

Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple

Juan Antonio García Merino. Jefe Sección de Cardiología. Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

M^a Rosario Blasco Quílez. Facultativo especialista. Unidad de Neuroinmunología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

RESUMEN

El tratamiento de la esclerosis múltiple ha experimentado un cambio acusado en los últimos años a partir de la introducción de los inmunomoduladores a mediados de los años 90. En la actualidad son varios los medicamentos aprobados para esta enfermedad y hay otros fármacos en fases avanzadas de desarrollo. En este artículo se revisa el tratamiento de las recaídas, el del curso de la enfermedad y el de sus síntomas. Se hace mención especial de las características, efectos e indicaciones de los fármacos aprobados para controlar el curso de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis múltiple. Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT:

Multiple sclerosis therapy has deeply changed since the introduction of immunomodulators in the mid nineties. There are several drugs currently approved and some other medications are in an advance stage of development. In this article, the available therapy for relapses, course of the disease and symptoms is reviewed. Particular attention is paid to features, effects and indications of the drugs approved to control the course of the disease.

KEY WORDS: Multiple sclerosis. Pharmacologic treatment.

Inf Ter Sist Nac Salud 2007; 31: 111-117

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas en las que más se ha avanzado en los últimos años. Los avances se han producido en todas las facetas de la enfermedad y muy notablemente en su terapéutica. Desde la introducción del primer interferón beta en la primera mitad de los '90, la lista de medicamentos aprobados para controlar el curso de la enfermedad ha seguido aumentando y en el momento actual una serie numerosa de nuevos fármacos se encuentra en fases avanzadas de desarrollo. No sólo hay más medicamentos con los que tratar la enfermedad sino que los criterios sobre a quién tratar, cuándo hacerlo y de qué modo han evolucionado notablemente. Por otra parte, la mayoría de estos medicamentos son productos de muy elevado coste, que requieren autorización especial por parte de las autoridades sanitarias. Todo ello ha complicado y tecnificado la terapéutica de la EM.

El tratamiento integral de esta enfermedad no se limita al uso de medicamentos específicos, sino que a menudo requiere la ayuda y cooperación de profesio-

nales como rehabilitadores, psicólogos, urólogos y otros especialistas debido a la diversidad de la repercusión de la EM a lo largo de la vida de cada paciente. En este trabajo revisaremos solamente los aspectos más destacados del tratamiento farmacológico de la EM.

Clásicamente se distinguen dos formas principales de comienzo de la EM: la forma que cursa con brotes episódicos de disfunción neurológica, o *forma recidivante-remitente* (EMRR), la cual comprende un 80-85% de pacientes y la forma que se manifiesta como un deterioro progresivo sin exacerbaciones ni remisiones, llamada *forma primariamente progresiva* (EMPP) que afecta al resto de pacientes. Una tercera variedad es la *secundariamente progresiva* (EMSP) que es una forma evolutiva tardía, generalmente tras 10-15 años del comienzo de la forma EMRR que se caracteriza por un deterioro creciente de la función neurológica con o sin brotes sobreañadidos. Existen otras variedades menos frecuentes, como la progresiva recidivante que se refiere a pacientes que desde un curso inicial progresivo pueden experimentar recaídas.

En la actualidad distinguimos tres tipos principales de tratamiento:

1. Tratamiento de las exacerbaciones o brotes.
2. Tratamiento del curso de la enfermedad.
3. Tratamiento de los síntomas.

1. Tratamiento de las exacerbaciones

Los brotes son, por definición, episodios de disfunción neurológica aguda que duran al menos 24 horas, si bien suelen instaurarse a lo largo de días, para estabilizarse y remitir en semanas. La práctica habitual es tratar a los pacientes con una afectación significativa de su función neurológica; no hay acuerdo sobre este punto pero es habitual tratar los brotes con sintomatología motora, propioceptiva o visual. El fármaco más utilizado es la *6-metilprednisolona* a dosis de 1 gramo diario durante 3 a 5 días, a menudo seguidos de descenso oral durante 7-10 días o más. La administración ideal de este tratamiento se realiza en el hospital de día donde el paciente puede ser controlado satisfactoriamente; la hospitalización suele reservarse para situaciones especiales como brotes graves, HTA descompensada, o existencia de psicosis. La hormona adrenocorticotropa (ACTH) fue el primer tratamiento con eficacia demostrada, pero ha caído en desuso hace mucho tiempo. Hay estudios que indican que la 6-metilprednisolona administrada por vía oral a las mismas dosis puede ser igualmente eficaz.

