

GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

06

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple



Societat Catalana
de Neurologia

Guia oficial de diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia

Coordinadors

Lluís Ramió i Torrentà
Olga Carmona
Àlex Rovira
Jordi Batlle
Cristina Ramo-Tello
Jordi Ríó

Índex

1. Definicions, nomenclatura i criteris diagnòstics309

Definició	309
Nomenclatura.....	311
- Esclerosi Múltiple	311
- Brot/Brotada d'EM.....	311
- Síndrome neurològica aïllada	311
- Síntomes paroxístmics	311
- Fatiga	312
- Fenomen Uthoff.....	312
- Discapacitat	312
- Índex de deambulació	312
- Progressió de l'EM.....	312
- The Brief Repeatable Battery.....	312
- MSFC.....	312
- Lesió Activa per RM	312
- Forats negres a la RM	312
- Placa activa d'EM, anatomia patològica	313
Criteris diagnòstics	313

2. Mètodes diagnòstics.....317

Estudi del Líquid cefaloraquídi	317
- Recompte cel·lular.....	317
- Avaluació de la barrera hematoencefàlica	317
- Serologies per al diagnòstic diferencial	317
- Valoració quantitativa de l'increment de síntesi d'IgG	317
- Demostració de bandes oligoclonals	317
Potencials evocats.....	318
- Potencials evocats en el diagnòstic.	318
- Potencials evocats en el seguiment.....	319
Tomografia de coherència òptica.....	319
Ressonància magnètica nuclear.....	320
- Semiologia general de l'EM	320
Seqüències potenciades en T2	320
Seqüències potenciades en T1	323
Seqüències potenciades en T1 amb gadolini	324

Atròfia cerebral	325
Afecció medul·lar	326
- Caracterització del substrat lesional mitjançant RM.....	328
Tècniques clàssiques o convencionals.....	328
Tècniques no convencionals.....	328
Espectroscòpia de protó.....	329
Transferència de magnetització.....	329
RM per difusió.....	330
RM funcional.....	331
- Conclusió.....	332

3. Tractament del brot i tractament simptomàtic 333

Tractament del brot.....	333
- Definició	333
- Classificació	333
- Objectius del tractament del brot	333
- Tractament del brot	333
Brots lleus	333
Brots moderats o greus.....	333
Tractament simptomàtic.....	334

4. Tractament immunomodulador de l'Esclerosi Múltiple 339

Introducció.....	339
Tractament de l'esclerosi múltiple remitent-recurrent	339
- Principis generals de la teràpia modificadora de la malaltia	339
- Interferons	340
IFN-beta-1b	340
IFN-1a.....	340
- Benefici dels interferons a llarg termini.....	341
- Efectes secundaris de l' IFN beta	342
- Anticossos neutralitzants	342
- Acetat de glatiràmer	343

Efectes secundaris.....	343
- Natalizumab.....	343
Risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva.....	344
Altres efectes secundaris i autoanticossos.....	344
Ús clínic.....	345
- Mitoxantrona.....	345
Tractament de les síndromes clíniques aïllades.....	345
Tractament de l'esclerosi múltiple progressiva.....	346
5. Recomanacions generals.....	348
Bibliografia.....	354

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

1.

Definicions, nomenclatura i criteris diagnòstics

Definició

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria crònica del sistema nerviós central d'origen inflamatori, resultat d'una resposta anòmala autoimmune contra les proteïnes de la

mielina, mediada per cèl·lules T, provocada per un o més agents externs en un subjecte susceptible genèticament.

L'expressió clínica més comuna de la malaltia és la que segueix un **curs Remitent-Recurrent** (*o en brots*). Els símptomes clínics més habituals són els sensitius (40%) i visuals (35%), seguits dels motors (20%), tronc cerebral (16%), cerebel·losos (15 %) i vesicals (4%).

Durant la seva evolució les remissions tendeixen a ser menys constants i unes dues terceres parts dels pacients passen a una forma progressiva amb o sense brots intercurrents (**fase Secundària Progressiva**) amb un empitjorament gradual de la seva discapacitat. El temps en què es produirà aquesta progressió varia àmpliament, tot i que la mitjana es troba entre uns 10-15 anys segons diverses sèries. En canvi, existeix un petit nombre de pacients que ro-

mandran asimptomàtics durant diversos anys després del primer brot (*EM Benigne*) i un altre petit percentatge (<10%) que desenvoluparan una discapacitat progressiva des de l'inici de la malaltia, sense recaigudes ni remissions (**forma Primària Progressiva**).

La majoria dels pacients debuten amb *formes clíniques* de la malaltia entre els 20-40 anys, tot i que els estudis radiològics demostren que la malaltia és subjacent d'una manera subclínica prèviament (Figura 1). Les formes d'edat d'inici superior als 50 anys són rares (<12%) i les d'inici inferiors a 20 anys són menys del 15%.

Existeixen estudis que mostren una clara relació entre l'edat d'inici i la forma evolutiva de la malaltia. Per les formes Remitents-Recurrents, l'edat mitjana d'inici es xifra als 30 anys, mentre

que per les formes Primàries Progressives l'inici seria als 38 anys aproximadament.

Donada la gran variabilitat de la progressió de la discapacitat entre els pacients d'EM, molts estudis d'història natural han buscat aquells factors predictius que ens permetin seleccionar els pacients amb pitjor pronòstic evolutiu a curt termini, per tal d'iniciar un tractament més precoç i agressiu. S'han identificat com a variables clíniques predictores d'endarreriment de l'inici d'una discapacitat irreversible: el sexe femení, la menor edat d'inici, el curs en brots (RR), l'absència de seqüeles després del primer brot, la clínica de debut en forma de neuritis òptica, l'absència d'afectació de la via piramidal, el menor nombre de brots en els primers anys de malaltia i un major interval entre el primer i el segon brot.

Tanmateix, pel subgrup de pacients amb curs progressiu o bé per aquells amb forma d'inici en brots que han arribat a una puntuació de 4.0 (dificultat per caminar de forma il·limitada) a l'**escala de discapacitat modificada de Kurtzke (EDSS)** aquestes variables no es mantenen. Això recolzaria la visió global de l'EM com una malaltia amb dues fases que mostrava la Figura 1: una fase inflamatòria inicial de durada variable, influenciada per les variables clíniques i una segona fase degenerativa amb acumulació progressiva de discapacitat, independent de les variables clíniques i de l'activitat inflamatòria de la malaltia (brots).

En els darrers quinze anys s'han realitzat diversos estudis epidemiològics a l'estat espanyol, destacant els de Vélez-Màlaga el 1994, a Vic el 1995, a Gijón el 1997 i a Calatayud l'any 1998. Es calcula una prevalença mitjana de l'EM a l'Estat Espanyol de 60 casos/100.000 habitants (risc mitjà). Altres estudis més recents realitzats a nivell d'algunes zones de Catalunya mostren una prevalença de 64 casos/100.000 habitants a l'Alt Empordà i 72 casos/100.000 habitants a les Terres de l'Ebre (dades encara no publicades). Actualment s'està realitzant un registre epidemiològic d'Esclerosi Múltiple a nivell de Catalunya per tal d'obtenir dades recents sobre la incidència de la malaltia en el nostre territori. Les dades provisionals obtingudes mostren un increment de la incidència de la malaltia, de la mateixa manera que ho fan estudis realitzats en altres països.

seus treballs a finals del segle IX va introduir el nom de "*Disseminated (cerebrospinal) sclerosis*". L'escola Alemanya va utilitzar des de l'inici el terme "*Multiple Sklerose*" mentre que l'escola francesa va seguir amb el terme "*Sclérose en plaques*". El consens de la terminologia per aquesta malaltia va arribar a finals dels anys 90 amb la publicació de la primera edició del llibre "*Multiple Sclerosis*" per Douglas McAlpine (1980-1981) i col·laboradors. Actualment el terme "*Multiple Sclerosis*" (Esclerosi Múltiple) continua vigent.

Brot/Brotada d'EM

(*Relapse/Attack*)

Dèficit neurològic (de nova aparició o empitjorament clar de símptoma previ) amb una durada mínima de 24 hores, en absència de febre o infecció intercurrent. És necessari un interval d'almenys trenta dies entre l'inici del primer brot i l'inici del següent.

Síndrome neurològica aïllada

(*Clinically Isolated Syndrome, CIS*)

Dèficit neurològic de presentació aguda-subaguda en un adult jove que afecta una única localització del sistema nerviós central com poden ser neuritis òptica, mielitis o síndrome de tronc, sense evidència clínica d'altres lesions a l'espai o al temps. El risc de desenvolupar esclerosi múltiple dependrà de la demostració de *lesions clínicament silents* mitjançant la RM, l'estudi de líquid cefalorraquidi o els potencials evocats.

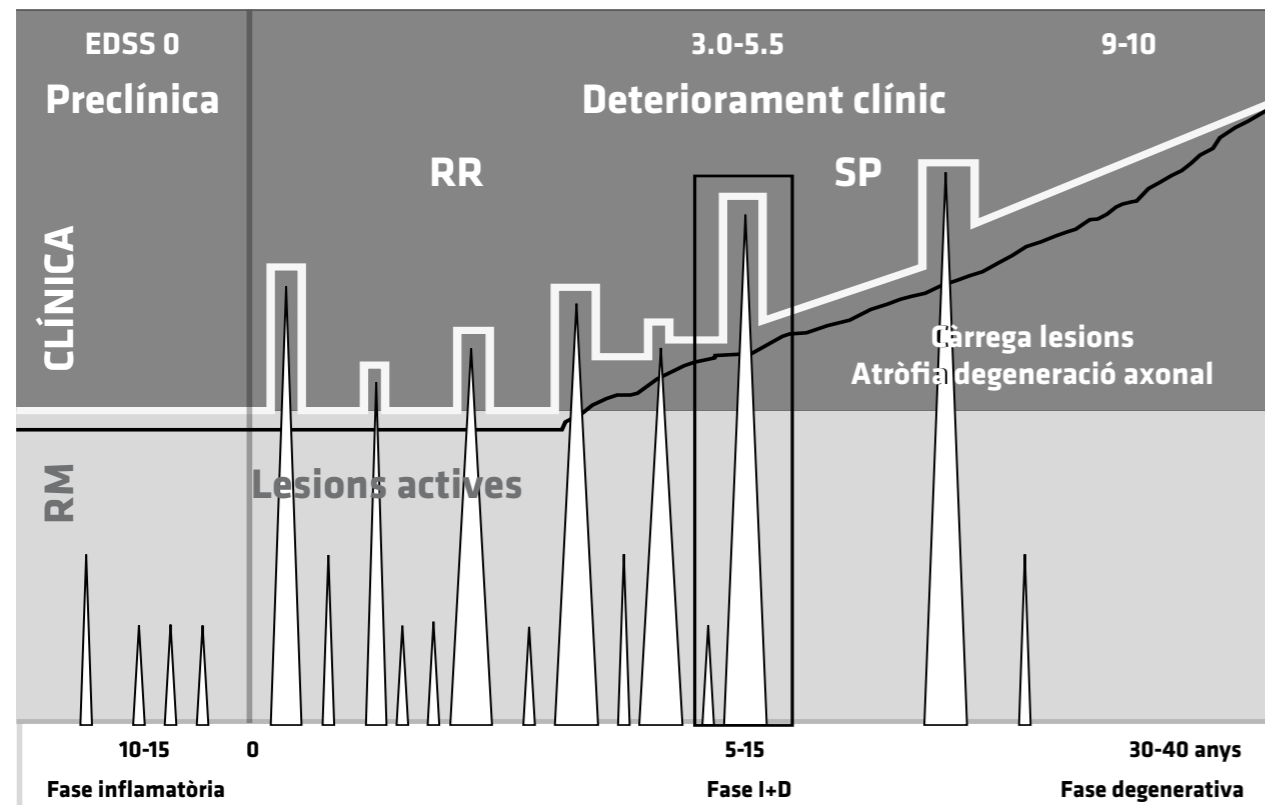
Símptomes paroxístics

(*Paroxysmal syndromes*)

Episodis breus, freqüents, estereotipats i repetitius, de símptomes neurològics, desencadenats per algun estímul motor o sensitiv. Els més freqüents són la neuràlgia del *trigemin*, *espasmes tòncics*, *disàrtria*, *atàxia*, *parestèsies*, *prurit*, *diplòpia* o *acinèsia*. Es creu que són deguts a transmissions efàptiques a través de les fibres

Figura 1

Formes clíniques de l'Esclerosi Múltiple



parcialment desmielinitzades i tenen bona resposta a la carbamacepina.

Si duren més de 24 hores es poden considerar com un brot/episodi de la malaltia, segons els criteris diagnòstics de McDonald.

Fatiga

(*Fatigue*)

Manca d'energia, independent de l'activitat física realitzada. És un dels símptomes més comuns i discapacitants de la malaltia, afecta quasi al 90% dels pacients. No es correlaciona amb la discapacitat física ni amb la càrrega lesional de la RM.

Fenomen Uthoff

Visió borrosa transitòria amb alteració de la percepció dels colors que s'associa amb l'exercici o l'augment de temperatura, habitualment en un pacient que ha presentat una neuritis òptica prèviament.

Discapacitat

(*Disability*)

Presència de limitacions a la vida diària per qualsevol disfunció neurològica. A l'esclerosi múltiple es valora mitjançant una escala ordinal (*Escala de discapacitat de Kurtzke –EDSS–*) des del 0 (exploració normal) fins a 10 (mort per esclerosi múltiple).

Índex de deambulació

(*Ambulation Index, AI*)

Escala semiquantitativa que mesura la capacitat de deambulació d'una forma ordinal. Determina deu graus entre 0 (deambulació normal) i 9 (restringit a cadira de rodes i incapacitat de realitzar transferències).

Progressió de l'EM

(*Confirmed progression*)

Augment de la discapacitat mesurada per l'**escala EDSS** respecte a visita anterior, que es manté

almenys durant 6 mesos seguits, sense millora posterior. Habitualment s'utilitza l'augment d'1 punt en els estadiatsges entre 0-5 i l'augment de 0.5 punts a partir de l'estadiatge de 5.

The Brief Repeatable Battery

Bateria de cinc tests neuropsicològics acceptada com la més sensible per detectar deteriorament cognitiu a l'EM, utilitzada com a mesura de distracció inicial (sensibilitat del 71%, especificitat del 94%).

MSFC

(*MS Functional Composite*)

Mesura funcional quantitativa sumatòria de l'avaluació de tres aspectes clínics de l'EM:

- funció manual (*9-Hole Peg Test*)
- funció cognitiva (*Paced Auditory Addition Test, PASAT*)
- deambulació (temps necessari per caminar una certa distància, *Time walk-25 feet*)

Els resultats es converteixen en un valor numèric, que permet una comparació de la *discapacitat global* entre els diferents pacients, i és molt utilitzada com a mesura en assajos clínics.

Lesió Activa per RM

(*Active lesion*)

Lesions noves, amb augment de grandària o recurrents a les seqüències T2, o lesions captants de gadolini a seqüències T1. L'activitat és deguda a episodis recents, nous o recurrents d'augment de permeabilitat de la barrera hematoencefàlica associada a inflamació activa i disrupció de la mielina.

Forats negres a la RM

(*Black holes*)

Lesions hipointenses a la substància blanca en seqüències T1 de la RMN. Els forats negres *aguts* representen àrees d'edema relacionats amb in-

flamació aguda, mentre que els *crònics* indiquen destrucció tisular persistent amb pèrdua axonal, i es correlacionen amb la discapacitat i la progressió de la malaltia.

Placa Activa d'EM (anatomia patològica)

(*Acute Plaque*)

Àrees mal definides de substància blanca, la majoria visibles macroscòpicament, en què els espais perivasculars o tota l'àrea, estan infiltrats per macròfags i limfòcits, amb activació de cèl·lules endotelials, edema, astròcits hipertòfics, reducció de la població oligodendrocitària i de la mielina, i àrees de remielinització presents en el centre de la lesió. S'han descrit quatre patrons segons la població predominant: *Encefalomièlitis autoimmunitària mediada per cèl·lules T* (patrons I i II) i *Distròfia Oligodendrocitària* (patrons III i IV).

Criteris diagnòstics

Davant d'una síndrome neurològica aïllada, el neuròleg responsable ha poder respondre a dues qüestions:

- És una Esclerosi Múltiple o es tracta d'una altra malaltia inflamatòria amb afectació del Sistema Nerviós Central (diagnòstic diferencial).
- Quin és el risc a curt termini de nous episodis o de desenvolupar discapacitat.

L'objectiu del diagnòstic és evidenciar l'existència de dues o més lesions a la substància blanca del sistema nerviós central separades topogràficament i que hagin estat separades en el temps.

Els primers **criteris diagnòstics per l'Esclerosi Múltiple es varen publicar l'any 1983 per Poser et al** (taula I) i es dividien tres nivells de certesa diagnòstica (**EM clínicament definida, EM definida amb ajuda de labo-**

ratori i EM clínicament probable), basant-se en la clínica, les troballes de la RM, del LCR i dels potencials evocats.

Des de l'any 2001 gràcies a l'avenç de les tècniques de RM el pacient es pot diagnosticar amb un sol episodi clínic, sempre que es demostrï per imatge la disseminació espacial i temporal, segons els **criteris de McDonald** (taula II), i possibilita el diagnòstic de l'EM en fases més inicials i estableix dos únics nivells de certesa diagnòstica (**EM i possible EM**).

La **revisió de Polman et al** l'any 2005 ajudaren a clarificar:

- la demostració de la disseminació temporal de les lesions.
- la importància de les lesions medul·lars.
- la simplificació del diagnòstic de l'EM primària progressiva.

Els darrers criteris proposats enguany pel **grup europeu MAGNIMS** permeten el diagnòstic de la malaltia amb un sol episodi i en molts casos, amb una sola RM (o en dues si no hi ha lesions captants de gadolini).

Tot i el gran ajut d'aquests criteris, cada cop més senzills, el diagnòstic d'EM continua essent difícil i precisa de l'exclusió d'altres entitats i d'un neuròleg expert.

Taula I.

Criteria diagnòstics de Poser

Esclerosi múltiple clínicament definida
Dues brotades i evidència clínica de dues lesions separades.
Dues brotades, evidència clínica d'una lesió i evidència paraclínica d'una altra lesió separada.
Esclerosi múltiple definida amb suport de laboratori
Dues brotades i evidència clínica o paraclínica d'una lesió, més positivitat de BOC o índex IgG elevat en LCR.
Una brotada i evidència clínica de dues lesions separades, més positivitat de BOC o índex IgG elevat en LCR.
Una brotada amb evidència clínica d'una lesió i evidència paraclínica d'una altra lesió separada, més positivitat de BOC o índex IgG elevat en LCR.
Esclerosi múltiple clínicament probable
Dues brotades amb evidència clínica d'una lesió
Una brotada amb evidència clínica de dues lesions separades.
Una brotada amb evidència clínica d'una lesió i evidència paraclínica d'una altra lesió separada.
Esclerosi múltiple probable amb suport de laboratori
Dues brotades i positivitat de BOC o índex IgG elevat en LCR

BOC: banda oligoclonal

Taula II A.

