple se presentó un incremento en la presencia de infección de vías urinarias y artritis reumatoidea o espondilitis anquilosante, comparado con el grupo control. La tasa de complicaciones obstétricas no difirió entre los dos grupos. El uso de procedimientos quirúrgicos durante el parto fue más frecuente en el grupo con esclerosis múltiple que en el grupo control, tornándose más lenta la labor del trabajo de parto en la segunda etapa del mismo, con un incremento en uso de fórceps. La proporción de neonatos de menor tamaño para la edad gestacional fue mayor en las pacientes con esclerosis múltiple, esto se ajustó a la edad de la madre y al tiempo de embarazo. Fue más evidente en los recién nacidos a término. En este estudio se demostró que la tasa de hijos de madres con EM al nacer presentaba bajo peso y baja talla pero con un perímetro cefálico normal, lo que indicaba una insuficiente nutrición durante el embarazo. El retraso del crecimiento fetal es encontrado también en otras enfermedades autoinmunes, sin embargo se desconocen los factores condicionantes en la esclerosis múltiple. Generalmente el retardo en el crecimiento intrauterino se debe a comorbilidad y deficiencia nutricional, pero el estado nutricional de las madres con EM y sus hábitos alimentarios fueron insuficientes para apoyar la teoría de la desnutrición materna. Por otra parte, las alteraciones en la función uterina debido a disfunción neuronal de los órganos pélvicos, ocasionaría unas condiciones subóptimas intrauterinas con una influencia negativa en el crecimiento fetal. Esto se puede relacionar además con la presencia de infección de vías urinarias y la necesidad de instrumentación o inducción en el trabajo de parto en este grupo (13). Aunque se observa un incremento en las cesáreas programadas, las complicaciones alrededor del trabajo de parto se vieron afectadas por la necesidad de inducir el trabajo de parto, el uso de fórceps y de instrumentación durante el mismo. Se sugiere que estas complicaciones están relacionadas con la debilidad neuromuscular perineal, la espasticidad, la fatiga y el agotamiento como factores importantes que deben ser evaluados antes del nacimiento en cada caso (13).

Embarazo y recaídas

Durante la primera mitad del siglo XX siempre se consideró que el embarazo afectaba en forma adversa el riesgo de recaídas en la enfermedad. El estudio PRIMS demostró diferencias importantes en este aspecto.

También se encontró que la reducción de recaídas se encontraba asociada a una reducción de la actividad en la RM.

El aumento en el riesgo de las recaídas posparto, nos obliga a trabajar en tratamiento preventivo, aunque no es posible identificar qué pacientes tienen más probabilidades de recaídas posparto. Algunos estudios han demostrado que el uso de metilprednisolona o inmunoglobulina durante el posparto pueden reducir el riesgo de recaídas en un 30 a 60 %, aunque no hay estudios controlados que puedan recomendar este tratamiento. La práctica frecuente durante la recaída posparto es usar los bolos cortos de metilprednisolona, ya que no tiene implicaciones en la lactancia. La inmunoglobulina generalmente es evitada debido al riesgo potencial para el neonato de una gran carga de productos sanguíneos (II).

Embarazo e inicio y progresión de EM

Los estudios realizados a largo plazo demuestran que no hay ataques de inicio durante el embarazo; sugieren que el embarazo puede estar relacionado con algo de protección para el inicio de la EM, ni tiene efectos adversos sobre la enfermedad (II).

Concepción

No parece tener una influencia en la fertilidad de la mujer pero si puede existir una influencia negativa en la disfunción sexual, con una prevalencia incluso del 40 % entre las mujeres.

Herencia

En la EM existen tanto factores genéticos como ambientales para desarrollar la enfermedad, aunque el riesgo es relativamente bajo, se ha encontrado en estudios de familias con la presencia de la enfermedad, la progenie tiene un riesgo de 4 % de presentar la enfermedad si uno de los padres la padece, lo que es significativamente mayor que el resto de la población que es de 0,2 %; esto puede aumentar hasta un 30% si ambos padres la padecen (II).