El *tratamiento esteroideo* sirve para reducir la duración e intensidad de los brotes cuando se usa al inicio del brote; no está demostrado que prevenga las secuelas. En general suele ser bien tolerado; es común observar nerviosismo, insomnio, sabor metálico durante la infusión y enrojecimiento facial y puede producirse retención de fluidos y descompensación de hipertensión arterial, siendo poco frecuentes la inducción de psicosis aguda, las arritmias o la anafilaxia. Se recomienda la utilización de protectores gástricos y si es preciso la utilización de inductores del sueño.

También se ha señalado la utilidad de la plasmaféresis como tratamiento de brotes graves, tratamiento que ha de ser considerado en pacientes sin respuesta a los esteroides a altas dosis.

2. Tratamiento del curso de la enfermedad

Desde 1993 varias publicaciones han demostrado que determinados tratamientos son capaces de modificar favorablemente de manera clara y reproducible el curso de la EM (tabla I). Es importante señalar aquí que los medicamentos disponibles sólo han sido útiles en formas RR o SP con brotes, no así en las PP o SP sin

recaídas. En 2007 los medicamentos aprobados en España para tratar el curso de la EM son tres interferones beta (IFNB), el acetato de glatirámico (AG), la azatioprina, la mitoxantrona y el natalizumab.

2.a. Tratamiento de la EM forma recidivante-remitente (EMRR)

• Interferón beta (IFN-B)

El primero de los interferones beta aprobados para tratar esta forma de EM fue el interferón beta-1b (Betaferón®), proteína recombinante no glicosilada producida en *E. Coli*, que reproduce la secuencia del IFN beta natural con la excepción de una sustitución en un aminoácido; la pauta actual consiste en la administración de 250 mcg por vía subcutánea cada 2 días. El estudio que condujo a la aprobación de este producto para la EMRR data de 1993.

El siguiente interferón fue el beta-1a vía intramuscular (Avonex®), proteína recombinante, glicosilada, con secuencia idéntica al IFN-B natural. La dosis son 30 mcg administrados por vía intramuscular 1 vez por semana. El estudio sobre el que se basó la aprobación de este producto se publicó en 1996.

El interferón beta-1a vía subcutánea (Rebif®) ha sido el último de los IFNs introducido en la terapéutica de la EM. Es un IFN-B recombinante, glicosilado y de secuencia idéntica al natural. De él se utilizan 2 dosis: 22 ó 44 mcg por vía subcutánea tres veces por semana. El ensayo fundamental de este producto se publicó dos años después que el de Avonex®, cuyos resultados han dado lugar a la aprobación de Rebif® para la forma RR tanto en su dosis de 44 como de 22 mcg para pacientes con características similares a los de los dos IFN anteriores.

Indicaciones generales de los IFN-Bs en la EMRR.

Hoy se acepta que el paciente a tratar ha de tener más de 16 años, una EMRR activa caracterizada por al menos 2 brotes en los 3 años precedentes, una EDSS igual o inferior a 5,5 (capaz de caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda) y no debe presentar ninguna de las contraindicaciones como embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave, alergia a la albúmina humana, y depresión con ideación suicida. Se considera que el tratamiento no es eficaz cuando no se ha conseguido la esperable reducción en torno al 30% en la tasa de brotes o cuando se ha asistido a un incremento progresivo en la puntuación de EDSS según se especifica en los protocolos de uso de los interferones.

Mecanismos de acción del interferón beta.