Criteria diagnòstics de McDonald (revisió de Polman, 2005)

Presentació clínica (brotos i exploració)	Proves addicionals necessàries
2 o més brotades i 2 o més signes clínics objectius	Cap (es recomana RM cerebral suggestiva)
2 o més brotades i signes clínics objectius d'1 lesió	Disseminació a l'espai demostrada per: <ul style="list-style-type: none"> • RM • Dues o més lesions suggestives a RM + LCR positiu • Nou brot en una altra localització
1 brotada i 2 o més signes clínics objectius	Disseminació al temps demostrada per: <ul style="list-style-type: none"> • RM • Nou brot clínic
1 brotada i 1 signe clínic objectiu (Síndrome clínic aïllada)	Disseminació a l'espai demostrada per: <ul style="list-style-type: none"> • RM • Dues o més lesions suggestives a RM + LCR positiu i Disseminació al temps demostrada per RM o Nou brot clínic
Progressió clínic insidiosa suggestiva d'EM (EM primària progressiva)	Un any de progressió de la malaltia i dos dels tres següents criteris: <ul style="list-style-type: none"> • RM positiva (9 lesions a T2 o 4 o més lesions a T2 amb potencials evocats visuals positius) • RM medul·lar positiva (dues o més lesions focals T2) • LCR positiu

Taula II B.

Definicions

LCR positiu
Presència de bandes oligoclonals al LCR (i no al sèrum) o elevació de l'índex IgG
RMN positiva (Disseminació Espai)
Almenys 3 dels 4 criteris <ul style="list-style-type: none"> • com a mínim 9 lesions a T2 o una lesió captant de contrast • com a mínim 1 lesió infratentorial • com a mínim 1 lesió juxtacortical • com a mínim tres lesions periventriculars (Una lesió medul·lar pot substituir una lesió cerebral)
RM positiva (Disseminació Temps)
Detecció d'una lesió captant de gadolini almenys tres mesos després de la síndrome neurològica aïllada (i en diferent localització)
Detecció d'una nova lesió a T2 a una RM realitzada almenys 30 dies després de la síndrome neurològica aïllada

2.

Mètodes diagnòstics

Estudi Líquid Cefaloraquidi (LCR)

L'estudi del LCR és el mètode que ens pot proporcionar més informació directe del que passa al sistema nerviós central (SNC) a causa de l'íntim contacte que té amb aquest. Comparada amb la biòpsia, la punció lumbar (PL), realitzada amb una bona metodologia, és relativament incruenta i segura. Recentment s'ha redactat un protocol consensuat per a la recollida estandarditzada del LCR.

Tests bàsics per a l'estudi del LCR en l'EM

Recompte cel·lular.

El recompte cel·lular sol ser normal o presentar una discreta pleocitosi. Recòmptes superiors a 50 cèl·lules/l han de fer dubtar del diagnòstic d'EM i plantejar la possibilitat de trobar-nos davant d'una altra malaltia.

Avaluació de la funció de la Barrera Hematoencefàlica (BHC).

El mètode més efectiu per determinar la integritat de la barrera hematoencefàlica és la determinació del quocient entre l'Albúmina en LCR i l'Albúmina del sèrum ja que aquesta no es sintetitza en el SNC. Aquesta relació es modifica amb l'edat del pacient.

Serologies per al diagnòstic diferencial.

Les serologies s'han de realitzar si la simptomatologia del pacient pot suggerir la presència d'alguna malaltia infecciosa del SNC. Les més freqüentment realitzades són les serologies de

Mycoplasma spp., *Borrèlia burgdorferi*, *sífilis*, etc.

Valoració quantitativa de l'increment de síntesi de IgG.

Més d'un 90% dels pacients amb EM té un increment de la síntesi intratecal de IgG. És menys específica que la detecció de bandes oligoclonals. L'índex més utilitzat és el quocient entre la IgG en LCR i la IgG en sèrum. Un valor superior a 0,7 indica síntesi intratecal augmentada. La síntesi es redueix després del tractament amb corticoides i no existeix una correlació entre el grau de síntesi i la gravetat del pacient.

Índex de Link i Tibbling:

$$\frac{\frac{IgG_{LCR}}{IgG_{sèrum}}}{\frac{IgG_{LCR}}{IgG_{sèrum}}} \text{ (Normal = 0,46-0,6)}$$

Demostració de Bandes Oligoclonals.

La detecció de Bandes Oligoclonals (BOC) en líquid cefaloraquidi és el mètode més sensible (95%) dels test de laboratori que s'utilitzen en aquesta malaltia. La seva absència té un alt valor predictiu negatiu per al desenvolupament d'EM.

El patró de bandes es manté constant en el mateix individu al llarg de la seva malaltia i varia d'uns malalts als altres. No és influït pel tractament amb corticoides. Tenen l'inconvenient que no són específiques de l'EM, ja que també es poden trobar en altres malalties inflamatòries com les meningoencefalitis asèptiques, herpes simple, la SIDA. La presència de BOC pot venir relacionada o condicionada per factors genètics ja que s'ha detectat una clara associació amb l'al·lel HLA-DRB1*15.

La tècnica més adequada utilitza sols de 5 a 10 microlitres de LCR i consisteix en l'enfocament isoelectric, amb una barreja de pèptids sintètics (*ampholines*) en un gel sotmès a un gradient de pH aconseguit elèctricament. Les proteïnes si-

tuades en un interval de pH entre 6,5 i 9 són principalment IgG, seguit d'una tinció immuno-específica per a les molècules de IgG.

La presència de 2 o més bandes de IgG en el LCR, no presents al sèrum, implica síntesi intratecal d' IgG. Hi ha ocasions en les quals poden observar-se també bandes d'IgG al sèrum. Altres malalties inflamatòries del SNC diferents de l'EM, amb freqüència mostren un patró de bandes d' IgG anomenat "en mirall" ja que tenen el mateix nombre de bandes en sèrum i LCR.

Es considera que la **presència de BOC d' IgG és un factor de risc independent de l'EM**. És en els pacients amb una RM normal o en els que compleixen entre 0 i 2 *criteris de Barkhof*, on la detecció de BOC és clínicament més rellevant. En els darrers criteris de *McDonald revisats* (2005), es considera demostració de disseminació espacial per EM, la síntesi intratecal d'IgG o la presència de BOC juntament amb dues o més lesions suggestives d'EM a la RM.

Ens els darrers anys, s'està demostrant cada vegada amb més dades científiques que també les BOC d'IgM en contra de lípids de mielina (*BOC-IgM*) que tenen un valor pronòstic. Els pacients amb presència de *BOC-IgM* desenvolupen la malaltia més ràpidament i de forma més agressiva que els que no les tenen. En un estudi recent es demostra que el risc d'una segona recaiguda en pacients amb *síndrome clínicament aïllada* s'incrementa unes 40 vegades en els que tenen BOC-IgM comparativament amb els que no les tenen. El temps mitjà per a la recaiguda fou d'uns 3 anys pels que només tenien BOC-IgG mentre que els que tenien *BOC-IgM* fou només de 8-9 mesos.

Potencials evocats

Els **potencials evocats** (PE) mesuren la velocitat de conducció de diferents vies nervioses després de l'aplicació d'un estímul sensorial. En funció de

l'estímul emprat, existeixen diferents modalitats de PE:

- Potencials evocats visuals (*PEV*).
- Potencials evocats auditius (*PEA*).
- Potencials evocats somatosensorials (*PESS*).
- Potencials evocats motors (*PEM*).
- Cognitius o de llarga latència P300 (*P300*)

Els Potencials evocats visuals són els més sensibles per demostrar la disseminació en espai d'EM (sensibilitat 85%), seguits dels Potencials evocats somatosensorials de les extremitats inferiors (sensibilitat 30%-65%) i finalment pels Potencials evocats motors (sensibilitat 20%) i dels Potencials evocats auditius (sensibilitat 15%).

A excepció dels PEM i VEP que registren una resposta muscular, en la resta el senyal de resposta s'obté per mitjana del senyal EEG sincronitzat amb l'estímul. Tenen una morfologia, latència i amplitud característiques per a cada modalitat, serveixen per detectar lesions silents en el SNC.

Les troballes característiques de desmielinització, que són inespecífiques pel que fa a la seva etiologia, consisteixen en un increment de la latència amb preservació de la forma típica del potencial.

Potencials evocats en el diagnòstic.

Els PE s'utilitzen en el diagnòstic d'EM per demostrar l'afectació de vies sensitives o motrius secundàries a lesions pauc o asimptomàtiques, que permetin objectivar la disseminació en espai.

Una anàlisi sistemàtica del paper dels PE en el diagnòstic de l'EM realitzat pel *Practice parameter de l'American Academy of Neurology* estableix una sèrie de recomanacions basades en **estudis d'evidència de classe II**:

En cap dels estudis avaluats els PE no permetien realitzar una anàlisi de subgrups en EM.

Els potencials evocats visuals (PEV) són **probablement** útils en el diagnòstic d'EM.

Els potencials evocats somatosensitius (PESS), sense distinció entre extremitats superiors i inferiors, només poden recomanar-se com a **possiblement** útils.

Els potencials evocats acústics de tronc (PEAT) **no han presentat suficients evidències** per ser recomanats com una eina útil en el diagnòstic d'EM.

En l'avaluació inicial d'un pacient amb símptomes indicatius d'EM, independentment de la localització dels símptomes presentats, **els PEV són els més sensibles per demostrar la disseminació en espai d'EM (sensibilitat fins a un 85%), seguits dels PESS de les extremitats inferiors (30%-65%) i finalment pels PEM (20%) i PEA (15%)**.

L'ús d'una bateria de potencials evocats que inclogui totes les modalitats augmenta la sensibilitat del diagnòstic d'EM (60%-85%) encara que no millora l'especificitat (50%-85%). L'ús de potencials evocats de diverses modalitats ha demostrat ser útil per predir el curs de l'EM, i identifiquen pacients que tindrien un alt risc de deteriorament clínic.

Els PEV són els únics potencials evocats que en els nous criteris diagnòstics de McDonald es recomanen de realitzar. Les troballes detectades en els PEV (latència retardada amb morfologia preservada) poden demostrar la presència d'una segona lesió asimptomàtica davant d'un CIS. Els PEV són d'utilitat fonamentalment en els pacients amb escasses anomalies en la RM, pacients que no compleixen suficients criteris radiològics per EM, pacients amb forma primària progressiva d'EM o pacients amb lesions inespecífiques a la RM (pacients d'edat avançada amb factors de risc vascular).

Les altres modalitats de potencials evocats (PEV multifocals, PE miogènics vestibulars,

PE cognitius) estan actualment en investigació per valorar el seu paper en l'EM o bé ofereixen dades inespecífiques per al seu diagnòstic.

Potencials evocats en el seguiment.

El paper dels PE en el seguiment de l'EM està actualment sota reconsideració, ja que els percentatges d'anomalies d'aquests difereixen segons els estudis longitudinals que els han avaluat.

Tomografia de coherència òptica (OCT)

La degeneració axonal i neuronal són els processos responsables de la discapacitat irreversible que desenvolupen els pacients amb EM. La **retina** és una estructura del SNC amb unes característiques úniques, en el sentit que conté axons i cèl·lules gials però no mielina, la qual cosa la fa ideal per a l'estudi dels processos de neurodegeneració en pacients amb EM.

L'OCT és una tècnica no invasiva que permet obtenir imatges anatòmiques tridimensionals d'alta resolució ($\approx 1 \mu\text{m}$) de la retina, entre 8 i 9 capes en talls de profunditat axial al voltant de 2 mm. de forma ràpida i reproduïble. Les imatges obtingudes en l'OCT es generen a partir de l'emissió d'un feix de rajos de llum làser sobre la retina, el reflex dels quals mesurats en magnitud i temps, ofereixen unes dades que permeten obtenir mesures quantitatives sobre els canvis estructurals de la retina. Aquestes dades poden ser de gran utilitat en la detecció i seguiment, no només del propi procés neurodegeneratiu de l'EM, sinó del possible efecte neuroprotector de determinats tractaments. El grau de reproduïbilitat interavaluador, intraavaluador i en estudis longitudinals, són bons.

Les principals fonts de variabilitat que poden influir en els resultats de l'OCT són l'edat i els moviments dels ulls.

Amb l'edat es produeix una disminució del gruix retinià i de la capa de fibres nervioses fonamentalment a la regió inferior peripapil·lar. Aquestes diferències són estadísticament significatives a les edats extremes de la vida. Per això s'han desenvolupat bases de dades, i creat una normativa estàndard ajustada a l'edat amb exploracions obtingudes a partir de 328 subjectes normals que van dels 18 als 85 anys.

Alguns dels dispositius més moderns posseeixen un sistema que corregeix els petits desplaçaments de la retina a causa del moviment involuntari de l'ull, i fan un reposicionament de les coordenades de la imatge obtinguda pel làser principal que fa la lectura en profunditat. Aquest sistema funciona si les oscil·lacions són petites; en pacients amb un tremolor cefàlic important, aquestes oscil·lacions poden impossibilitar-ne la lectura.

L'OCT s'ha començat a utilitzar en els darrers anys en els estudis diagnòstics i de seguiment de l'EM. S'ha trobat correlació entre resultats d'OCT i estudis de RMN que utilitzen tractografia o difusió, mesures d'atròfia cerebral i escala clínica de discapacitat, i indica que aquesta tècnica pot ser un biomarcador estructural vàlid i reproduïble per avaluar la pèrdua axonal en l'EM. Fins i tot estudis recents, suggereixen que els resultats d'OCT varien segons el subtipus clínic i evolutiu de la malaltia.

Malgrat l'OCT sigui una tècnica incruenta, ràpida, precisa i reproduïble, i ens ofereix valors que es correlacionen bé amb altres paràmetres que mesuren la discapacitat o la progressió de la malaltia respecte al grup, però no tant a nivell individual.

En el moment actual, l'OCT és una tècnica que s'utilitza bàsicament en investigació i que encara no s'ha validat totalment com un marcador biològic per a l'EM.

Ressonància magnètica nuclear

La ressonància magnètica (RM) és la tècnica més sensible en la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'esclerosi múltiple (EM), ja que les detecta en més del 97% de pacients amb EM clínicament definida. Com a conseqüència d'aquesta alta sensibilitat, la RM s'ha convertit en una tècnica essencial, no només en el diagnòstic de l'EM, sinó també com a marcador pronòstic en la fase inicial de la malaltia, tant pel que fa a la predicció de recurrències clíniques, com a la gravetat de la discapacitat futura, a més de contribuir tant a la millor comprensió de la seva història natural com en l'avaluació, bé com a marcador intermedi o definitiu, de l'eficàcia de nous tractaments.

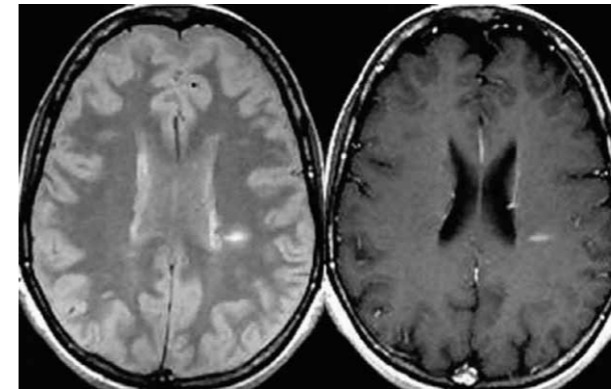
Semiologia general de l'EM

Seqüències potenciades en T2

Totes les plaques d'EM es mostren, amb independència del seu substrat patològic o fase evolutiva, hiperintenses en les seqüències ponderades en densitat protònica i T2. Aquesta hiperintensitat, que per si mateixa és un signe poc específic, tradueix un augment en la concentració tissular d'aigua lliure; però no reflecteix la contribució de l'edema, desmielinització, inflamació, lesió axonal, gliosi o remielinització en la composició de la placa. Això explica, parcialment, la feble correlació existent entre el volum lesional mesurat en les seqüències ponderades en T2 i el grau de discapacitat neurològica que presenten els pacients amb EM.