Nacimiento

Usando los registros de un estudio noruego en el que se incluyeron 649 nacimientos de pacientes con EM comparándolos con la población general, se encontró que hubo mayor frecuencia de cesáreas programadas, con aumento también de los procedimientos de instrumentación de urgencia. Lentificación en el progreso de la segunda etapa del trabajo de parto con un incremento en la inducción del mismo (II).

Terapias para EM y embarazo

El uso de los corticoides aún está muy discutido; sin embargo, la experiencia ha demostrado que el medicamento es seguro para el producto si tenemos en cuenta que el esteroide es metabolizado en gran parte por la placenta y es muy poco lo que alcanza al producto.

Con respecto a los medicamentos modificadores de la enfermedad, la recomendación es suspenderlos tres meses antes de la concepción; si por alguna razón la paciente se embaraza usando estos medicamentos, se debe discutir la continuación de su uso porque si bien estudios en animales con dosis mucho más altas sugieren que no hay riesgo de teratogenicidad, sí se encontró aumento en la frecuencia de abortos. Se han realizado estudios en los que no es detectable la molécula en la sangre del recién nacido de madres que usan el interferón.

Estudios en poblaciones pequeñas de embarazadas usando interferón han informado que aunque no hay un aumento significativo con respecto a la población general en la presencia de abortos y malformaciones, sí se encontró aumento en la frecuencia de productos de bajo peso. En definitiva se debe evitar el uso de interferón durante el embarazo, teniendo en cuenta además la protección benéfica del embarazo sobre la enfermedad (II).

Otros tratamientos recomendados son la azatioprina, que no está relacionada con el riesgo de malformaciones congénitas y es considerado relativamente seguro en el embarazo. El metotrexate debe ser evitado durante el embarazo por sus conocidos efectos abortivos y teratogénicos.

Los medicamentos sintomáticos para espasticidad o dolor deben ser evaluados en forma individual con cada paciente, con base en el estado previo al embarazo (II).

Manejo del embarazo

Con frecuencia los problemas durante el embarazo deben ser resueltos por el neurólogo, sobre todo si la paciente tiene la enfermedad muy avanzada con una discapacidad severa. Algunas presentan dificultades con su movilidad y aumento de la espasticidad al aumentar de peso durante el embarazo y cambios en el centro de gravedad, esto podría aumentar el riesgo de caídas y requerir aumento en la terapia física.

El embarazo por sí mismo es un estado protrombótico y la inmovilidad asociada que en algunos casos conlleva la enfermedad aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo, por lo que se debe considerar la profilaxis con medias antiembólicas y bajas dosis de ácido acetilsalicílico o heparina.

Las infecciones del tracto urinario pueden empeorar particularmente por la presencia de vejiga neurogénica, por lo que se requeriría un aumento en frecuencia de cateterismo intermitente, teniendo en cuenta además que las infecciones urinarias aumentan el riesgo de trabajo de parto prematuro. Es importante considerar el uso de antibióticos profilácticos durante el embarazo, incluso en las mujeres que tienen lesiones medulares altas por encima de T6, además de un monitoreo uterino, incluso con un sensor de actividad uterina portátil, ya que estas pacientes tienen pérdida la capacidad de detectar los síntomas de parto prematuro.

La disautonomía también es un síntoma presente en muchas pacientes sobre todo con lesiones medulares por encima de T6, la pérdida del tracto inhibitorio descendente y el aumento de estímulos aferentes permite una sobreactividad simpática con vasoconstricción e hipertensión en los niveles por debajo de la lesión medular y síntomas compensatorios de actividad parasimpática por encima de la lesión como son diaforesis profusa, congestión y flujo nasal.

La hipertensión puede ser tan severa que incluso se pueden precipitar crisis hipertensivas si no se trata. El manejo se realiza inicialmente haciendo conciencia de los factores precipitantes (estribos fríos, examen

vaginal, bloqueo con catéter) y el reconocimiento temprano del aumento de la tensión sistólica en 20 o 40 mmHg por encima de su línea de base, la cefalea y el enrojecimiento. Raramente la intervención farmacológica con nifedipino es requerida. El uso de anestesia epidural debe ser evitado en caso de que exista riesgo de disautonomía, particularmente si se piensa inducir el trabajo de parto.