El interferón beta es una citocina con efectos pleotrópicos complejos. Hasta el momento ha habido investigaciones muy numerosas sobre el particular que han revelado una

Tabla I
Tratamiento del curso de la esclerosis múltiple

→ 2.a. EMRR

Indicaciones generales

- Diagnóstico seguro de EMRR
- Edad igual o superior a 16 años
- 2 ó más brotes en los últimos 3 años
- Posibilidad de caminar al menos 100 metros sin apoyo ni detención
- Carecer de contraindicaciones (embarazo, lactancia, enfermedad sistémica grave)

Medicamentos aprobados en España¹

- IFNB-1b: 250 mcg sc a días alternos
- IFNB-1a: 30 mcg im semanales
- IFNB-1a: 44 ó 22 mcg sc 3 veces por semana
- Acetato de glatirámero: 20 mg sc diarios
- Azatioprina: 50 a 150 mg diarios vo

En caso de fracaso de la medicación inmunomoduladora convencional y persistencia de actividad inflamatoria:

- Mitoxantrona²: 12 mg/m² iv cada 3 meses sin exceder un máximo total acumulado de 240 mg
- Natalizumab³: 300 mg iv cada 4 semanas

→ 2.b. EMSP

Si hay brotes sobreañadidos:

IFNB-1b o IFNB-1a sc como en la forma RR

Si no hay brotes:

No hay tratamiento específico

→ 2.c. EMPP

No existe tratamiento específico

→ 2.d. Episodio desmielinizante aislado

IFNB-1a im

IFN-1b

sc: vía subcutánea im: vía intramuscular vo: vía oral iv: vía intravenosa

1. Cualquiera de estos 5 fármacos están aprobados para el tratamiento inicial de la EMRR. En caso de intolerancia o de falta de respuesta frente a un medicamento es habitual sustituir un fármaco por otro o en el caso de los IFNBs incrementar la dosis o la frecuencia

2. Requiere vigilancia especial de toxicidad cardíaca, y vigilancia hematológica. Efectos sobre fertilidad. Uso limitado en el tiempo

3. No puede asociarse a fármacos modificadores de la inmunidad. Asegurar que no exista inmunosupresión previa. Vigilancia de riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

gran diversidad en su espectro de acción, como han puesto de manifiesto, entre otros, estudios de expresión génica con micro-arrays. Si bien el capítulo no está ni mucho menos cerrado, puede decirse que actúa a diversos niveles de la respuesta inmunológica que incluyen la activación de células T, el balance de citocinas pro y antiinflamatorias y los mecanismos de migración de células de sangre periférica a través de la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central (SNC). Clínicamente esto se traduce en una reducción de la tasa de brotes en torno a 1/3 y en una reducción más importante del número de lesiones nuevas en la resonancia magnética (RM) del SNC.

Efectos secundarios de los IFNBs.

- El síndrome pseudogripal que consiste en elevación térmica, mialgias, escalofríos, malestar general, etc.,

suele ocurrir tras cada inyección, dura horas y tiende a remitir con el paso de las semanas. Es útil en su prevención el paracetamol o el ibuprofeno, administrados en el momento de la inyección o poco después, e incluso dosis bajas de esteroides.

- Con los preparados subcutáneos son comunes las reacciones locales de enrojecimiento local persistente y raramente la necrosis cutánea.
- Algunos pacientes presentan elevación de enzimas hepáticas que no suele alcanzar grados importantes de toxicidad, pero que obliga a la suspensión del fármaco en algunos casos.
- No es raro observar cierto grado de leucopenia que puede ser dependiente de la dosis.
- Las alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo, son muy poco comunes.

- Se ha discutido el papel que puede tener la depresión de cara a iniciar tratamiento, pero si existe depresión grave con ideación suicida se desaconseja este tratamiento.

Anticuerpos neutralizantes e IFNBs.