Típicament, les lesions visibles en les **seqüències potenciades en T2** són múltiples i de mida petita (gairebé sempre menors de 25 mm), tot i que de vegades arriben a una grandària major a causa de la confluència lesional o l'existència de lesions pseudotumorals. Aquestes lesions mostren, generalment, una morfologia nodular; però, en la majoria de pacients amb EM clínicament definida, hi ha almenys una placa de

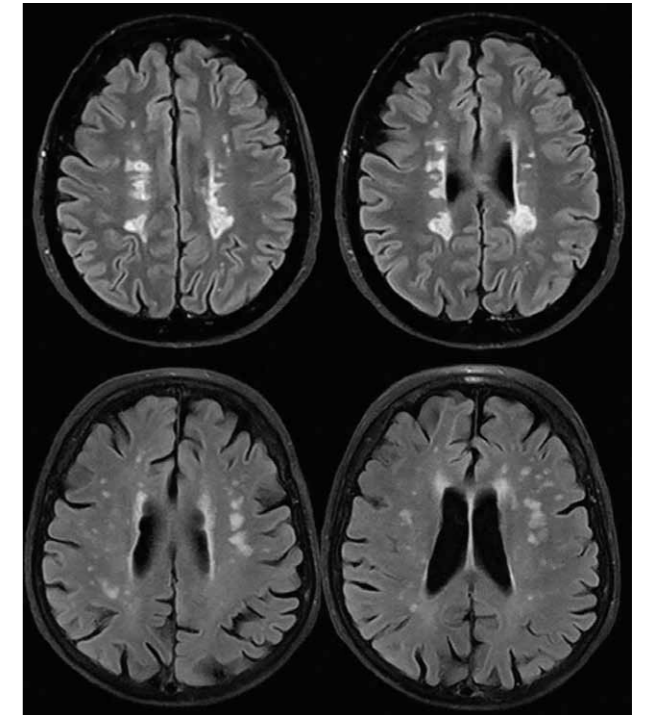
Figura 2



RM cerebral. Seqüències ponderades en densitat protònica (esquerra), i T1 amb contrast (dreta) en el pla transversal en un pacient amb una síndrome neurològica aïllada. Observem la típica lesió desmielinitzant de morfologia ovoide amb el seu eix major perpendicular a l'eix anteroposterior del crani, que a més es realça amb el gadolini.

morfologia ovoide amb el seu eix major perpendicular a l'eix anteroposterior dels hemisferis cerebrals. Aquesta característica morfotopogràfica s'explica per la predisposició de les plaques desmielinitzants a situar-se al voltant de les vènnules, que en la substància blanca que envolta els ventricles laterals tenen un trajecte perpendicular a les parets endimàries (figura 2). La confluència lesional produeix plaques de marges irregulars que, a nivell periventricular i causa de la presència d'algunes lesions ovoides, produeix el característic marge extern en *serra*, que és una dada d'ajut per diferenciar les plaques d'EM de les lesions d'origen vascular cerebral, que tenen una major predisposició a afectar la substància blanca subcortical (figura 3). Les lesions tenen predisposició a situar-se en determinades zones anatòmiques, com la substància blanca periventricular (sobretot la posterior), el cos callós, la substància blanca juxtacortical i el parèquima infratentorial. Les lesions en el cos callós, troballa infreqüent en processos diferents a l'EM, se situen preferentment en la superfície subepen-

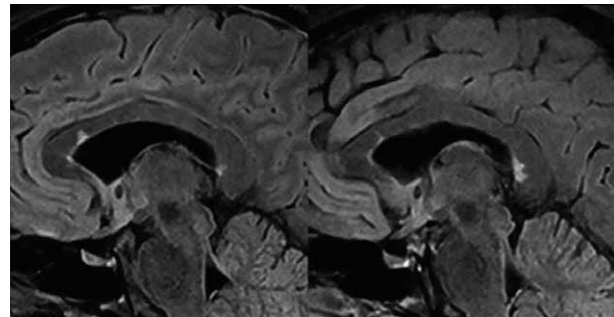
Figura 3



Seqüències transversals FLAIR en un pacient amb EM clínicament definida (fila superior) i en un pacient amb una malaltia cerebrovascular (fila inferior). En el pacient amb EM s'observen lesions característiques en situació periventricular, algunes de morfologia ovoide, amb el seu eix major perpendicular a les parets ventriculars. Noteu les diferents característiques morfotopogràfiques de les lesions d'origen vascular que afecten predominantment la substància blanca subcortical.

dimària (marge inferior) o en la seva perifèria disposades de forma radial. Aquesta afectació del cos callós es considera un marcador sensible i específic d'EM i s'identifica millor amb seqüències FLAIR obtingudes en el pla sagital, per la qual cosa és aconsellable utilitzar aquesta tècnica en el diagnòstic inicial de la malaltia (figura 4). Les lesions corticals es descriuen amb freqüència en els estudis neuropatològics, però són difícils de detectar amb RM a causa de la seva petita mida i a la dificultat que existeix a diferenciar-les del líquid cefaloraquídi. Més fàcils d'identificar mit-

Figura 4

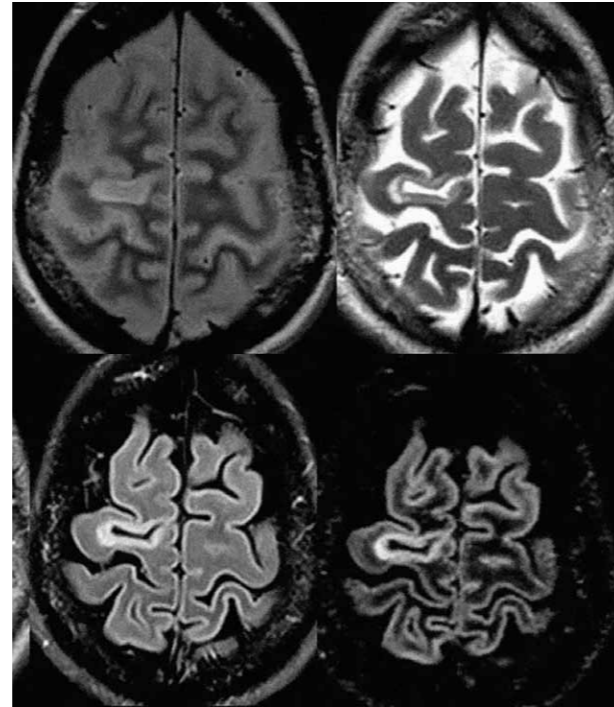


RM cerebral. Seqüència fast-FLAIR en el pla sagital en pacient amb un primer episodi clínic suggestiu de tenir un origen desmielinitzant. S'observen lesions focals hiperintenses en la superfície subependimàtica del cos callós.

jançant RM són les lesions juxtacorticals (figura 5) que es detecten fins a un 66% de pacients en EM clínicament definida. Aquestes lesions, que es consideren una troballa específica en el diagnòstic inicial de la malaltia, afecten les fibres en "U" especialment en els lòbuls frontals, i la seva presència es correlaciona amb l'existència de trastorns neuropsicològics. Les seqüències FLAIR, que han demostrat una elevada sensibilitat en la detecció de lesions juxtacorticals i periventriculars, tenen una baixa sensibilitat per a la detecció de les lesions infratentorials (figura 6), per això no és recomanable la seva utilització de forma aïllada en l'estudi per RM de pacients amb una síndrome neurològica aïllada o una EM clínicament definida.

Les **seqüències de doble inversió-recuperació (DIR)** s'han introduït recentment en l'arsenal tècnic de la RM. Aquestes seqüències utilitzen un doble pols de saturació que anul·la el senyal del líquid cefaloraquídi i de la substància blanca. Com a resultat, la substància blanca apareix hipointensa, el que permet un major contrast amb les lesions desmielinitzants (hiperintenses). Les seqüències DIR milloren el contrast de les lesions corticoyuxtacorticals (figura 5) i infratento-

Figura 5

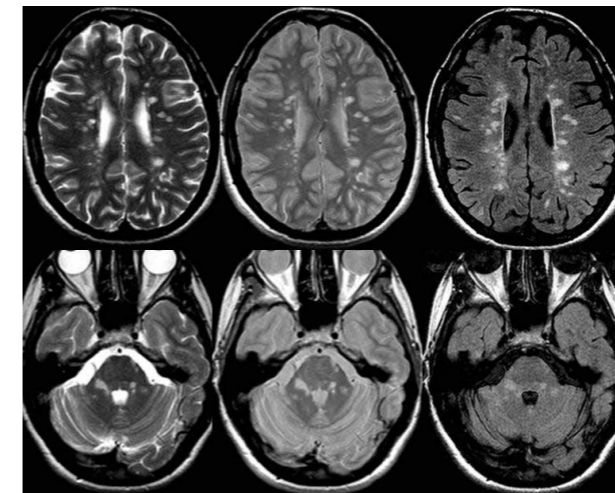


RM cerebral en un pacient amb EM clínicament definida. Seqüències ponderades en densitat protònica, T2, fast-FLAIR i DIR en el pla transversal. S'observa una lesió juxtacortical frontal dreta. La lesió s'objectiva millor en les seqüències fast-FLAIR i DIR.

da disponibilitat en els equips actuals i una baixa relació senyal-soroll, que obliga a temps d'adquisició relativament llargs, són factors que n'han limitat l'aplicació en la pràctica clínica.

La detecció de lesions en el parènquima infratentorials contribueix de manera significativa a l'increment de l'especificitat diagnòstica de la RM en l'EM. Aquestes lesions afecten de forma preferencial les superfícies cisternals de la protuberància, els peduncles cerebel·losos mitjos i el terra del IV ventricle (figura 7), en contraposició a les lesions d'origen isquèmic, que es localitzen, predominantment, a la substància blanca central de la protuberància. Les lesions en el tronc solen ser de mida petita, tot i que a mesura que la malaltia progressa poden fer-se confluents.

Figura 6

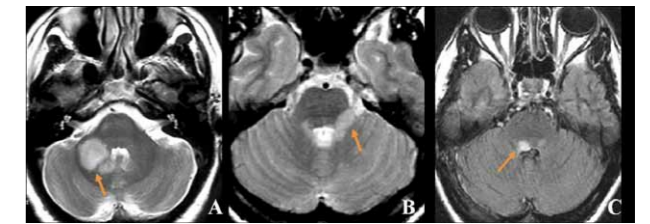


RM cerebral. Seqüències potenciades en T2 (esquerra), densitat protònica (centre) i FLAIR (dreta) en el pla transversal en un pacient amb EM clínicament definida. S'observen múltiples i petites lesions desmielinitzants supratentorials i en la fossa posterior. La seqüència FLAIR mostra de forma lleugerament més evident que les seqüències ponderades en T2 i densitat protònica les lesions supratentorials, però és clarament inferior en la detecció de les lesions infratentorials.

Seqüències potenciades en T1

Entre el 10-20% de les lesions visibles en **densitat protònica/T2 s'identifiquen en les seqüències potenciades en T1**, en forma d'hiposenyal, en relació amb la substància blanca d'aparença normal. Aquest hiposenyal probablement reflecteix un substrat patològic diferent en funció que la lesió sigui activa o crònica. En les primeres reflecteix la presència d'edema i graus variables de desmielinització, i el seu hiposenyal pot desaparèixer o, almenys, reduir-se en intensitat i grandària de forma progressiva a mesura que es resol el procés inflamatori i es produeix remielinització. En les plaques cròniques, l'hiposenyal és persistent i reflecteix la presència de destrucció tissular irreversible. Per tant, aquesta hiposenyal crònica diferencia entre aquelles

Figura 7



Lesions infratentorials. Imatges potenciades en T2, i FLAIR en tres pacients durant la fase inicial de la malaltia. Les lesions infratentorials tenen una clara preferència per situar en els peduncles cerebel·losos mitjans (fletxa en imatge esquerra), a la perifèria de la protuberància (fletxa en imatge centre) i al terra del IV ventricle (fletxa en imatge esquerra).

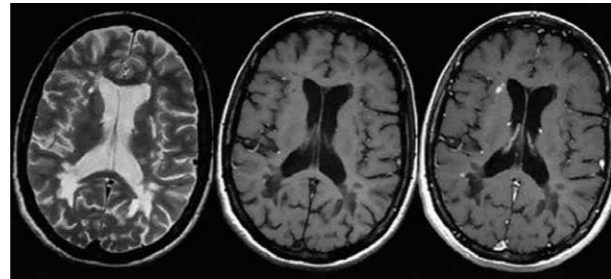
lesions desmielinitzants que histopatològicament tenen escassa destrucció tissular i que es mostren isointenses amb la substància blanca normal, de les que tenen un alt grau de destrucció tissular i de disminució en la densitat axonal. Aquesta diferència en les característiques de les lesions augmenta l'especificitat de la RM en la detecció de lesions funcionalment significatives, tal com han demostrat diversos estudis en què utilitzant el volum lesional mesurat en T1, han obtingut millors correlacions amb la progressió clínica de la malaltia que l'obtinguda utilitzant el volum lesional en T2. Aquestes lesions hipointenses cròniques o irreversibles són més freqüents en les formes secundàries progressives que en les formes recurrents-remittents; això indica que, en un determinat moment de la malaltia, els mecanismes de reparació es fan insuficients i es produeix una progressiva destrucció tissular que coincideix amb la progressió de la simptomatologia clínica (figura 8). Els resultats d'assajos clínics suggereixen que alguns fàrmacs immunomoduladors tenen un probable efecte neuroprotector en produir una disminució en la proporció de lesions actives que evolucionen a *forats negres* irreversibles. Aquestes lesions apareixen per causes poc conegudes, inhabituals en

el parènquima infratentorial i pràcticament inexistents en la medulla espinal i en el nervi òptic, àrees anatòmiques que són especialment rellevants en la progressió de la discapacitat.

Seqüències potenciades en T1 amb gadolini

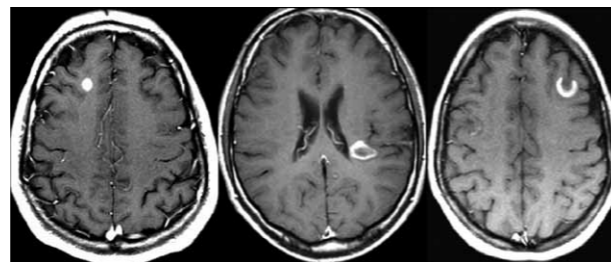
La utilització de **seqüències potenciades en T1 en combinació amb la injecció de contrast paramagnètic (gadolini)** permet identificar de forma selectiva les lesions amb activitat inflamatòria. El gadolini té un poderós efecte paramagnètic que induïx un escurçament dels temps de relaxació longitudinal (T1). En condicions normals, el gadolini no travessa la barrera hematoencefàlica i, per tant, no modifica el senyal de ressonància del teixit cerebral. No obstant això, quan hi ha un increment en la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica, el gadolini la travessa i produeix un escurçament del T1 (hiperintenses) en el teixit adjacent. Aquest realç amb el gadolini, que sembla ser un esdeveniment constant i precoç en les lesions d'EM de nova aparició, almenys en les formes recurrents de la malaltia, pot adoptar diferents formes (nodular, anell complet, anell incomplet) (figura 9). La presència d'un realç perifèric incomplet és un signe altament específic de lesions desmielinitzants, i és de gran ajut per diferenciar lesions desmielinitzants pseudotumorals de lesions tumorals o infeccioses. Els segments de la perifèria de la lesió en els quals no existeix realç coincideixen amb el marge de la lesió que contacta amb substància grisa, on les plaques tenen una menor infiltració inflamatòria i una menor disrupció de la barrera hematoencefàlica. El realç amb el contrast de les lesions agudes és reversible i té una durada mitjana de 3 setmanes, si bé en un 3% dels casos ho fa durant més de dos mesos. De vegades aquest realç pot reaparèixer en la perifèria de lesions cròniques reactivades. La utilització de seqüències amb contrast té rellevància en el diagnòstic inicial de la malaltia tant per demostrar disseminació espacial com temporal de les lesions desmielinitzants. També té rellevància

Figura 8



RM cerebral. Seqüències potenciades en T2 (esquerra), T1 (centre) i T1 amb contrast (dreta) en el pla transversal en pacient amb EM secundària progressiva. Observeu com moltes de les lesions visibles en les seqüències T2 són hipointenses en les seqüències T1, sense mostrar realç després de l'administració de contrast (forats negres irreversibles).

Figura 9



RM cerebral. Seqüències potenciades en T1 després de l'administració de contrast) en 3 pacients diferents que mostren lesions amb activitat inflamatòria. Noteu els diferents tipus de realç: nodular (esquerra), en anell (centre), i en anell incomplet (dreta). Aquest últim patró de realç és molt característic de les lesions inflamatori-desmielinitzants.

en els estudis de seguiment que pretenen valorar el grau d'activitat inflamatòria i progressió lesional.

La incidència de lesions que es realcen amb el contrast varia en funció de la forma clínica de

la malaltia, i és menor en les formes benignes que en les formes remitents-recurrents, i en les formes secundàries progressives que en les remitents-recurrents. En la forma primària progressiva les lesions actives són poc freqüents, i reflecteixen un menor grau d'inflamació d'aquesta forma clínica de la malaltia.

Diversos estudis han demostrat que el nombre i volum d'aquestes lesions actives prediuen l'aparició i gravetat de recurrències clíniques, i el desenvolupament d'atròfia cerebral, però no són bons índexs predictors del grau de progressió de la discapacitat neurològica.

L'administració intravenosa de compostos que contenen *gadolini* està **contraindicada** o s'ha de fer amb precaució en pacients amb **insuficiència renal moderada / greu** (*fallada renal aguda o estadi de malaltia renal crònica 3, 4 i 5*), pacients que rebran o han rebut un **trasplantament hepàtic i nounats**, a causa del risc de desenvolupar una *fibrosi sistèmica nefrogènica*. Aquest risc es minimitza amb l'administració de les dosis mínimes necessàries i amb la utilització de compostos de gadolini amb una major estabilitat. També s'ha de valorar amb **precaució** administrar contrast a pacients **gestants i en lactància**, ja que el gadolini travessa la barrera placentària i s'excreta amb la llet, per això s'incorpora al fetus o el lactant l'ingereix, i en tenir un desenvolupament renal incomplet presenten un risc potencial de desenvolupar una *fibrosi sistèmica nefrogènica*. És per això que s'aconsella postposar estudis de RM de seguiment en pacients amb EM gestants o en període de lactància.

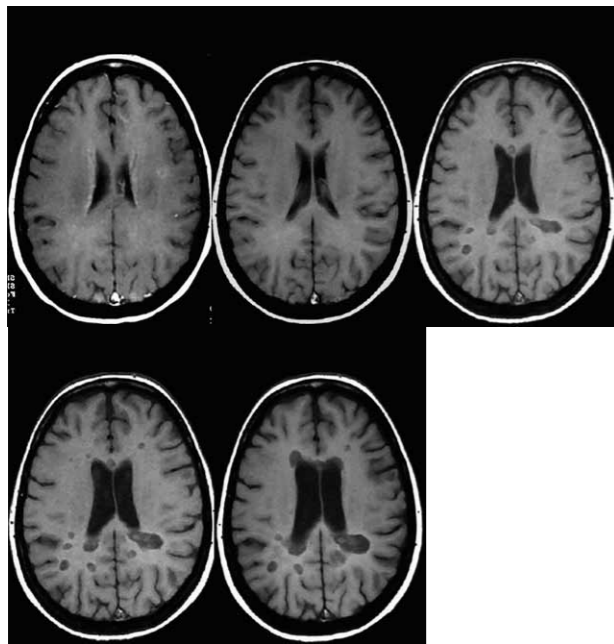
Atròfia cerebral

Està ben demostrat que els pacients amb EM desenvolupen de forma progressiva **atròfia cerebral**. Els mecanismes pels quals es produeix aquesta atròfia progressiva no són clars, encara que sembla evident que, almenys de forma majoritària, es deuen a una pèrdua axonal i mielínica. La relació entre la presència de lesions

focals en el teixit cerebral i l'atròfia no està ben determinada, i hi ha una dissociació temporal entre el desenvolupament progressiu d'atròfia i el volum de lesions focals. Aquesta dissociació suggereix l'existència d'altres mecanismes en el desenvolupament d'atròfia, com poden ser la presència d'una alteració difusa microscòpica en la substància blanca i en la substància grisa cortical i subcortical. La quantificació del volum cerebral mitjançant RM s'utilitza com a mesura del grau d'atròfia en pacients amb EM. Estudis longitudinals han mostrat com el grau d'atròfia progressa en alguns pacients, i que aquesta progressió es correlaciona amb un empitjorament de la discapacitat (figura 10). La mesura del volum cerebral es pot calcular d'una forma relativament senzilla a partir de l'obtenció d'**imatges ponderades en T1** a les quals se'ls apliquen programes automàtics de segmentació global o regional que delimiten el contorn del parènquima encefàlic i delimiten selectivament la substància blanca i gris, i s'obtenen dades quantitatives i reproduïbles del volum del parènquima encefàlic (figura 11).

La pèrdua de volum cerebral, que és aproximadament quatre vegades més gran en pacients amb EM que en la població normal, es produeix principalment a costa de la substància grisa, fins i tot en les fases inicials de la malaltia. Comparativament amb l'*anàlisi volumètrica global cerebral o selectiva de la substància blanca*, l'*anàlisi volumètrica selectiva de la substància grisa* es correlaciona millor amb el grau de discapacitat i la presència d'alteracions neurocognitives en pacients amb EM. A més, la detecció d'atròfia de la substància grisa és l'única forma quantitativa d'avaluar, mitjançant RM, el dany cortical en pacients amb EM, donada la insensibilitat de les tècniques convencionals a detectar l'extensió lesional en aquesta. Tot i que la quantificació del volum cerebral s'ha utilitzat com un marcador del grau d'atròfia, la disminució del volum cerebral no sempre és el resultat de la pèrdua irreversible de teixit, és a dir del desenvolupament d'atròfia, sinó d'altres

Figura 10



Estudi seriati (10 anys) de RM (imatges ponderades en T1) en un pacient diagnosticat d'EM. Observeu la progressió en el grau d'atròfia cerebral (augment de la mida ventricular), que s'acompanya d'un augment en el nombre i grandària de les lesions hipointenses en T1, troballa que probablement reflecteix una disminució progressiva de la capacitat remielinitzar.