En cuanto al trabajo de parto en sí, como el útero está regulado por la influencia hormonal no se vería afectado inicialmente por lesiones medulares, por tanto el primer estadio del trabajo de parto puede tener un curso normal; sin embargo, cuando el feto desciende en la pelvis un grupo pequeño de pacientes puede requerir asistencia con fórceps si el pujo está alterado. No hay evidencia que la anestesia epidural esté contraindicada en las pacientes con EM (II).

Posparto

La lactancia usualmente no se debe afectar en las pacientes con EM, sólo puede haber disminución de la producción de leche después de seis semanas si hay reducción del estímulo de succión secundario a la pérdida de sensibilidad. Se desconoce si el interferón o el copolimero pasan a la leche materna, su uso no se recomienda durante la lactancia. Es importante analizar la situación particular teniendo en cuenta la necesidad de iniciar rápidamente los tratamientos que alteran el curso de la enfermedad para evitar las recaídas posparto. Los pulsos cortos de metilprednisolona no están contraindicados en la lactancia, ya que muy poca cantidad de ésta pasa a la leche materna y tiene una vida media muy corta.

En general la lactancia no tiene impacto sobre las recaídas durante el periodo posparto.

Anticoncepción

No hay evidencia de que los anticonceptivos tengan un efecto adverso sobre la enfermedad. Se describe en un estudio aislado una baja tasa de inicio de la misma en pacientes que toman anticonceptivos orales (AO), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los estrógenos tienen una influencia importante en el sistema autoinmune, el uso de estrógenos exógenos en ratones demostró que retrasaba el inicio y mejoraba el curso clínico de la encefalomielitis alérgica experimental. Se considera que los estrógenos pueden tener una influencia en el desarrollo de la enfermedad así como en los cambios que ocurren en el embarazo y puerperio que están profundamente relacionados con cambios hormonales.

En un estudio prospectivo de casos y controles realizado con mujeres británicas menores de 50 años, en un periodo de siete años que usaron en forma continua durante tres años anticonceptivos orales, se encontró que la incidencia de esclerosis múltiple fue 40 % más baja en las mujeres que usaban anticonceptivos orales que en las que no los usaban. Los hallazgos de este estudio pueden ser interpretados de varias formas: 1º El uso de AO puede reducir la incidencia de EM por disminución del número de mujeres que desarrollarían la enfermedad. 2º El uso de AO puede retrasar el inicio de los síntomas. 3º La asociación entre uso reciente de AO y la EM puede ser el resultado de múltiples factores desconocidos. 4º Una explicación alternativa es que el inicio de los síntomas de la enfermedad sean confundidos como efectos secundarios de AO e inducir a suspender los AO, aunque esto es menos probable. Estos hallazgos pueden ser explicados

por la habilidad de los estrógenos para modular la respuesta inmune y su potencial efecto neuroprotector (14). También se encontró que el riesgo de EM puede disminuir durante el embarazo y verse aumentado en los seis meses posteriores al mismo.

El uso reciente de anticonceptivos y posiblemente el embarazo están asociados con un bajo riesgo para desarrollar la enfermedad, se sugiere que los altos niveles de estrógenos exógenos y endógenos respectivamente, pueden retrasar el primer ataque clínico de esclerosis múltiple (14).

Disfunción sexual y calidad de vida

La disfunción sexual afecta tanto a hombres como a mujeres con esclerosis múltiple, desde el inicio de la enfermedad, aun cuando no haya una discapacidad severa.

Los factores psicosociales desempeñan un papel importante en este aspecto, entre los que se han identificado la baja autoestima, pobre imagen corporal, cambios en sus actividades y funciones dentro de la familia y las expectativas acerca de la sexualidad al vivir con una discapacidad.