Estos anticuerpos pueden producirse tras el uso prolongado de cualquiera de los IFN-Bs. La incidencia varía según el medicamento y es menor con Avonex® que con Rebif® y menor con éste que con Betaferón®. Se ha discutido mucho sobre el significado de los anticuerpos neutralizantes ya que en ocasiones se negativizan después de estar presentes cierto tiempo; sin embargo, su positividad persistente a títulos altos se asocia claramente a respuesta terapéutica inadecuada. Su determinación puede ayudar a explicar la falta de eficacia de los IFNBs en algunos casos.

Estudios comparativos entre IFNBs.- papel de la dosis y/o de la frecuencia de administración.

Se han publicado dos estudios en los que se ha analizado directamente la eficacia de un IFNB frente a otro. A la luz de sus resultados, parece que la dosis y/o la frecuencia de administración del IFNB pueden condicionar la eficacia terapéutica de los IFNBs.

• **Acetato de glatirámero (Copaxone®)**

Se trata de una sustancia compuesta por la mezcla aleatoria de 4 aminoácidos, previamente conocida con el nombre de copolímero 1, de la que se emplean 20 mg en administración subcutánea diaria. El acetato de glatirámico es un fármaco útil para la reducción de brotes, dentro del rango observado con los IFNBs. Los estudios clínicos y de neuroimagen muestran que su eficacia tarda más tiempo en materializarse respecto a los IFNBs y que sus mecanismos de acción sobre las lesiones de EM son de naturaleza diferente; sus indicaciones son similares en EMRR.

Respecto a los *efectos secundarios*, no induce síndrome pseudogripal; tampoco produce disfunción tiroidea ni toxicidad hepática. No son raras las lesiones cutáneas en forma de induración y eritema transitorios. Hay que advertir a los enfermos de la posible aparición de una reacción sistémica poco duradera que ocurre de manera impredecible en un 15% de pacientes y consiste en enrojecimiento, tirantez torácica, disnea, palpitaciones y que remite espontáneamente.

• **Azatioprina (Imurel®)**

Es un inmunosupresor que se introdujo en la terapéutica de la EM hace más de treinta años. De los estudios realizados con este fármaco, se desprende su eficacia en la reducción de los brotes, reducción apreciable ya en el primer año de tratamiento. La azatioprina en monoterapia puede ser una alternativa a los interferones en las

formas de EM con brotes, sobre todo por su comodidad de uso y buena tolerancia general. Está aprobada en España para el tratamiento de la forma EMRR.

Hay que tener presente que la evidencia de eficacia es inferior a la de los IFNBs, en parte quizá por cuestiones metodológicas ya que la mayoría de los estudios se hicieron en una época anterior a la RM y cuentan con diseños que hoy se consideran anticuados, que tarda varios meses en tener efecto y que es un producto tóxico con un riesgo oncogénico, aunque escaso, a tener en cuenta a partir de los 10 años de uso.

• **Mitoxantrona (Novantrone®)**

Este inmunosupresor se ha aprobado en España para formas RR muy agresivas o formas SP con brotes que no hayan respondido al tratamiento inmunomodulador convencional y que presenten evidencia de inflamación activa, tanto clínicamente como en RM. La dosis recomendada es la de 12 mg/m² cada 3 meses hasta alcanzar un máximo acumulado de 140 mg/m², lo que limita su uso a menos de 3 años.

La mitoxantrona es un inmunosupresor muy potente y requiere vigilancia de cifras leucocitarias y experiencia con el uso de inmunosupresores y sus complicaciones.

Entre los *efectos secundarios* más importantes se cuentan: su potencial cardiotóxico, habitualmente relacionado con dosis mayores de 140 mg/m², y que obliga a valorar cuidadosamente la función cardíaca mediante la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes, a lo largo del tratamiento e incluso tiempo después; la aparición de leucemia aguda relacionada con el tratamiento, que en alguna serie ha llegado a ser hasta de 0,4% de los pacientes tratados; y sus efectos sobre la fertilidad tanto femenina como masculina.