Figura 11



Segmentació automàtica regional cerebral. A partir de seqüències T1 (esquerra) s'apliquen programes que permeten realitzar una anàlisi volumètrica selectiva de la substància grisa (centre) i de la substància blanca (dreta).

fenòmens relacionats amb la pròpia EM o per l'efecte de determinats tractaments amb efecte antiinflamatori (*corticoides, immunomoduladores*). De fet, la pròpia inflamació o la gliosi relacionades amb la malaltia, així com els fenòmens de remielinització subsegüents, poden ser causa d'un augment de volum cerebral. En sentit invers, la desmielinització, la deshidratació, la resolució dels fenòmens inflamatoris, poden comportar reduccions (de vegades transitòries) del volum cerebral (*pseudoatròfia cerebral*).

Alguns assaigs clínics han demostrat que els fàrmacs immunomoduladors aprovats per al tractament de la malaltia (*interferons, acetat de glatiràmer, natalizumab*) són capaços de frenar la pèrdua de volum cerebral. L'absència de resultats positius en alguns assajos és possible que hagi estat deguda a l'efecte de pseudoatròfia per resolució de la inflamació, descrit anteriorment; fenomen que es produeix durant els primers mesos després de l'inici d'aquests tractaments i que és més evident en pacients amb important activitat inflamatòria. Una manera de minimitzar l'efecte de la pseudoatròfia quan es pretén analitzar el grau real d'atròfia cerebral en pacients sota tractament immunomodulador és utilitzant la fracció de substància grisa cerebral, ja que les variacions en el seu volum es veurien menys influïdes per la resolució de la inflamació.

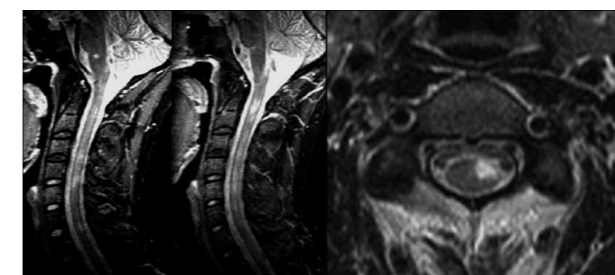
Afecció medul·lar

La presència de lesions a la **medul·la espinal** en pacients amb EM clínicament definida és d'aproximadament el 90%. Aquesta prevalença és molt menor en les fases inicials de la malaltia, especialment en aquelles que no s'inicien amb una síndrome medul·lar. No obstant això, fins i tot en aquests pacients, la RM detecta lesions subclínicas a la medul·la espinal en el 30-40% dels casos. En canvi, en les formes progressives, especialment les secundàries progressives, les lesions medul·lars es detecten pràcticament en la totalitat dels pacients. En les formes primàries progressives, les lesions medul·lars són, general-

ment, molt extenses en comparació amb les que afecten el parènquima cerebral.

En aproximadament el 50% dels pocs pacients amb EM clínicament definida que presenten un examen de RM cerebral normal, s'identifiquen lesions medul·lars compatibles amb plaques desmielinitzants, de manera que un estudi medul·lar complet està indicat en pacients amb EM clínicament definida quan la RM cerebral sigui normal o amb lesions poc específiques. La detecció amb RM de lesions incidentals a la medul·la espinal en subjectes sans és un fet infreqüent, al contrari del que passa en el parènquima encefàlic, on s'observen focus d'hipersenyal en les seqüències potenciades en T2 fins al 50% de subjectes majors de 50 anys d'edat. Per aquesta raó, la pràctica d'una RM medul·lar està especialment indicada en el diagnòstic inicial de pacients amb formes d'inici tardà, com són les primàries progressives, on pot ser difícil diferenciar plaques desmielinitzants de lesions incidentals o isquèmiques. En aquests casos, la detecció de lesions a la medul·la espinal recolzaria el diagnòstic d'EM.

Figura 12



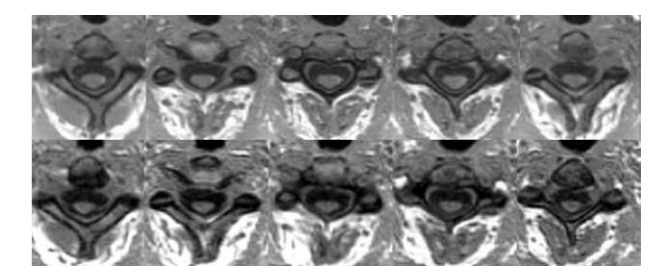
Segmentació automàtica regional cerebral. A RM cervical (seqüències ponderades en T2 en plans sagital i transversal) en pacient amb EM clínicament definida. S'observen múltiples lesions desmielinitzants amb una extensió craniocaudal que no supera els dos cossos vertebrals i sense característiques expansives, que no afecten completament l'àrea transversal medul·lar.

Les lesions a la medul·la espinal adopten, amb freqüència, una morfologia ovoide amb el seu eix major orientat en sentit crani-caudal, i es localitzen tant en l'àmbit central com anterior i posterior, tot i que tenen una predisposició a situar-se perifèricament i a afectar els cordons posteriors. Les lesions no solen ser majors de dos cossos vertebrals en la seva extensió crani-caudal ni més del 50% de l'àrea transversal, i la majoria es localitzen a nivell cervical o dorsal superior (figura 12).

Aquestes plaques medul·lars no tenen característiques expansives, a excepció d'algunes plaques agudes, les quals es realcen amb el gadolini per indicar activitat inflamatòria. En aquests casos poden plantejar un problema de diagnòstic diferencial amb lesions tumorals.

L'atròfia medul·lar és una troballa relativament freqüent en les formes progressives de la malaltia (figura 13). Aquesta atròfia és més evident en el segment cervical i no guarda relació amb el volum lesional en T2 cerebral o medul·lar. L'origen

Figura 13



RM medul·lar. Quantificació de l'àrea transversal del segment medul·lar cervical a temps basal (fila superior) i 6 anys més tard (fila inferior). Imatges ponderades en T1 en el pla transversal obtingudes a partir d'una seqüència 3D en el pla sagital. Observeu la disminució de l'àrea transversal medul·lar després de 6 anys de seguiment (àrea medul·lar de 68,6 mm² en l'estudi inicial i 54,9 mm² en el de seguiment).

més probable de l'atròfia medul·lar és el procés de destrucció axonal secundària a degeneració walleriana. Diferents estudis han demostrat com el grau d'atròfia de la medul·la cervical es correlaciona de forma significativa amb el grau de discapacitat neurològica i millora, sensiblement, la correlació obtinguda amb les mesures de volum o nombre lesional en T2 obtingudes tant a nivell cerebral com medul·lar.

Caracterització del substrat lesional mitjançant RM

El seguiment de la història natural de l'EM mitjançant RM mostra generalment una feble correlació amb l'evolució clínica. L'origen d'aquesta dissociació clínica-radiològica és multifactorial i és un reflex tant de les limitacions pròpies de les escales de mesura clíniques com dels paràmetres de la RM. L'**escala de grau de discapacitat o Expanded Disability Status Scale (EDSS)**, la més utilitzada en l'EM, té limitacions entre les quals cal assenyalar la seva escassa reproductibilitat interindividual, manca de linealitat i excessiva potenciació dels trastorns motors i la falta de valoració dels trastorns cognitius. D'altra banda, la mesura del volum lesional amb RM a través de seqüències potenciades en T2, que per la seva elevada sensibilitat i simplicitat tècnica són les més utilitzades en l'estudi de l'EM, no estableix diferències en funció de la localització de les lesions en àrees més o menys eloqüents, no té en compte els fenòmens de plasticitat cerebral, ni és capaç de diferenciar les lesions en funció del seu substrat patològic predominant, ja que inflamació, desmielinització, gliosi, i destrucció neuronal es manifesten igualment hiperintenses, i tradueixen simplement un augment en la concentració de l'aigua lliure, mentre que aquestes diferències confereixen una diferent repercussió sobre la funció neuronal i, per tant, sobre la discapacitat.

Tècniques clàssiques o convencionals

Malgrat la seva limitada especificitat en la determinació del substrat lesional, les **seqüències**

ponderades en T2 són d'utilitat en l'estudi de la història natural de l'EM. Estudis longitudinals han posat de manifest lesions de nova aparició amb una freqüència de cinc a deu vegades superior als episodis de recurrències clíniques, fet que indica que l'EM és una malaltia progressiva fins i tot en fases de remissió clínica. Aquesta progressió en el volum lesional pot quantificar-se de forma relativament reproducible mitjançant tècniques de segmentació més o menys automàtiques, la qual cosa constitueix un paràmetre que pot utilitzar com a marcador intermedi en la valoració de l'eficàcia de nous tractaments. La progressió d'aquest volum lesional oscil·la entre el 5-10% anual, tant en les formes remitents-recurrents com en les progressives. S'ha observat una reducció significativa i mantinguda en el grau d'aquesta progressió per l'efecte de fàrmacs immunomoduladors. L'estudi de la història natural de l'EM mitjançant seqüències ponderades en T1 després de l'administració de gadolini també demostra que l'activitat i progressió de la malaltia existeix fins i tot en fases d'estabilitat clínica, amb una capacitat de la RM per detectar lesions actives més gran que l'índex de recurrències clíniques. El tractament amb altes dosis d'esteroides intravenosos produeix una gairebé immediata resolució o marcada disminució de totes les lesions actives, tot i que aquest efecte és transitori, ja que en exàmens consecutius el realç de les lesions pot reaparèixer al cap de pocs dies, i detectar-se, a més, noves lesions durant el primer mes. També s'ha observat una significativa disminució en el nombre de lesions amb activitat inflamatòria en pacients sotmesos a teràpies immunomoduladores, tot i que aquest efecte no és immediat.

Tècniques no convencionals

En els darrers anys s'està realitzant un gran esforç en el desenvolupament i l'aplicació clínica de **noves tècniques de RM** que permeten detectar de forma específica i reproducible lesions macroscòpiques o microscòpiques que permetin correlacionar millor el substrat patològic amb el grau de discapacitat clínica permanent,

com són la desmielinització greu i la destrucció axonal. Entre aquestes tècniques, cal destacar l'estimació del grau de dany axonal a partir de la quantificació de la concentració de N-acetilaspargat obtinguda mitjançant **espectroscòpia de protó**, la quantificació del grau de mielinització a partir de la relació de **transferència de magnetització**, i la utilització de seqüències de **difusió** que caracteritzen parcialment el substrat lesional de les lesions macroscòpiques i microscòpiques i que mesuren la integritat i organització de les fibres axonals. Finalment la **RM funcional** s'ha utilitzat en pacients amb EM per avaluar l'efecte de la neuroplasticitat cerebral que explicaria, almenys parcialment, la dissociació clínic radiològica en aquests pacients. No obstant això la rendibilitat d'aquestes tècniques no convencionals en el diagnòstic i el seguiment de l'EM és limitada fora d'estudis experimentals o d'assaigs clínics, de manera que en general el seu ús no està justificat en els estudis de RM tant diagnòstics com de seguiment en la pràctica clínica.

Espectroscòpia de protó.

L'**espectroscòpia de protó (1H-ERM)** és una tècnica que permet obtenir, en pacients amb EM, informació bioquímica de les alteracions patològiques existents en lesions visibles en les seqüències T2 i en el teixit aparentment normal. Hi ha certa controvèrsia en la literatura en relació amb el valor diagnòstic de la **1H-ERM** en l'estudi de lesions pseudotumorals d'origen desmielinitzant per diferenciar-les de processos tumorals. Així, alguns autors, apunten que no hi ha prou diferències en el patró espectral entre els dos processos (disminució de n-acetilaspargat, elevació de la colina i de lípids), mentre que altres sí que les troben, especialment quan s'utilitzen temps d'eco diferents i es realitza una anàlisi quantitativa de diferents metabòlits, entre els quals s'inclou el mioinositol. Per tant, si bé la 1H-ERM es pot utilitzar en casos seleccionats per a la caracterització de lesions pseudotumorals, cal ser prudent a l'hora de prendre decisions diagnòstiques

i terapèutiques únicament fonamentades en les seves troballes. La 1H-ERM és capaç de detectar alteracions bioquímiques en la substància blanca d'aparença normal en pacients amb EM (disminució de n-acetilaspargat, elevació de la colina) (figura 14); i en estudis experimentals, aquestes dades s'han utilitzat en l'avaluació de la progressió de la malaltia. Un resum de les alteracions detectables amb 1H-ERM en l'EM, tant en les lesions macroscòpiques com en el teixit cerebral d'aparença normal s'inclou a la taula III.

La complexitat tècnica dels estudis de 1H-ERM, la seva limitada reproductibilitat i el cost en temps han impedit el seu ús com a tècnica d'utilitat clínica en pacients amb EM. A més, els resultats en assaigs clínics, encara que en ocasions han demostrat recuperacions significatives del patró espectral en pacients en tractament amb fàrmacs immunomoduladors, s'han obtingut en petits grups de pacients reclutats de forma unitària. Per tant, no hi ha dades suficients que justifiquin l'ús de la 1H-ERM en el diagnòstic i seguiment de pacients amb EM.

Transferència de magnetització

Aquesta tècnica de RM permet obtenir dades quantitatives, a partir de la relació de **transferència de magnetització (MTR)**, que mesuren de manera indirecta el grau de mielinització, tant de les plaques desmielinitzants macroscòpiques com de la substància blanca i grisa d'aparença normal. Alguns estudis han demostrat com els valors de MTR varien durant l'evolució de les plaques desmielinitzants, i com aquesta variació s'explica per la progressió en el grau de desmielinització (disminució dels valors de MTR) o pel desenvolupament de remielinització (increment dels valors de MTR). Aquesta capacitat dels valors de MTR de quantificar, encara que de forma indirecta, el grau de mielinització d'una placa en estudis longitudinals fa que aquest paràmetre s'ha proposat com un marcador de remielinització, i, per tant, com una mesura d'eficàcia en assaigs clínics que analitzin l'efecte neuroprotec-

Taula III.

Troballes de l'espectroscòpia de protó en l'esclerosi múltiple

	NAA	Cho	Cr	Lip	Glx	Lac	mIns
Identificació a l'espectre (ppm)	2,02	3,2	3,02	0,9 y 1,3	2,0-2,45 (TE curt)	1,3	3,55 (TE curt)
Plaques desmielinitzants Fase aguda	↓↓	↑↑	↑↑ ↓	↑↑	↑	↑↑	↑
Plaques desmielinitzants Interpretació	Dany neuroaxonal macro i microscòpic (degeneració walleriana, dyingback), efecte dilatori, disfunció metabòlica axonal	Degradació de la mielina. Oligodendropatiaprimària?	Proliferació glial, alteració de les cèl·lules oligodendroglials.	Desestructuració de la mielina. Oligodendropatiaprimària?	Excitotoxicitat induïda pel glutamat.	Infiltració macrofàgica (metabolisme anaerobi), lesió mitocondrial neuronal	Proliferació glial
Plaques desmielinitzants Evolució	Recuperació parcial lenta (mesos)	Normalització parcial lenta (mesos)	Ràpida normalització (dies-setmanes)	Normalització lenta (mesos)	normalització	Ràpida desaparició (dies-setmanes)	Normalització parcial lenta (mesos)
Teixit cerebral d'aparença normal	↓↓ substància blanca/ substància gris	↑ (previ desenvolupament lesional)	↑ ↓	↑ (previ desenvolupament lesional)	↑	~	↑

ppm: parts per milió; NAA: compostos que contenen grups N-acetil-aspartat; Cho: compostos que contenen colina, Cr: creatina i fosfocreatina, Lip: lípids lliures, GLX: complex glutamina / glutamat; Lac: lactat; mIns: myo-inositol; TE: temps d'eco

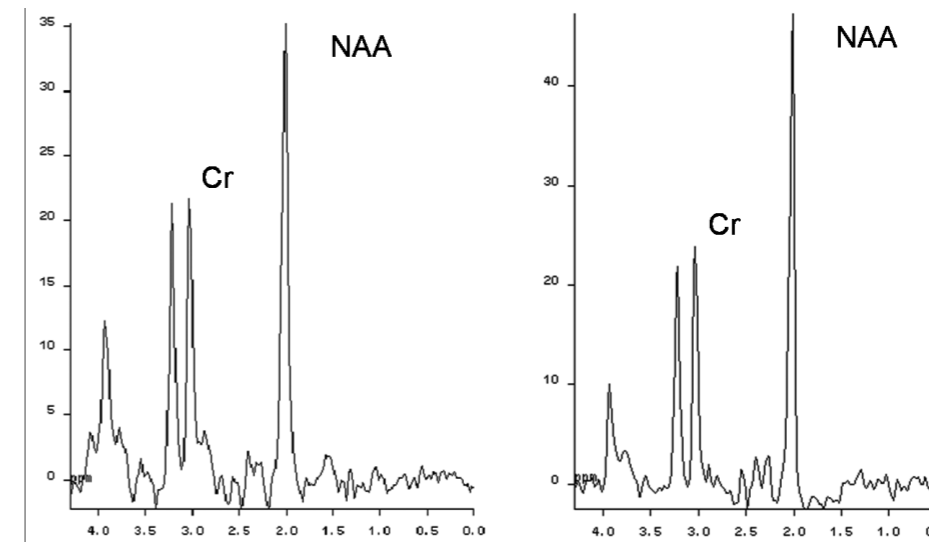
tor i neuroregenerador de nous tractaments. No obstant això, la seva utilització en els estudis de RM diagnòstics i de seguiment individual en pacients amb EM no està justificada, ja que no ha demostrat valor diagnòstic i pronòstic.