En el estudio realizado por Frazer, Mahoney y McGurl, se encontró que en los hombres predominaba la disfunción eréctil y las alteraciones sensitivas en la región perineal. En las mujeres en cambio las alteraciones sexuales más frecuentemente descritas son la pérdida del interés sexual y problemas con la satisfacción sexual propia y de su pareja. En ambos sexos se encontraron alteraciones relacionadas con problemas de sensibilidad, espasmos, dolor y lubricación. El más importante hallazgo fue la diferencia de los factores que desencadenan disfunción sexual entre hombres y mujeres: la fatiga fue encontrada más comúnmente entre las mujeres. Esto nos lleva a tener en cuenta con el diagnóstico de la enfermedad no sólo el tratamiento específico para ésta sino tratamientos para mejorar tempranamente la disfunción sexual y por ende la calidad de vida de los pacientes. Tener en cuenta para los hombres el uso de inhibidores de la 5 fosfodiesterasa y otros tratamientos adicionales tales como terapias intracavernosas. En las mujeres, por ejemplo, el uso de estrógenos en forma tópica o por cremas vaginales, mejoran la dispareunia y pueden aumentar la sensibilidad; además hay que crear estrategias para el control de la fatiga, uno de los síntomas más referidos por la mujer, como mantener la temperatura fresca en la casa, periodos de reposo y medicaciones que ayuden a controlar la misma (15). Otro síntoma es la depresión, que con frecuencia se asocia a la esclerosis múltiple, la falta de diagnóstico y por ende la falta de tratamiento pueden aumentar el deterioro en la calidad de vida del paciente. Aunque se considera que la depresión es una respuesta a las limitaciones físicas que ocasiona la enfermedad, esto no explica su elevada frecuencia si se compara con otras enfermedades crónicas.

En un estudio realizado en el departamento de enfermedades desmielinizantes en el hospital universitario de Zaragoza, con pacientes que tuvieran más de dos años con el diagnóstico confirmado y un año de ausencia de recaídas, no se encontró un mayor riesgo de depresión relacionado con la edad y el sexo, ni tampoco con la discapacidad neurológica o tiempo de evolución. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la depresión y la fatiga crónica, con síntomas depresivos más graves en los pacientes que sufrían un impacto en su calidad de vida debido a la fatiga, además se relaciona en forma importante a la condición social siendo más frecuente la depresión cuando peor es esta última (16).

Esto nos lleva a pensar en otros aspectos que pocas veces interrogamos y que son tan importantes como iniciar el tratamiento con inmunomoduladores, ya que estos síntomas no van de la mano con la respuesta

a estos tratamientos y originan alteraciones importantes aun en pacientes "controlados", ya que conllevar una carga psicosocial negativa y van en detrimento de su funcionalidad.

Referencias

1. CASTELLANOS F. Esclerosis múltiple: una visión histórica (I) Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Coleccionable No 3. 2004.
2. CONFAVREUX C. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(4):589-622.
3. WHITING P, HARBORD R, MAIN C, DEEKS JJ, FILIPPINI G, EGGER M, ET AL. Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review. *BMJ* 2006;332: 875-84.
4. ALONSO A, HERNÁN M.A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology* 2008;71(2):129-135.
5. EBERS GC, Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(3):268-277.
6. LANGER-GOULD A, POPAT R. A., HUANG S, COBB K, FONTOURA P, GOULD MK, NELSON L.M. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Systematic Review *Arch Neurol* 2006;63:1686-1691.
7. FRASER C, POLITO S. A comparative study of self-efficacy in men and women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2007;39(2):102-106.
8. FROHMAN E, RACKE MK AND RAINE CS. MULTIPLE SCLEROSIS — The Plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-955.
9. FROHMAN EM, FILIPPI M, STUVE O, WAXMAN SG, CORBOY J, PHILLIPS JT, ET AL. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis evidence and new hypotheses for future directions. *Arch Neurol* 2005;62:1345-1356.
10. ACKERMAN L.S. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol* 2006;142(3):371-76.
11. LEE M, O'BRIAN P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1308-1311.
12. VUKUSIC S, HUTCHINSON M, HOURS M, MOREAU T, CORTINOVIS-TOURNAIRE P, ET AL. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.
13. DAHL J, MYHR K, DALTHEIT AK, HOFF JM, GILHUS NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:1961-1963.
14. ALONSO A, JICK SS, OLEK MJ, ASCHERIO A, JICK H, HERNÁN M. Recient use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:1362-1365.
15. FRASER C, MAHONEY J, MCGURL J. Correlates of sexual dysfunction in men and women with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2008;40(5):312-316.
16. ALARCÍA R, ARA JR, MARTÍN J, BERTOL V. Factores predictores de depresión en la esclerosis múltiple. *Neurología* 2004;19(7):364-368.