RM per difusió

La **seqüència de difusió per RM** pot utilitzar-se de forma complementària a les seqüències convencionals en els estudis diagnòstics, amb l'ob-

jectiu de caracteritzar lesions desmielinitzants focals, que plantegin un diagnòstic diferencial amb lesions de naturalesa vascular aguda o infecciosa (abscessos). Les imatges del tensor de difusió permeten analitzar l'estructura, organització i integritat de les fibres axonals cerebrals i medul·lars en pacients amb EM mitjançant diferents paràmetres, com són la difusibilitat mitjana i la fracció d'anisotropia, que són capaços de detectar alteracions no només en les lesions visibles en

Figura 14



Examen d'espectroscòpia localitzada de protó. L'estudi obtingut sobre una zona de substància blanca d'aparença normal en un pacient amb una forma progressiva d'esclerosi múltiple mostra una disminució en la concentració

de NAA (esquerra). Compareu amb un espectre obtingut en un subjecte sa (dreta). Per analitzar visualment aquestes diferències és útil comparar l'alçada del senyal del NAA amb la de la creatina (Cr).

les seqüències potenciades en T2, sinó també en la substància blanca i substància gris d'aparença normal. Aquestes variables han mostrat una correlació amb el grau de discapacitat neurològica i de deteriorament cognitiu. Tot i que aquestes alteracions semblen estar presents des de fases inicials de la malaltia, diferents estudis han estat incapaços de detectar canvis en els paràmetres de difusió en estudis longitudinals a un o dos anys. Tot això fa que, en el moment actual, i de totes les tècniques no convencionals de RM, sigui la més allunyada d'una aplicació clínica (bé en la pràctica clínica habitual o en assaigs clínics).

La RM difusió també permet obtenir **mapes axonals (tractografia)** que ofereixen informació sobre l'organització de les connexions corticals i de les seves projeccions a la substància blanca. Aquesta tècnica permet una visualització dels tractes de substància blanca tant medul·lars com cerebrals i és capaç d'objectivar alteracions en la seva integritat no detectables amb seqüències convencionals

de RM, i que podrien explicar determinades manifestacions clíniques. La seva utilitat actual es limita essencialment a estudis de recerca.

RM funcional

La RM **funcional (RMf)** és una tècnica de RM que permet visualitzar àrees cerebrals que s'activen en relació a una tasca o a un estímul específic. L'ús clínic més habitual de la RMf és la identificació prequirúrgica de zones funcionalment crítiques, amb l'objectiu de facilitar la pràctica d'una cirurgia tan funcional com sigui possible. La RMf també s'està utilitzant en l'estudi de l'anatomia funcional normal i en investigar el **fenomen de neuroplasticitat**, tant en subjectes sans com en pacients amb diferents processos neurològics o psiquiàtrics, entre els quals destaca l'EM. En pacients amb diferents fenotips d'EM i graus de discapacitat, la RMf mostra canvis en el patró d'activació cortical davant paradigmes motors, sensitius i cognitius que probablement reflecteixen una reorganització funcional cerebral com a resposta a la lesió tissular.

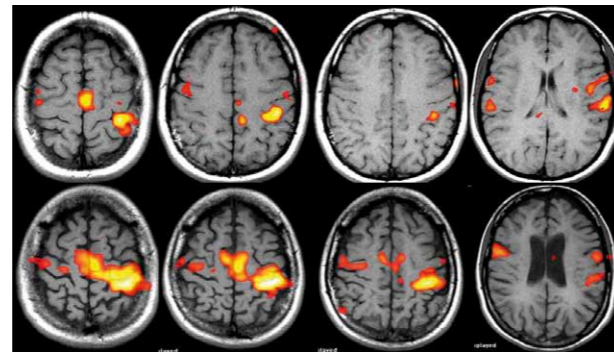
Aquests canvis inclouen un augment en la intensitat de l'activació cerebral normal i el reclutament d'àrees corticals que normalment no s'activen (figura 15). Aquestes troballes, que s'han interpretat com a fenòmens adaptatius o compensatoris, intenten minimitzar el grau de discapacitat neurològica i cognitiva atribuïble al dany neuroaxonal irreversible, i explicarien, almenys parcialment, la dissociació clínica radiològica entre l'extensió i gravetat del dany tissular detectats per RM i de discapacitat en aquests pacients. Aquests patrons d'hiperactivitat cortical, que s'identifiquen ja en les fases més primerenques de la malaltia, poden variar en el temps en relació a un esgotament de la capacitat de reorganització cortical i poden modular amb teràpies farmacològiques i rehabilitadores. En un futur, potser pugui utilitzar-se la RMf com un marcador en l'avaluació de l'eficàcia de teràpies que modulin o promoguin el fenomen de neuroplasticitat.

Conclusió

La RM és una **tècnica molt sensible** en la identificació de lesions desmielinitzants en el sistema nerviós central i en la detecció de les variacions temporals d'aquestes. Aquesta elevada sensibilitat ha d'anar acompanyada d'una elevada especificitat, la qual cosa s'aconsegueix amb el correcte coneixement de les característiques de senyal, morfològiques, topogràfiques i evolutives de les lesions desmielinitzants que s'observen en l'EM.

La utilització de diferents tècniques de RM permet fer una aproximació relativament precisa del substrat patològic de les lesions que afecten el sistema nerviós central, i detectar selectivament les lesions que tenen especial rellevància amb les alteracions clíniques que presenten aquests malalts, com són la desmielinització greu i el dany axonal. Això està permetent optimitzar l'avaluació dels canvis patològics que es produeixen en la malaltia, ja sigui en la seva pròpia història natural, o quan aquesta s'intenta modificar a través de diferents tractaments.

Figura 15



RM funcional. Estudi de RM funcional obtingut en un subjecte sa durant una tasca motora simple (moviment flexoextensor de la mà dreta) (fila superior). Observeu el típic patró d'activació de l'hemisferi cerebral contralateral (àrees motores primària i suplementària esquerres), i en menor grau de l'àrea motora primària homolateral. Un estudi de RM funcional obtingut amb les mateixes característiques en un pacient amb una EM remitent recurrent i escassa discapacitat neurològica (fila inferior) mostra una hiperactivació tant del còrtex sensoriomotriu i àrea suplementària motora contralaterals, com del còrtex motor primari i àrea suplementària motora homolaterals (compareu-ho amb el patró d'activació del subjecte sa).

3.

Tractament del brot i tractament simptomàtic

Tractament del brot

Els **brots** són uns dels esdeveniments clínics més característics de l'esclerosi múltiple (EM). Es consideren una mesura de l'activitat de la malaltia relativament fàcil de quantificar. El brot és l'expressió clínica d'una lesió focal inflamatòria desmielinitzant aguda que produeix el bloqueig o l'alteració de la conducció de les fibres implicades en una determinada funció.

Definició

Deteriorament neurològic agut o subagut de 24 hores com a mínim de durada en absència de febre i seguit d'una recuperació parcial o total (Poser, 1983). Per acceptar l'existència de dos brots, aquests han d'afectar diferents parts del sistema nerviós central i estar separats per un període al menys d'un mes. Les manifestacions típiques del brot són: neuritis òptica, síndrome de tronc o cerebral i mielitis

Classificació

- Lleus: augment de l' EDSS < 1 punt
- Moderats: augment de l' EDSS 1-2,5 punts
- Greus: augment de l' EDSS ≥ 3 punts

Objectius del tractament del brot

- Accelerar la recuperació del dèficit neurològic a causa d'una nova àrea de desmielinització

- Disminuir la gravetat del brot
- Reduir la persistència potencial de dèficits neurològics

S'ha de tenir en compte que el tractament del brot no modifica la història natural de la malaltia a llarg termini.

Tractament del brot

— **Brots lleus.** No és necessari tractar-los. Si es decideix tractament, no hi ha cap pauta homogènia de tractament. Una possibilitat seria utilitzar **prednisona oral** (*Dacortin*[®], *Prednisona*[®]) 1mg/kg/24h durant 5 dies i baixar de 10 en 10 mg cada 3 dies fins a la suspensió.

— **Brots moderats o greus.** S'administren bolus de 1000 mg de **metilprednisolona (MTP) endovenosa** (*Solumoderin*[®], *Urbanon*[®]) diluïda en 100 cc de sèrum fisiològic a administrar en 60 minuts durant 3 dies seguits, encara que en alguns casos es pot arribar fins a 5 dies. S'ha demostrat que la posterior pauta descendent oral no accelera la recuperació del brot i en canvi sí que pot ocasionar efectes secundaris i per això no es recomana.

Estudis recents demostren que els bolus de MTP per via oral són igual d'eficaços que per via endovenosa (EV).

Si a les dues setmanes hi ha empitjorament és adient una nova tanda de tractament amb bolus de 1000 mg de MTP durant 3-5. Dues setmanes més tard, si hi ha un nou empitjorament, es recomana el tractament amb **plasmaferesi**. Dependent de la severitat s'administren entre 6 i 10 sessions al llarg de 2 a 10 setmanes (figura 16).

Els efectes adversos més freqüents són: *cefalea, alteració de l'estat d'ànim* (irritabilitat), *insomni, eritema facial i molèsties gàstriques* (es recomana omeprazol 20 mg/24h per tal d'evitar-les).

Tractament simptomàtic

La simptomatologia dels pacients amb EM és tan variada com el seu curs i no es limita únicament a l'aparició de brots. Els pacients poden patir una sèrie de símptomes que poden millorar amb tractament específic (taula IV):

Alteracions de la sensibilitat

Disestèsies: referides com a sensacions estranyes, punxades, adormiments, cremor, cinturó que estreny... No solen millorar amb fàrmacs, sinó que poden desaparèixer espontàniament. Si es tornen insuportables s'han de tractar amb **carbameceptina, gabapentina, amitriptilina o pregabalina**.

Dolor

Síntoma prevalent però infraestimat. Cal distingir:

— **Dolor primari o neuropàtic causat per la inflamació o desmielinització del sistema nerviós.** Són dolors neuropàtics, com la *neuràlgia del trigemin* i el *Lhermitte*. Normalment el Lhermitte se suporta sense medicació o amb un coll ortopèdic suau per limitar la flexió del coll. Ambdós poden controlar-se amb:

- **Carbameceptina** (*Carbameceptina EFG[®], Tegretol[®]*): Iniciar amb 200-400 mg/dia (cada 12 o 24 hores) per via oral i augmentar lentament fins a suprimir dolor (200 mg 3-4 dosis/dia). Posteriorment reduir gradualment fins arribar a la dosi mínima de manteniment.
- **Gabapentina** (*Gabapentina EFG[®], Neurontin[®]*): Iniciar amb 900 mg/dia via oral cada 8 hores i manteniment amb un màxim de 3.600 mg/dia en 3 dosis.
- **Pregabalina** (*Lyrica[®]*). Oral: 150-600 mg/dia cada 8 o 12 hores. Reduir gradualment les dosis durant un mínim de 1/ setmana.

— **Dolor secundari o osteomuscular** produït de les males postures compensatòries o del sobreesforç. És molt comú. Apareix dolor

als músculs i a les articulacions del coll, esquena i genolls. Es tracta amb antiinflamatoris com l'àcid acetilsalicílic, l'acetaminofèn o l'ibuprofèn i amb fisioteràpia i ortesi.

Debilitat muscular

No s'ha de confondre amb la fatiga, tot i que estan molt relacionades. Cal distingir:

- **Debilitat produïda per desús.** Millora significativament amb un programa d'exercicis de resistència progressiva dissenyat per un fisioterapeuta.
- **Debilitat produïda per falta de innervació muscular.** Aquesta no millora amb exercicis, però recentment s'ha començat a utilitzar la **fampridina-SR** (*dalfampridina*) a dosis de 10mg/12h amb bons resultats.

Fatiga

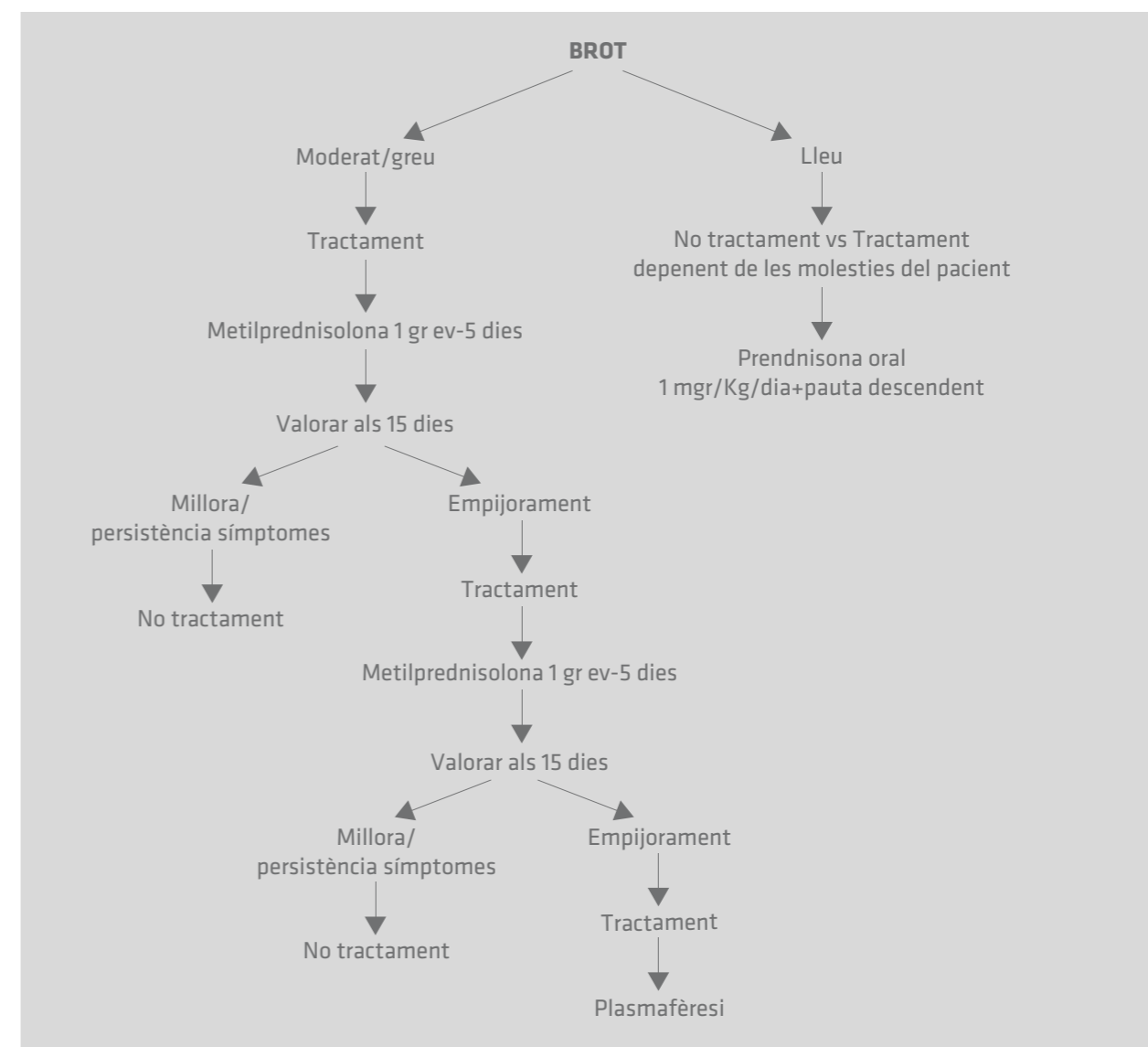
El 75-90% dels malalts pateixen fatiga (*cansament extrem*) físic i mental. És un dels precipitants del deixar de treballar. El malalt se sent molt frustrat per la manca de comprensió cap a aquest símptoma per part de les persones del seu entorn. Pot ser d'origen:

- **Primari:** a causa de la lentitud de la transmissió nerviosa provocada per la desmielinització. Es caracteritza per ser imprevisible i no estar relacionada amb l'esforç realitzat. Pot empitjorar amb la calor i la humitat. Es tracta amb **Amantadina** (*Amantadine[®]*) 100 mg cada 8 o 12h, o **Modafinil** (*Modiodal[®]*) (100-400 mg en dues dosis al dia: matí i migdia).
- **Secundari** a problemes, entre d'altres, com l'insomni, la depressió, el sobrepès, malalties intercurrents (tiroides, anèmia...) i efectes secundaris dels fàrmacs.

La fatiga d'origen secundari empitjora la d'origen primari. Es recomanen una sèrie de mesures no farmacològiques destinades a conservar energia com: demanar ajut per a les tasques domèstiques o el transport, fer descansos periò-

Figura 16

Algoritme de tractament del brot en l'EM*



*El tractament del brot d'EM accelera la recuperació funcional, però no es relaciona amb una millora a llarg termini. No existeix una pauta única de tractament, si bé s'ha demostrat que és preferible utilitzar altes dosis de

MTP en bolus sense pauta descendent posterior. En pacients que no responen a corticoides, es podria plantejar el tractament amb plasmaferesi.

dics per tal de recuperar força i aconseguir fer la tasca proposada, establir prioritats, mantenir-se fresc, posar-se roba i calçat que no pesi, i utilitzar tots els aparells que ajudin a fer una tasca més fàcil (ex. ascensor en lloc d'escales) i que ajudin a la mobilitat (bastó, caminador, moto o bicicleta elèctriques, cadira de rodes). Als malalts, els cos-

ta acceptar-ho; però cal animar-los que redescobreixin la sensació de no quedar-se enrere.

Espasticitat

L'**espasticitat** és explicada pel pacient de moltes maneres diferents: tensió dels músculs,

rigidesa a les cames, sacsejades de les cames, rebot repetitiu dels peus, rampes a les cames o als braços, contractures en extensió o flexió amb o sense dolor, etc. L'espasticitat pot implicar només una molèstia o pot provocar discapacitat important en no deixar que les articulacions es moguin lliurement. Quan la debilitat motora és intensa una mica d'espasticitat ajuda a caminar, i en aquests casos, s'ha de buscar en el tractament un equilibri entre espasticitat i mobilitat que sol ser difícil de trobar. En ge-

neral, el maneig de l'espasticitat és complex, ja que aquesta és molt fluctuant entre els pacients i en diferents moments o situacions del dia.

— **Tractament no farmacològic:** evitar i tractar les causes que augmenten l'espasticitat com les infeccions urinàries, altres problemes de bufeta i còlon, el dolor de qualsevol tipus i fer sessions d'estiraments musculars.

— **Tractament farmacològic:**

Taula IV.

Tractament simptomàtic del l'EM. Resum de les dosis orals*

	Miínim/ dia	Màxim/ dia
CARBAMACEPINA (Carbamacepina EFG) (Tegretol®): Presentació: 200 i 400 mg	200 mg/24h	400mg/8h
GABAPENTINA (Gabapentina EFG) (Neurontin®): Presentació: 300, 400, 600, 800 mg	300 mg/8h	1200 mg/8h
PREGABALINA (Lyrica®): Presentació: 25, 75, 150. 300 mg	150 mg/24h en 2 o 3 preses	600 mg/24h en 2 o 3 preses
DALFAMPRIDINA (Ampyra®): Presentació: 10mg	10 mg/12h	10 mg/12h
AMANTADINA (Amantadine®): Presentació: 100 mg	100 mg/24h	100 mg/12h
MODAFINIL (Modiodal®): Presentació: 100 mg	100 mg al matí	400 mg/24h 2 preses (matí i migdia)
BACLOFÈN (Lioresal®): Presentació: 10, 25 mg	5 mg /8h	25mg(8h)
TIZANIDINA (Sirdalud®): Presentació: 2, 4 mg	6 mg/8h	36 mg/24h en 3 o 4 preses
2.7 mg- delta 9Tetrahidrocannabinol + 2.5 mg Cannabidiol (Sativex®): Presentació: Esprai 100 microlitres	1 esprai/24h	12 esprais/24h en 3 o 4 preses

TOLTERODINA (Urotrol®) (Detrusitol®): Presentació: 2mg, 4mg (Iretardada)	2 mg/12h 4 mg/24h	2 mg/12h 4 mg/24h
OXIBUTININA (Ditropan®): Presentació: 5 mg alliberament retardada	5 mg/ 24h 10 mg/24h (manteniment)	20 mg/24h
SOLIFENACINA (Vesicare®): Presentació: 5, 10 mg	5 mg/24h	10 mg/24h
TAMSULOSINA (Omnic Ocas®) (Urolosin Ocas®): Presentació: 0.4 mg (alliberament perllongada)	0.4 mg/ 24h	0.4 mg/24h
PROPANOLOL (Sumial®): Presentació: 10, 40, 160 (alliberament perllongada)	40 mg/ 12-8h	240mg/24h
PRIMIDONA (Mysoline®): Presentació: 250mg	¼ /24h	250mg/24h
CLONAZEPAN (Rivotril®): Presentació: 0.5, 2 mg, solució 2.5 mg/ml	3 gotes/nit 0.5 mg/nit	1.5 mg/8h
ONDASETRON (Ondansetron IPS®): bucodispersable. Presentació: 4, 8 mg	4mg/24h	8mg/12h

*Les dosis varien en funció de la resposta i tolerabilitat de cada pacient.

- **Baclofèn** (Lioresal®): Inicialment 5 mg/8h, via oral, i es va augmentant progressivament (5 mg cada tres dies) en funció de la resposta i dels possibles efectes secundaris fins a un màxim de 25 mg/8 h.
- **Tizanidina** (Sirdalud®): Inicialment no s'ha d'excedir de 6 mg/8 h, i augmentar cada 3, 4 ó 7 dies en 2-4 mg. La resposta òptima sol ésser entre 12-24 mg/dia en 3 ó 4 dosis. La dosi màxima recomanada és de 36 mg/dia.
- Recentment s'ha aprovat l'ús del **Tetrahidrocannabinol+cannabidiol** (Sativex®). Cal usar-lo en associació amb alguns dels tractaments previs. El Sativex® és un derivat del cannabis sense accions

psicòtropes que es polvoritza a la mucosa oral. S'administren entre 1 i 12 pulveritzacions/24h. Si després de 4 setmanes no s'observa benefici cal suspendre el tractament.

- **Toxina botulínica** injectada en els músculs espàstics.
- **Baclofèn intratecal** mitjançant una bomba. Està indicada en pacients amb discapacitat moderada/greu (EDSS ≥ 6.0)

Els tractaments farmacològics poden provocar sedació, disminució de la funció cognitiva i pèrdua de força en rebre el fàrmac. És necessari individualitzar molt el tractament per aconseguir un bon equilibri risc-benefici.

Espasmes i contractures musculars

Solen tenir predomini nocturn.

Tractament: **Clonacepan** (*Rivotril*®) 3-10 gotes/nit o **Tizanidina** (*Sirdalud*®): 2-4 mg/8h

Trastorns urinaris

— **Incontinència.** L'espasticitat dels músculs de la bufeta impedeix el correcte emmagatzematge d'orina. Per relaxar el múscul detrusor s'utilitzen: **Tolterodina** (*Urotrol*®, *Detrusitol*®): 2 mg/12h o càpsules d'alliberació perllongada: 4 mg/24h, o **Oxibutinina retard** (*Ditropan*®) 5 mg/24h fins a un màxim de 20 mg/24h, **Solifenacina** (*Vesicare*®) 5-10 mg/24h.

— **Retenció urinària.** Per manca de relaxació de l'esfínter de la bufeta o per manca de contracció del múscul detrusor. Tractament: **Tamsulosina** (*Omnice Ocas*®), (*Urolosin Ocas*®) oral a dosis de 0,4 mg/24h.

Si aquests fàrmacs no són útils, es recomana considerar els cateterismes intermitents o la sonda vesical permanent.

Disfunció intestinal

L'estrenyiment i la incontinència fecal poden coexistir conjuntment.

A l'estrenyiment contribueixen la reducció de la mobilitat, la debilitat muscular de la paret abdominal, l'espasticitat, i la utilització de fàrmacs com a relaxants musculars o anticolinèrgics. Es recomanen dietes riques en fibra (cereals, prunes, verdures), hidratació suficient, massatges abdominals i mantenir una activitat física regular. Defecar als 30 minuts d'haver begut algun aliment calent o després d'un menjar, sempre a la mateixa hora (quan disposi de més temps), amb la finalitat d'aprofitar el reflex gastrocòlic. Altres mesures recomanades són estimular el recte amb **supositoris de glicerina o microene-**

mes aquosos de laurilsulfat sòdic (*Micralax*®, *Microcasen*®). El fet de buidar completament el recte és una mesura per prevenir la incontinència associada. En cas de l'ús de laxants, són preferibles els mètodes que incrementen el bolus com la **metilcel·lulosa o el Plantago Ovata**, o els osmòtics, com la **lactulosa** (*Duphalac*®), el **lactitol** (*Emportal*®), el **polietilenglicol** (*Evacuant Bohm*®, *Evacuant Lainco Simple*®, *Klean Prep*®, *Omesal*®) i el **macrogol** (*Movicol*®).

Problemes cognitius

Els problemes cognitius són presents en el 50% dels malalts i en alguns casos, sobretot en formes progressives, arribaran a ser severes.

- **Primaris:** els causats per les lesions cerebrals agudes milloraran després del brot, però els causats per lesions cròniques no tenen tractament farmacològic. Es tracten amb tècniques d'estimulació cognitiva i estratègies de compensació i teràpia cognitiva.
- **Secundaris:** per fatiga, fàrmacs, depressió o altres alteracions psicològiques.

Tremolor

Entre el 25 i el 60% dels malalts tenen tremolor en algun moment. Es pot tractar amb:

- Tractament farmacològic: **Propranolol** (*Sumial*®) oral 40-160mg/dia en 1-2 o 3 dosis al dia; **Primidona** (*Mysoline* 250mg®) oral, inicialment amb ¼ comprimit fins a un màxim de 1 comprimit/nit; **Clonacepan** (*Rivotril*®) oral inicialment a dosis de 1.5mg/8h i augmentar segons tolerància; **Ondansetron** 8 mg oral/12 o 24h.
- Tractament no farmacològic: Teràpia física, maneig de l'estrès.
- Tractament quirúrgic: **Talamotomia, estimulació talàmica.**

Síntomes paroxístics

Apareixen de manera brusca, són de breu durada i tendeixen a repetir-se. Poden ser la manifestació d'un brot o seqüela d'un brot.

- Sensitius: *parestèsies, pruija, signe de Lhermitte*
- Motors: *moviments anormals de tipus distònic, disàrtria, atàxia o incoordinació de la marxa o de les extremitats*
- Visuals: *diplòpia, disminució de l'agudesia visual en relació amb l'exercici o la calor en pacients amb antecedents de neuritis òptica – fenomen d'Uhthof –*
- Dolor: *per neuritis òptica, neuràlgia del trigèmin, Lhermitte*

Es poden tractar evitant els desencadenants (exercici, calor, flexió del coll) i es poden alleujar, excepte la diplòpia, amb **Carbamacepina** (*Carbamacepina EFG*®, *Tegretol*®).

4.

Tractament immunomodulador de l'esclerosi múltiple

Introducció

El tractament de l'esclerosi múltiple (EM) varia depenent de les característiques individuals de la malaltia. Les formes clíniques de l'EM comprenen: l'**EM remitent-recurrent (EMRR)**, que es caracteritza per brots amb recuperació completa o seqüela sense progressió en els períodes entre brots; l'**EM secundàriament progressiva (EMSP)**, caracteritzada per un curs inicial remitent-recurrent seguida per una progressió amb o sense brots, l'**EM primàriament progressiva (EMPP)**, caracteritzada per progressió des de l'inici amb períodes d'estabilitat clínica o fins i tot discretes millores; i l'**EM progressiva remitent**, caracteritzada per una progressió des de l'inici, amb brots evidents amb o sense recuperació i amb progressió contínua en els períodes entre brots.

Tractament de l'esclerosi múltiple remitent / recurrent

Principis generals de la teràpia modificadora de la malaltia

Certs agents immunomoduladors, incloent-hi **interferons, acetat de glatiràmer i natalizumab**, han demostrat diversos efectes beneficiosos en els pacients amb EM, que consisteixen en

la disminució de la taxa de brots, la reducció de la progressió de la discapacitat i la reducció de l'acumulació de lesions en la RM.

Hi ha una important heterogeneïtat clínica, radiològica, patològica i genètica en els pacients amb EM que fa difícil de vegades l'elecció del tractament ideal.

Com s'ha comentat, existeixen diferents tractaments aprovats i registrats per reduir la freqüència de brots i discapacitat en pacients amb EMRR. Aquests agents inclouen **interferó beta (IFNbeta) 1b subcutani, 1a intramuscular, 1a subcutani, acetat de glatiràmer, natalizumab i mitoxantrona**. Són **els interferons i l'acetat de glatiràmer dels fàrmacs de primera línia en el tractament de l'EMRR** (figura 17).

Interferons

Existeixen al mercat diferents preparats d'IFN beta que s'han aprovat per al tractament de l'EMRR.

IFNbeta-1b (Betaferon®)

La primera medicació aprovada per al tractament de l'EMRR va ser el **IFNbeta-1b**. És una citoquina que modula la resposta immune, encara que el mecanisme d'acció precís es desconeix. L'eficàcia de l'IFNbeta-1b es va demostrar en un assaig doble cec, controlat amb placebo, amb 372 pacients aleatoritzats en tres braços: 1,6 MIU, 8 MIU i placebo. Després de dos anys d'estudi, la taxa anual de brots va ser significativament menor en els braços actius i hi va haver una relació dosi-efecte de 1,27, 1,17 i 0,84 brots / any. Després de cinc anys de seguiment, la progressió de la malaltia va ser menor en el braç de 8 MIU que en el placebo.

S'administra mitjançant injecció subcutània cada 48 hores. Els efectes secundaris són similars a altres interferons. S'ha descrit l'apari-

ció d'anticossos neutralitzants en el 34% dels pacients.

IFNbeta-1a (Avonex®)

L'eficàcia de l'**IFNbeta-1a** intramuscular en pacients amb EMRR es va demostrar en un assaig aleatoritzat, doble cec, amb 301 pacients. Després de dos anys d'estudi, es va observar una reducció de la taxa de brots, una disminució en el volum lesional mesurat per RM i una menor taxa de progressió mesura per l'EDSS.

Els efectes secundaris són similars a altres interferons. S'ha descrit l'aparició d'anticossos neutralitzants al 2-5% dels pacients.

IFNbeta-1a (Rebif®)

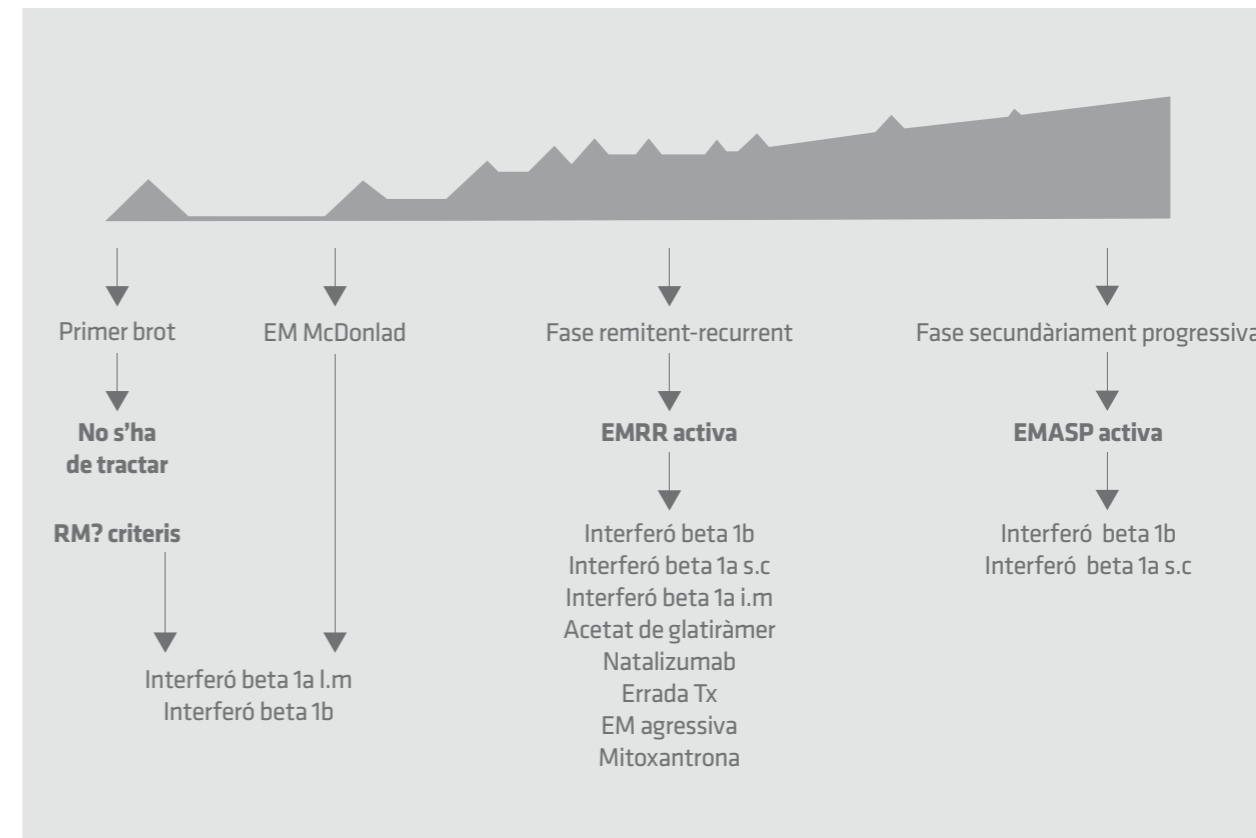
El benefici de l'**IFNbeta-1a** subcutani es va establir en l'**assaig PRISMS** amb 560 pacients assignats a tres braços d'estudi, 22 mg, 44 mg i placebo [5]. El tractament amb 22 o 44 mg es va associar a una reducció significativa de la taxa de brots comparat amb placebo. El tractament també va reduir la càrrega lesional en la RM.

Els efectes secundaris són similars a altres interferons. S'ha descrit l'aparició d'anticossos neutralitzants en el 24% dels pacients en el grup de 22 mg i en el 13% en el grup de 44 mg.

En una extensió de l'**estudi PRISMS**, els pacients originalment assignats a placebo van iniciar tractament amb una de les dues dosis de tractament actiu. Els pacients que van rebre tractament actiu durant tot el període d'estudi van tenir significativament menys discapacitat i canvis en la RM que aquells que van iniciar inicialment tractament amb placebo. Els resultats d'aquests estudis suggereixen, encara que no estableixen, que el tractament precoç en pacients amb EMRR és més beneficiós que el tractament tardà. No obstant això, aquests estudis tenen limitacions a causa de la manca de grup control, manca de cec, anàlisi retrospectiu dels resultats, i un gran nombre de pacients perduts durant el seguiment.

Figura 17

Algoritme arbitrari de tractament de les formes d'EM en brots



Benefici dels interferons a llarg termini

El benefici a llarg termini del tractament amb les diferents preparacions d'IFNbeta no està demostrat. Una metaanàlisi dels assaigs publicats entre 1993 i 2002 va concloure que l'efectivitat dels interferons sobre els brots era modesta després d'un any de tractament, i que les dades existents eren inadequades per avaluar l'eficàcia als dos anys.

Tal com s'ha discutit, els resultats dels diferents assaigs suggereixen un benefici mantingut més enllà dels dos anys. No obstant això, no es poden establir conclusions definitives, donades les limitacions dels diferents estudis que inclouen dades retrospectives, en règims oberts, no controlats i amb una important pèrdua de pacients. La pràctica d'assaigs a llarg

termini aleatoritzats i controlats seria ideal, però no són viables ni ètics.

Els estudis observacionals a llarg termini són més pràctics i es poden analitzar per mètodes estadístics que permeten minimitzar els biaixos. Aquest aspecte s'ha utilitzat en un estudi observacional no controlat a llarg termini amb 1.504 pacients amb EMRR, en el qual 1.103 van ser tractats amb diferents interferons i 401 no havien rebut tractament. Després d'una mitjana de seguiment de 5,7 anys, el grup tractat es va associar a una menor probabilitat d'empitjorar a una forma secundàriament progressiva - *hazard ratio* (HR): 0,38; IC 95%: 0,24-0,58 -, i d'arribar a una puntuació en l'EDSS de 4 (HR: 0,7; IC 95%: 0,53-0,94) i 6 (HR: 0,6; IC 95%: 0,38-0,95). Encara que aquest estudi aporta

Certs agents immunomoduladors, incloent-hi interferons, acetat de glatiràmer i natalizumab, han demostrat efectes beneficiosos en els pacients amb EM, que consisteixen en la disminució de la taxa de brots, la reducció de la progressió de la discapacitat i la reducció de l'acumulació de lesions en la RM.

dades sobre el benefici del tractament a llarg termini, és necessari poder confirmar aquestes dades, donades les seves limitacions pel que fa a les característiques dels pacients que no havien rebut tractament.

Efectes secundaris de l'IFNbeta

Els interferons tenen una sèrie d'**efectes secundaris**. Les reaccions locals són freqüents i poden produir necrosi cutània. Els *síntomes pseudogripals* són també freqüents i poden tractar-se amb *ibuprofèn*. Aquests efectes tenen tendència a disminuir al llarg del temps.

Hi ha una proporció important de pacients que desenvolupen un *trastorn hepàtic asimptomàtic associat* al tractament amb IFNbeta. Un estudi retrospectiu després de l'autorització del fàrmac va observar una alteració hepàtica en el 37% dels pacients [12]. Les alteracions hepàtiques són generalment mínimes, però poden ser moderades en el 4-7% i greus en el 1-2%. L'anàlisi de les dades dels assaigs que van utilitzar IFNbeta-1a demostrar elevacions asimptomàtiques d'alteracions hepàtiques en el 67% dels pacients. Més de la meitat de les elevacions d'alteracions hepàtiques van ocórrer en els tres primers mesos, i el 75% en els sis pri-

mers mesos. La majoria de casos es va resoldre espontàniament o ajustant la dosi d'IFNbeta. L'afectació hepàtica va ser causa d'abandonament de la medicació només en el 0,4% dels pacients.

L'*hepatotoxicitat* greu associada amb IFNbeta és rara. No obstant això, la Food and Drug Administration ha comunicat diversos casos de dany hepàtic greu, incloent-hi alguns casos de fallida hepàtica.

Altres reaccions relacionades amb l'ús d'IFNbeta que s'han descrit s'inclouen leucopènia, anèmia i trombopènia. Així mateix, l'aparició d'una *polineuropatia reversible* s'ha descrit en una sèrie de pacients tractats amb IFNbeta.

És recomanable la monitorització analítica dels pacients cada sis mesos. Així mateix, es recomana realitzar un *control tiroïdal* periòdic.

Anticossos neutralitzants

Existeix evidència que el desenvolupament d'*anticossos neutralitzants* (NABS) pot afectar l'eficàcia clínica i radiològica de l'IFNbeta. Tots els interferons són capaços de produir NABS, el que redueix la biodisponibilitat de l'interferó.

La taxa d'aparició de NABS varia segons el tipus d'IFN, la dosi, la via d'administració i la durada del tractament. En un estudi amb 455 pacients seguits durant 78 mesos, la probabilitat de romandre lliure de NABS disminuïa al llarg del temps. Globalment, es va observar un 40,9% de positivitat absoluta, un 6,8% de positivitat fluctuant i un 52,3% de negativitat absoluta. La probabilitat acumulada de ser definitivament positiu va ser del 60% per IFNbeta-1b i 1a subcutani, mentre que va ser del 20% per IFNbeta-1a intramuscular. D'aquells pacients definitivament positius, es va observar una conversió a negatius en el 33,7% dels pacients al cap de diversos anys. És molt improbable que els pacients negatius després de dos anys de tractament amb IFNbeta desenvolupin NABS.

El suposat impacte negatiu de la presència de NABS sobre brots i progressió de la malaltia ha provocat que diferents experts donin suport a la determinació de NABS als 12 i 24 mesos de tractament. No obstant això, les guies internacionals i les opinions dels experts són contradictòries sobre la utilitat de la determinació de NABS. Una revisió recent de l'Acadèmia Americana de Neurologia conclou que no hi ha suficient informació sobre la determinació de NABS en la pràctica clínica sobre quan fer la determinació, quantes determinacions realitzar o quin és el títol valorable. Les guies de la Federació Europea de Societats Neurològiques publicades el 2005 recomanen la determinació NABS als 12 i 24 mesos. A més, recomanen interrompre el tractament en aquells pacients amb títols alts mantinguts en un interval de sis mesos.

És, per tant, necessària la realització d'estudis que ajudin a interpretar el valor real dels NABS en la pràctica clínica diària.

Acetat de glatiràmer

L'**acetat de glatiràmer** és un pèptid de quatre aminoàcids amb una estructura antigènica simi-

lar a la proteïna bàsica de la mielina. El mecanisme d'acció està basat en la *interacció entre el fàrmac amb el complex major d'histocompatibilitat i el receptor de la cèl·lula T*. A més, l'acetat de glatiràmer és un *potent inductor de limfòcits TH2*, i pot expressar citocines antiinflamatòries.

Ha demostrat, en un estudi aleatoritzat i controlat amb 251 pacients amb EMRR, una reducció significativa de la taxa de brots comparat amb placebo (1,19 davant de 1,68). A més, després 140 setmanes de seguiment, un major nombre de pacients en el grup placebo va presentar un deteriorament de la seva capacitat neurològica mesurada mitjançant l'EDSS. Un altre estudi que va avaluar l'efecte de l'acetat de glatiràmer sobre la RM en 239 pacients va demostrar una reducció significativa del volum lesional en T2.

Efectes secundaris

Els **efectes secundaris** de l'acetat de glatiràmer inclouen *reaccions locals* i després de la injecció en forma de *dolor toràcic, flushing, dispnea, palpitations i ansietat*. No s'observen reaccions analítiques. El significat de la detecció d'anticossos contra aquest fàrmac és incert. L'acetat de glatiràmer està classificat com a *categoria B pel que fa a l'embaràs*, mentre que els *interferons estan classificats com a categoria C*. No obstant això, en **cas d'embaràs, es recomana la interrupció del tractament amb qualsevol d'aquests fàrmacs**.

Natalizumab

El **natalizumab** és un fàrmac efectiu per al tractament de l'EMRR i està actualment aprovat com monoteràpia en aquests pacients.

El natalizumab és un **anticòs monoclonal recombinant** dirigit contra la subunitat alfa-4 de la integrina VLA-4. Alfa-4 s'expressa en la superfície de les cèl·lules inflamatòries (limfòcits i monòcits) i té un paper important en l'adhesió

a l'endoteli vascular. El seu bloqueig impedeix la fixació a l'endoteli i, per tant, la penetració en el parènquima cerebral.

El tractament en models animals d'encefalitis lèrgica experimental produeix una reducció de la inflamació i de l'activitat de la malaltia. Un estudi preliminar de sis mesos de durada amb 213 pacients amb EM va mostrar que el tractament amb natalizumab s'associava a una menor activitat en la RM i a l'aparició de menys brots en comparació amb placebo.

S'han realitzat dos estudis controlats i aleatoritzats que demostren l'efecte beneficiós del natalizumab a l'EMRR. En l'estudi AFFIRM es va incloure a 942 pacients amb EMRR que van ser aleatoritzats en dos braços (natalizumab en 627 pacients i placebo en 315) mitjançant infusió endovenosa cada quatre setmanes. Es va observar una reducció del 68% en la taxa anual de brots després d'un any comparat amb placebo (0,26 enfront de 0,81), i una reducció significativa de la probabilitat de progressió mantinguda de la discapacitat (un 17% enfront d'un 29%). En l'estudi SENTINEL es van incloure 1.171 pacients amb EMRR que, tot i estar tractats amb IFNbeta-1a, seguien actius. Els pacients van ser aleatoritzats en dos braços: natalizumab i interferó en 589 pacients, i placebo i interferó en 582. L'estudi es va interrompre un mes abans del previst perquè dos pacients van desenvolupar una leucoencefalopatia multifocal progressiva. El braç de tractament amb natalizumab va mostrar una reducció en la taxa anual de brots del 54% en comparació amb placebo després d'un any (0,38 enfront de 0,82), i una reducció en la progressió mantinguda als dos anys (un 23 % enfront d'un 29%).

El tractament amb natalizumab en monoteràpia o en combinació es va associar a una reducció del 83% en el nombre de lesions noves en T2. S'ha associat també a una millora en la qualitat de vida comparat amb placebo.

En absència d'estudis que comparin directament l'efecte de natalizumab amb interferó o acetat de glatiràmer, no es poden establir conclusions sobre l'eficàcia relativa d'aquests fàrmacs.

Risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva

El tractament amb natalizumab s'associa a **risc de patir una leucoencefalopatia multifocal progressiva**, una rara malaltia neurològica potencialment fatal causada per la **reactivació del virus JC**.

El natalizumab va ser voluntàriament retirat del mercat el febrer de 2005 perquè dos pacients tractats amb natalizumab van patir una leucoencefalopatia multifocal progressiva, que va causar la mort d'un d'ells.

El juny de 2006 es va reintroduir el natalizumab en el mercat com a monoteràpia per tractar pacients amb EM refractaris al tractament amb els immunomoduladors convencionals.

Des de la seva reintroducció, s'han comunicat nous casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva. S'estima un **risc**, sobretot en aquelles persones que *superen els dos anys de tractament*, és una mica superior a l'inicialment establert de 1 / 1000.

Altres efectes secundaris i autoanticossos

Altres efectes associats al natalizumab han estat *fatiga, reaccions al·lèrgiques, ansietat, faringitis, congestió sinusal i edema perifèric*. S'ha d'interrompre el fàrmac si apareixen reaccions d'hipersensibilitat. El tractament amb natalizumab pot augmentar el *risc* de patir *melanoma*. S'han notificat, així mateix, *alteracions hepàtiques*, com elevacions de transaminases o bilirubina de manera precoç.

Aproximadament en el 9% dels pacients dels **estudis AFFIRM i SENTINEL** es va observar la presència d'anticossos. En els pacients amb

anticossos s'observa una menor eficàcia clínica en termes de progressió de la discapacitat, taxa de brots i lesions en RM, i una major incidència de reaccions d'infusió.

S'ha suggerit la determinació d'anticossos després de sis mesos de teràpia en aquells pacients amb activitat clínica o reaccions d'infusió persistents. Si els anticossos són positius, s'ha d'interrompre el tractament i tornar a realitzar la determinació en tres mesos.

Ús clínic

Guies recents recomanen l'ús de **natalizumab** en aquells pacients amb EMRR que presenten una fallada de tractament o bé una intolerància a la medicació convencional, així com en pacients amb EMRR d'inici agressiu [figura 18]. Aquestes guies també recomanen que no s'usi el natalizumab en combinació amb IFNbeta, a causa del risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

El natalizumab no s'hauria d'utilitzar en pacients amb alteracions en la immunitat. S'ha de realitzar un període de rentat de tres a sis mesos en pacients que han rebut azatioprina, metotrexat, micofenolat, mitoxantrona o ciclofosfamida.

Es recomana realitzar una RM cranial prèvia a l'inici de tractament amb natalizumab.

Mitoxantrona

La **mitoxantrona** és un *anàleg de l'antraciclina utilitzat com a quimioteràpia per a diferents càncers*. Un estudi inicial amb 42 pacients va revelar dades d'eficàcia. Aquests resultats van impulsar la realització d'un assaig aleatoritzat i controlat amb placebo en 194 pacients amb EMRR agressiva o EMSP. Els pacients van rebre 5 mg / m² o 12 mg / m² cada tres mesos durant dos anys. El tractament amb mitoxantrona va demostrar una reducció en la progressió de la discapacitat i dels brots en comparació

amb placebo. Al contrari que els resultats clínics, la mitoxantrona no va tenir un efecte positiu en el paràmetre primari de la RM, que consistia en la reducció d'activitat radiològica als 12 i 24 mesos.

El *risc de cardiotoxicitat* limita el seu ús, ja que la toxicitat és depenent de la dosi. Així mateix, s'ha de monitoritzar la funció hematològica pel risc de leucèmia.

La mitoxantrona està aprovada per al seu ús en EM. **La seva utilització s'ha de restringir a aquells pacients amb EM ràpidament progressiva en què han fracassat altres teràpies**. Els pacients majors de 50 anys amb important discapacitat i sense evidència d'activitat és poc probable que responguin a aquest tractament.

Tractament de les Síndromes clíniques aïllades (SCA)

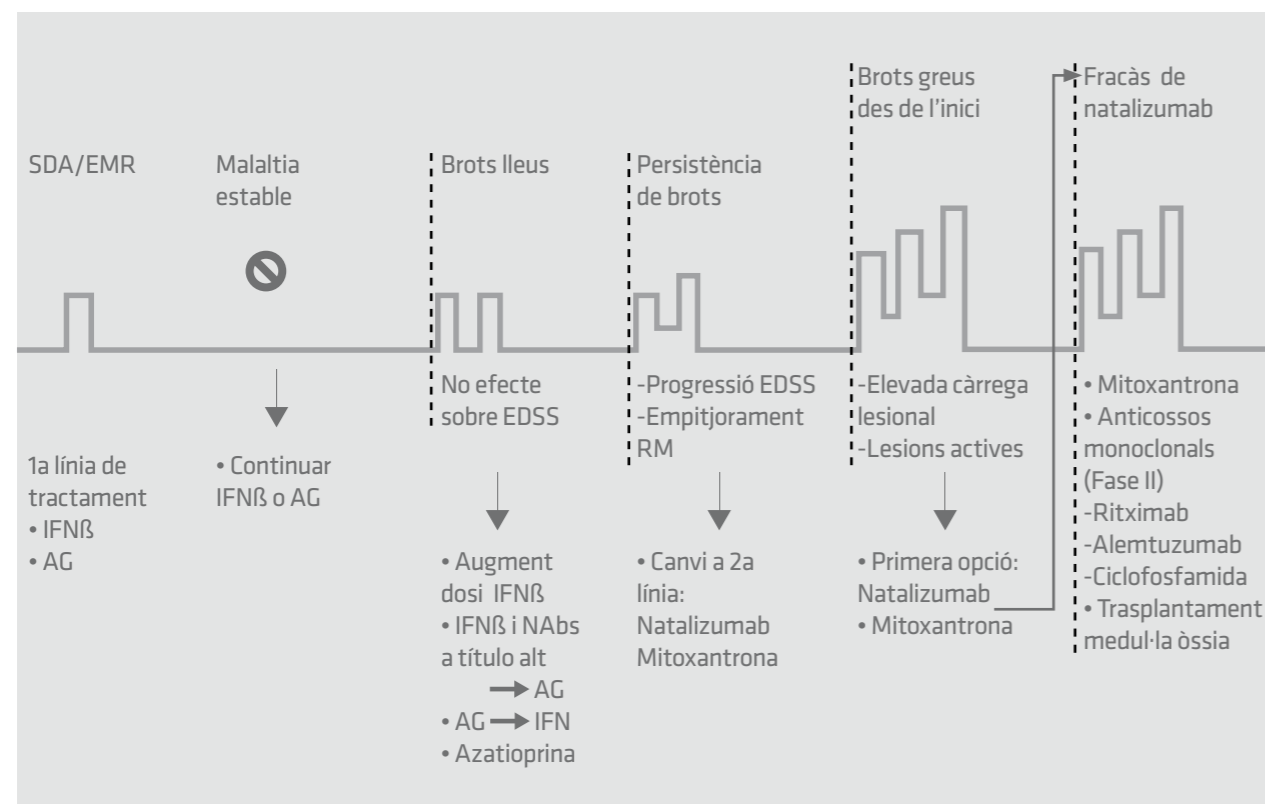
L'IFNbeta 1a i 1b, així com l'acetat de glatiràmer, han demostrat la seva eficàcia en pacients amb SCA.

L'estudi CHAMPS va avaluar en un assaig aleatoritzat i controlat amb 383 pacients amb SCA i una RM amb evidència de desmielinització la utilitat del IFNbeta 1a intramuscular. L'estudi va demostrar de manera significativa una menor probabilitat de desenvolupar una EM clínicament definida en els pacients tractats amb IFNbeta. Pel que fa referència a la RM, es va observar una reducció en el volum lesional en T2 i una menor activitat mesurada per les lesions que captaven gadolini ($p < 0,001$).

L'estudi ETOMS va avaluar la capacitat del IFNbeta 1a subcutani de retardar o prevenir un segon brot d'EM en 308 pacients amb un SCA i una RM suggestiva de desmielinització, mitjançant un assaig aleatoritzat i controlat. Es va observar

Figura 18

Algoritme arbitrari de tractament de les formes d'EM en brots



Aquest algoritme és producte d'un consens d'experts de la **Sociedad Española de Neurología**. Si bé l'azatioprina està registrada amb la indicació de tractament en EMRR hi ha una manca d'evidència per a la seva utilització com a fàrmac de primera línia.

en el grup tractat amb IFNbeta una menor incidència de conversió a EM (un 34% enfront d'un 45%). També es van observar diferències significatives en les mesures de la RM.

L'estudi BENEFIT va avaluar la capacitat del IFNbeta 1b en 468 pacients amb SCA i almenys dues lesions desmielinitzants en la RM. Després de dos anys d'estudi, es va observar un 45% de conversió a EM en el grup placebo i un 28% en el grup actiu.

L'estudi PRECISE ha avaluat recentment la capacitat d'acetat de glatiràmer per evitar la conversió a EM en 482 pacients que havien presentat un SCA. Els resultats mostren un

efecte significativament positiu en aquest aspecte.

Tractament de l'esclerosi múltiple progressiva

El tractament dirigit contra la fase progressiva de la malaltia és més difícil que el dirigit contra les formes remitent-recurrents. Les teràpies utilitzades en les formes remitent-recurrents tenen una acció fonamentalment antiinflamatòria. No obstant això, en les formes progressives de la malaltia hi ha menys inflamació i més degeneració, de manera que l'efecte d'aquests fàrmacs pot ser marginal.

L' IFNbeta 1a i 1b, així com l'acetat de glatiràmer, han demostrat la seva eficàcia en pacients amb una Síndrome Clínica Aïllada.

Tractaments farmacològics aprovats:

Interferons

En pacients amb EMSP, l'eficàcia és controvertida.

IFN beta-1b

L'IFNbeta-1b s'ha estudiat en dos grans assaigs en pacients amb EMSP. Un estudi europeu, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo amb 718 pacients amb EMSP va demostrar una reducció del 22% en els pacients amb progressió confirmada, així com en el temps fins a la progressió confirmada ($p < 0,01$). El grup placebo va presentar un increment del 8% en la càrrega lesional en T 2, comparat amb una disminució del 5% en el grup tractat. Els efectes secundaris no van ser diferents als esperats. Un estudi nord-americà no va trobar, però, un efecte positiu en el temps fins a la progressió confirmada, encara que sí va mostrar un benefici en altres aspectes, com la taxa de reducció de recaigudes o paràmetres de ressonància.

Les raons per a aquestes discrepàncies són probablement les diferències basals de les dues poblacions d'estudi. La població europea era una població en un estadi més precoç i més activa clínicament i radiològicament. Això suggereix que l'efecte beneficiós de l'interferó en aquesta població estava més en relació amb la millora del component inflamatori de la malaltia.

L'anàlisi retrospectiva dels dos estudis conjuntament demostra un efecte beneficiós per als pacients amb EMSP activa, és a dir, amb almenys un brot i un increment de l'EDSS en els dos anys previs.

IFN beta-1a

L'IFNbeta-1a s'ha estudiat en diferents assaigs aleatoritzats i controlats. Un assaig amb IFNbeta-1a subcutani (**SPECTRIMS**) va mostrar resultats similars a l'assaig nord-americà amb IFNbeta-1b. Un estudi post hoc va revelar eficàcia en aquells pacients que presentaven brots en el període de pretractament. Un assaig amb IFNbeta-1a intramuscular (**IMPACT**) va utilitzar el *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)* com a objectiu primari de l'estudi en comptes de l'EDSS. El tractament amb IFNbeta-1a va demostrar un modest benefici en el MSFC, però no en l'EDSS. Aquest tractament no està actualment aprovat per al tractament de l'EMSP.

Conclusions

Les dades d'aquests assaigs suggereixen que **els pacients amb EMSP que tenen un component inflamatori agut poden beneficiar-se d'aquesta teràpia**.

El **problema és seleccionar** aquells pacients que és més probable que responguin al tractament per patir una malaltia més aguda, al contrari que aquells pacients amb una malaltia més degenerativa i, per tant, amb una possibilitat de resposta molt pobre.

Mitoxantrona

Tal com s'ha comentat prèviament, la mitoxantrona està aprovada per a usar-se en pacients amb EMRR i EMSP. No obstant això, per la seva potencial toxicitat i el seu limitat benefici, es recomana en aquells **pacients amb malalties rà-**

pidament progressives que han fracassat amb altres tractaments.

L'evidència d'eficàcia dels diferents tractaments en l'EM ve derivada dels resultats dels assaigs clínics. A l'EMSP, però, són poques les dades d'eficàcia. A més, els assajos tenen una durada de dos o tres anys, de manera que hi ha poques dades de l'eficàcia a llarg termini. D'altra banda, els pacients en la pràctica clínica diària poden diferir d'aquells inclosos en els assaigs clínics.

Malgrat aquestes limitacions, s'han de realitzar actituds terapèutiques. El tractament ha de ser individualitzat, basant-nos en l'activitat de la malaltia (brots i / o progressió).

Les recomanacions terapèutiques difereixen entre les formes de EMSP i EMPP:

- EMSP: els assajos clínics han trobat un modest benefici en alguns tractaments per a l'EMSP (taula V).
- EMPP: no hi ha dades actualment que revelin eficàcia amb cap dels tractaments utilitzats (taula V).

5.

Recomanacions generals

Definició i nomenclatura

- L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria crònica del sistema nerviós central d'origen inflamatori, resultat d'una resposta anòmala autoimmunitària contra les proteïnes de la mielina, mediada per cèl·lules T, provocada per un o més agents externs, que en el moment actual no estan perfectament identificats, en un subjecte susceptible genèticament.
- Les formes clíniques de presentació de la malaltia són: forma Remitent-Recurrent (la més freqüent), forma Secundària Progressiva i forma Primària Progressiva (<10%). En la forma Remitent-Recidivant apareixen brots de la malaltia seguits de remissions que poden deixar o no seqüeles. Entre un 50 i 60% dels pacients que inicien una forma Remitent-Recidivant al cap dels anys desenvolupen una forma Secundària Progressiva amb un empitjorament gradual de la seva discapacitat amb o sense brots intercurrents. Finalment a la forma Primària Progressiva es desenvolupa una discapacitat progressiva des de l'inici de la malaltia sense recaigudes ni remissions.
- Els símptomes clínics més habituals són els sensitius (40%) i visuals (35%), seguits dels motors (20%), dels de tronc cerebral (16%), cerebel·losos (15%) i vesicals (4%).
- La malaltia debuta clínicament habitualment entre els 20 i 40 anys, tot i que els estudis radiològics demostren, en la majoria dels casos, que la malaltia ja s'ha iniciat prèviament de forma subclínica.

- S'han identificat com a variables clíniques predictorres d'endarreriment de l'inici d'una discapacitat irreversible: sexe femení, menor edat d'inici, curs en brots (RR), absència de seqüelles després del primer brot, clínica de debut en forma de neuritis òptica, absència d'afectació de la via piramidal, menor nombre de brots en els primers anys de malaltia i un major interval entre el primer i el segon brot.
- L'escala que més s'utilitza per avaluar la discapacitat física dels pacients afectats d'esclerosi múltiple és l'Escala de Discapacitat de Kurtzke (EDSS) que va des del 0 fins el 10. Una altra escala que cada vegada s'utilitza més i que té en compte aspectes més globals de discapacitat és la MSFC. (MultipleSclerosisFunctionalComposite)
- La nostra zona es considera de risc mitjà per esclerosi múltiple, amb una prevalença mitjana de 60 casos / 100.000 habitants. Estudis epidemiològics recents suggereixen que la incidència i prevalença de la malaltia està augmentant arreu del món.
- Una síndrome clínicament aïllada (CIS) es defineix com un dèficit neurològic de presentació aguda-subaguda en un adult jove que afecta una única localització del sistema nerviós central com poden ser neuritis òptica, mielitis o síndrome de tronc, sense evidència clínica d'altres lesions a l'espai o al temps. El risc de desenvolupar esclerosi múltiple dependrà de la demostració de *lesions clínicament silents* mitjançant RM, estudi de líquid cefaloraquídi o potencials evocats.

- Els criteris diagnòstics d'esclerosi múltiple que s'utilitzen actualment són els criteris de McDonald revisats (veure. taula dels Criteris Diagnòstics de McDonald) en els quals, mitjançant la presentació clínica i exploracions complementàries com la RMN cranial i medul·lar i estudi de LCR, cal demostrar disseminació en espai i disseminació en temps de la malaltia.

Mètodes diagnòstics

Estudi de líquid cefaloraquídi (LCR)

- L'estudi del LCR és un mètode que ens proporciona informació directe del que passa al sistema nerviós central a causa de l'íntim contacte amb aquest.
- En esclerosi múltiple, un estudi de LCR es considera positiu quan:
 - Es demostra un increment de la síntesi intratecal de IgG (índex de Link i Tibbling > 0.7) o
 - Es demostra la presència de bandes oligoclonals (BOC) de IgG (presència de 2 o més bandes de IgG en el LCR no presents al sèrum)
- Es considera que la presència de BOC d'IgG és un factor de risc independent de la RMN.
- En els darrers anys hi ha cada vegada més evidència que els pacients amb presència de BOC-IgM desenvolupen la malaltia més ràpidament i de forma més agressiva que els que no les tenen.

Les formes clíniques de presentació de la malaltia són: forma Remitent-Recurrent (la més freqüent), forma Secundària Progressiva i forma Primària Progressiva (<10%).

Potencials evocats

- Els potencials evocats (PE) mesuren la velocitat de conducció de diferents vies nervioses després de l'aplicació d'un estímul sensorial.
- Els PEV són els únics potencials evocats que poden ser de més utilitat en el diagnòstic d'esclerosi múltiple. Les troballes detectades en els PEV (latència retardada amb morfologia preservada) poden demostrar la presència d'una segona lesió asimptomàtica davant d'un CIS. Els PEV poden ser d'utilitat fonamentalment en els pacients amb escasses anomalies en la RM, pacients que no compleixen suficients criteris radiològics per EM, pacients amb forma primària progressiva d'EM o pacients amb lesions inespecífiques a la RM.

Tomografia de coherència òptica (OCT)

- L'OCT és una tècnica no invasiva que permet obtenir imatges anatòmiques tridimensionals d'alta resolució de la retina. S'ha començat a usar en els darrers anys en estudis diagnòstics i de seguiment de l'EM, i indiquen que podria ser biomarcador estructural vàlid i reproduïble per avaluar la pèrdua axonal en la malaltia. No obstant això, en el moment actual és una tècnica que s'utilitza bàsicament en investigació i que encara no s'ha validat totalment la seva utilitat en l'EM.

Ressonància Magnètica (RM)

- La ressonància magnètica és la tècnica més sensible en la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'esclerosi múltiple, ja que les detecta en més del 97% de pacients amb EM clínicament definida.
- Com a conseqüència d'aquesta alta sensibilitat, la RM s'ha convertit en una tècnica essencial, no només en el diagnòstic de l'EM sinó també com a marcador pronòstic en la

fase inicial de la malaltia, tant pel que fa a la predicció de recurrències clíniques, com a la gravetat de la discapacitat futura, a més de contribuir tant a la millor comprensió de la seva història natural com en l'avaluació de l'eficàcia de nous tractaments.

- La RM forma part dels criteris diagnòstics d'esclerosi múltiple per la seva capacitat de demostrar disseminació en espai i disseminació en temps de lesions desmielinitzants.
- Per avaluar si les lesions trobades a la RM són característiques d'esclerosi múltiple o no, cal valorar-ne la forma, mida i localització. Les lesions desmielinitzants característiques d'EM es localitzen habitualment a nivell periventricular, cos callós, substància blanca juxtacortical, parènquima infratentorial i medul·la espinal.
- Les seqüències de RMN més utilitzades en EM són les:
 - Seqüències potenciades en T2 o FLAIR; d'alta sensibilitat per detectar lesions però baixa especificitat.
 - Seqüència potenciades en T1; que permeten identificar les lesions cròniques que més s'associen a destrucció tissular i que es correlacionen més amb les formes progressives i la discapacitat funcional progressiva.
 - Seqüències potenciades en T1 amb gadolini; que permeten identificar de forma selectiva les lesions agudes i actives amb activitat inflamatòria. El tipus de captació de les lesions (nodular, anell complet o anell incomplet) també és un paràmetre que cal tenir en compte en l'avaluació de les lesions i en el seu diagnòstic diferencial amb altres malalties.
 - Seqüències DIR; de nova incorporació en l'estudi de RM de l'EM i que ofereixen més alta sensibilitat a nivell juxtacortical i infratentorial.
- Els pacients amb EM que desenvolupen progressió de la malaltia i incrementen discapacitat, desenvolupen, alhora, atròfia cerebral que es pot avaluar mitjançant dife-

rents tècniques de RM. Aquesta avaluació també s'utilitza com a mesura dels efectes dels fàrmacs immunomoduladors utilitzats actualment en la malaltia o en assajos clínics.

- La presència de lesions a la medul·la espinal en pacients amb EM clínicament definida és d'aproximadament el 90%. La RM detecta lesions subclíniques a la medul·la espinal en el 30-40% dels pacients en fases inicials de la malaltia. En formes progressives les lesions medul·lars es detecten pràcticament en la totalitat dels pacients. En les formes primàries progressives, les lesions medul·lars solen ser molt extenses en comparació amb les que afecten el parènquima cerebral.
- En aproximadament el 50% dels pocs pacients amb EM clínicament definida que presenten un examen de RM cerebral normal, s'identifiquen lesions medul·lars compatibles amb plaques desmielinitzants, de manera que un estudi medul·lar complet està indicat en pacients amb EM clínicament definida quan la RM cerebral sigui normal o amb lesions poc específiques.
- La detecció amb RM de lesions incidentals a la medul·la espinal en subjectes sans és un fet infreqüent, al contrari del que passa al parènquima encefàlic. Per aquesta raó, la pràctica d'una RM medul·lar està especialment indicada en el diagnòstic inicial de pacients amb formes d'inici tardà, com són les primàries progressives, on pot ser difícil diferenciar plaques desmielinitzants de lesions incidentals o isquèmiques.
- Les lesions a la medul·la espinal es localitzen predominantment a nivell de la medul·la cervical o dorsal superior i es localitzen preferentment a nivell perifèric i als cordons posteriors.
- L'atròfia medul·lar és una troballa relativament freqüent en les formes progressives de la malaltia.
- En els darrers anys s'està realitzant un gran esforç en el desenvolupament i l'aplicació clínica de noves tècniques de RM que per-

metin detectar de forma específica i reproduïble lesions macroscòpiques o microscòpiques que permetin correlacionar millor el substrat patològic amb el grau de discapacitat clínica permanent, com són la desmielinització greu i la destrucció axonal. Entre aquestes tècniques, cal destacar l'espectroscòpia de protó, la transferència de magnetització, la difusió i la RM funcional. Aquestes tècniques encara només avui en dia s'utilitzen en investigació i s'estan realitzant estudis per permetre la seva validació a la pràctica clínica diària i esforços per poder comparar resultats obtinguts amb diferents aparells de RMN.

Tractament del brot

- Un brot de la malaltia es defineix com un dèficit neurològic (de nova aparició o empitjorament clar de símptoma previ) amb una durada mínima de 24 hores, en absència de febre o infecció intercurrent. És necessari un interval d'almenys trenta dies entre l'inici del primer brot i l'inici del següent.
- La intensitat del brot es classifica en lleu, moderada o greu, segons el grau de discapacitat que provoca.
- Els objectius del tractament del brot són: accelerar la recuperació del dèficit neurològic, disminuir la seva gravetat i reduir la persistència potencial dels dèficits neurològics.
- Els brots lleus poden no tractar-se. Si es tracten es pot fer amb esteroides via oral amb pauta descendent.
- Els brots moderats o greus es tracten amb metilprednisolona a dosis d'1g al dia durant 3 o 5 dies. Estudis recents demostren que aquests bolus administrats per via oral són igual d'eficaços.
- Els brots greus que no responen a tractament amb esteroides a dosis altes i repetides poden millorar amb plasmafèresi.

Tractament simptomàtic

- La simptomatologia dels pacients amb EM és molt variada i pot requerir, en ocasions, de tractament simptomàtic.
- El dolor neuropàtic (neuràlgia del trigemin i Lhermitte) es pot tractar amb carbamacepina, gabapentina o pregabalina.
- Recentment s'ha començat a utilitzar la fampridina-SR per millorar la capacitat de deambulació dels pacients
- La fatiga primària, molt freqüent en l'EM, pot millorar amb amantadina o modafinil.
- L'espasticitat, molt freqüent en fases progressives de la malaltia i amb molta variabilitat en l'expressió clínica, es pot tractar amb fisioteràpia, baclofèn oral o intratecal, tizanidina, clonazepam, tetrahidrocannabinol o toxina botulínica.
- Existeixen diferents fàrmacs i tractaments rehabilitadors per millorar la disfunció urinària, la disfunció intestinal, el tremolor i els problemes cognitius.

Tractament immunomodulador

- Els fàrmacs immunomoduladors, com els interferons, acetat de glatiràmer i natalizumab, i alguns fàrmacs immunosupressors, com la mitoxantrona, han demostrat diversos efectes beneficiosos en els pacients amb EM, que consisteixen en la disminució de la taxa de brots, la reducció de la progressió de la discapacitat i la reducció d'acumulació de lesions en la RM.
- Els fàrmacs autoritzats per al tractament de l'EM tenen posologia, via i forma d'administració diferents.
- Els interferons i acetat de glatiràmer es consideren fàrmacs de primera línia en el tractament de l'EMRR. El natalizumab i la mitoxantrona són tractaments de segona línia.

- Els interferons poden tenir com a efectes secundaris: síndrome pseudogripal, hepatotoxicitat, desenvolupament d'anticossos neutralitzants, pancitopènia i trastorn tiroïdal. Aquests dos darrers en molt pocs casos.
- L'acetat de glatiràmer pot tenir com a efectes secundaris: reaccions locals i síndrome postpuncional amb dolor toràcic, *flushing* i dispnea.
- El natalizumab pot tenir com a efectes secundaris: quadres d'hipersensibilitat, fatiga i leucoencefalopatia multifocal progressiva. Aquesta darrera complicació és greu, però afortunadament el seu risc d'aparició és baix. No obstant això, cal una monitorització estricta.
- La mitoxantrona pot tenir com a efectes secundaris: cardiotoxicitat i leucèmies. Per aquest motiu cal una monitorització estricta i una limitació de la dosi que s'ha d'administrar.
- Els tractaments indicats en la **Sd. Clínicament aïllada** són els interferons β 1a intramuscular, interferó β 1b, i l'acetat de glatiràmer. La finalitat del tractament del SCA és prevenir la conversió a EM i amb això evitar l'acumulació de discapacitat. El primer episodi desmielinitzant podria ser tractat en els casos amb elevat risc de conversió a EM segons les troballes radiològiques.
- En l'EMRR es recomana indicar el tractament de forma precoç. Els tractaments indicats en l'EMRR són els interferons β 1a subcutani i intramuscular, interferó β 1b i l'acetat de glatiràmer. Així mateix, l'ús de natalizumab està autoritzat com a fàrmac de primera elecció en casos d'evolució ràpida i agressiva. Com a tractament de segona línia de l'EMRR estan indicats natalizumab i mitoxantrona.
- L'EMSP és susceptible de tractament si presenta brots. Els tractaments indicats són els interferons β 1a subcutani i intramuscular i interferó β 1b. Com a tractament de segona línia de l'EMSP amb brots està aprovat l'ús de mitoxantrona.

- En el moment actual, no hi ha evidència d'eficàcia de cap tractament per a l'EMPP.
- El benefici a llarg termini dels diferents tractament per a l'EM no està plenament demostrat.

Bibliografia

BAKSHI R, MINAGAR A, JAISANI Z, WOLINSKY JS. *Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics*. NeuroRx. 2005; 2:277-303.

BERTOLOTTO A, GILLI F, SALA A, et al. *Persistent neutralizing antibodies abolish the interferon beta bioavailability in MS patients*. Neurology 2003; 60: 634.

BOSCA I, MAGRANER MJ, CORET F, ALVAREZ-CERMEÑO JC, SIMÓ-CASTELLÓ M, VILLAR LM, et al. *The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands*. J. Neuroimmunol. 2010 Sep 14;226(1-2): 143-146.

Dictionary of Multiple Sclerosis. First Edition. LANCE D BLUMHARDT. MARTIN DUNITZ, Inc. United Kingdom, 2004.

European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis*. Lancet 1998; 352: 1491.

GARCIA-MERINO A, FERNANDEZ O, MONTALBAN X, DE ANDRÉS C, ARBIZU T. *Documento de consenso de la sociedad española de neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosi múltiple: escalado terapéutico*. Neurología 2010; 25: 378-390.

GOODIN DS, ARNASON BG, COYLE PK, FROHMAN EM. *The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2003; 61: 1332.

GRONSETH GS, ASHMAN EJ. *Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2000 May 9;54(9):1720-1725.

HANDBOOK OF MULTIPLE SCLEROSIS: THIRD EDITION. STUART D. COOK. MARCEL DEKKER, Inc. New York.Basel, 2001.

LUBLIN FD, REINGOLD SC. *Sclerosis*. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in MS. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey*. Neurology 1996; 46: 907.

MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, GOODKIN D, HARTUNG HP, LUBLIN FD, MCFARLAND HF, PATY DW, POLMAN CH, REINGOLD SC, SANDBERG-WOLLHEIM M, SIBLEY W, THOMPSON A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol 2001; 50 (1): 121-7.

MILLER DH, WEISHENKER BG, FILIPPI M, BANWELL BL, COHEN JA, FREEDMAN MS, et al. *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. MultScl 2008; 14: 1157-74.

MONTALBAN X, TINTORÉ M, SWANTON J, BARKHOF F, FAZEKAS F, FILIPPI M, FREDERIKSEN J, KAPPOS L, PALACE J, POLMAN C, ROVARIS M, DE STEFANO N, THOMPSON A, YOUSRY T, ROVIRA A,

MILLER DH. *MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes*. Neurology 2010; 74(5):427-34.

OTERO S, BATLLE J, BONAVENTURA I, BRIEVA LL, BUFILL E, CANO A, et al, en representació del Grupo de Trabajo del Registro de Esclerosi Múltiple de Catalunya. *Situación epidemiológica actual de la esclerosi múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Catalunya*. Rev Neurol 2010;50:623-33.

POLMAN CH, REINGOLD SC, EDAN G, FILIPPI M, HARTUNG HP, KAPPOS L, LUBLIN FD, METZ LM, MCFARLAND HF, O'CONNOR PW, SANDBERG-WOLLHEIM M, THOMPSON AJ, WEISHENKER BJ, WOLINSKY JS. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol 2005; 58 (6): 840-6.

RANSOHOFF RM. *Natalizumab for multiple sclerosis*. N Engl J Med 2007; 356: 2622.

ROVIRA A. *Tissue-specific MR imaging in multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:1277-1278

SERGOTT R, FROHMAN E, GLANZMAN R, AL-SABAGH A. *The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus*. J.Neurol. Sci. 2007 Dec 15;263(1-2):3-14.

SORENSEN PS, DEISENHAMMER F, DUDA P, et al. *Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis*. Eur J Neurol 2005; 12: 817.

VILLAR LM, SÁDABA MC, ROLDÁN E, MASJUAN J, GONZÁLEZ-PORQUÉ P, VILLARRUBIA N, et al. *Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS*. J. Clin. Invest. 2005 Jan;115(1):187-194