• **Natalizumab (Tysabri®)**

Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la integrina alfa-4-beta-1, molécula de adhesión que se expresa en la superficie linfocitaria y se une a la molécula VCAM-1 de la pared endotelial en un proceso necesario para la migración de los linfocitos de la sangre periférica hacia el sistema nervioso. Menos de dos años después de su aprobación por la FDA, natalizumab fue retirado por la aparición de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, 2 en pacientes con EM tratados simultáneamente con IFN beta-1a y uno en un paciente con enfermedad de Crohn tratado tiempo atrás con azatioprina. Tras un estudio exhaustivo de todos los datos disponibles sobre pacientes expuestos a natalizumab y valorados los riesgos de su administración, la EMEA aprobó recientemente este tratamiento para pacientes con formas RR en quienes haya fracasado la administración de interferón, o sean intolerantes al mismo, o presenten formas de EMRR agresivas de rápida evolución. Su uso está *contraindicado en aso-*

IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 31, Nº 4/2007

ciación con otros fármacos, debe descartarse la posibilidad de inmunosupresión preexistente y cumplir con un programa de vigilancia preestablecido.

2.b. Tratamiento de la EM secundariamente progresiva (EMSP)

Los medicamentos aprobados actualmente para esta forma de EM cuando coexisten brotes son los IFNBs beta-1b (Betaferón®) y 1a (Rebif®) y la mitoxantrona. Cuando no hay evidencia de recaídas no existe tratamiento disponible. A estas conclusiones se llegó tras la realización de varios estudios, entre ellos dos con Betaferón® y uno con Rebif®, que no demostraron beneficio convincente cuando los enfermos con EMSP solo presentaban progresión pura sin brotes.

2.c. Tratamiento de la EM primariamente progresiva (EMPP)

En la actualidad no disponemos de medicamentos que sean capaces de modificar de manera reproducible y significativa el curso de esta forma de enfermedad, para la que se aplican, como en la forma SP sin brotes, medidas sintomáticas y de rehabilitación.

2.d. Tratamiento tras el primer episodio desmielinizante

El episodio desmielinizante único o aislado ha sido objeto de particular interés por la posibilidad de retrasar la aparición de una posterior recaída (esto es, la conversión a EM clínicamente definida según criterios de Poser) o incluso la aparición de nuevas lesiones en RM (y por tanto retrasar el diagnóstico de EM según los más modernos criterios diagnósticos de McDonald), con la posibilidad añadida de mejorar la evolución futura de la enfermedad. Tras varios estudios los tratamientos disponibles en el momento actual son Avonex® para síndromes aislados lo suficientemente graves como para requerir esteroides IV, tras excluir diagnósticos alternativos y en alto riesgo de desarrollar EM (según criterios de RM) y Betaferón® para pacientes con síndromes desmielinizantes aislados con presentación mono o multifocal.

3. Tratamiento sintomático

Además de los tratamientos del brote o de los que modifican el curso de la enfermedad, la EM cursa con numerosos síntomas que precisan atención específica. A continuación se enumeran los medicamentos indicados para cada uno de los principales síntomas, que se resumen en la tabla II.

Fatiga

Este síntoma puede llegar a afectar hasta a un 90% de los enfermos. Existen diversos fármacos utilizados para

el control de la fatiga si bien todos ellos tienen un beneficio limitado.

La *amantadina* es el más empleado; la dosis habitual es de 100 a 200 mg al día en una o dos tomas y se desaconseja administrarlo por la noche ya que puede producir insomnio.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina, paroxetina y sertralina en dosis bajas pueden ser útiles.

Tabla II
Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple

- **Fatiga**
 - Amantadina
 - Inhibidores de la recaptación de serotonina en dosis bajas
 - Modafinilo
 - 4-aminopiridina
- **Espasticidad**
 - Baclofeno oral. Posibilidad de infusión intratecal en casos graves
 - Tizanidina
 - Gabapentina
 - Benzodiazepinas: diazepam y clonazepam
 - Toxina botulínica en casos seleccionados
 - Otros productos: cannabinoides
- **Temblor**
 - Clonazepam
 - Primidona
 - Isoniazida
 - Propranolol
- **Fenómenos paroxísticos**
 - Carbamazepina
 - Oxcarbazepina
 - Gabapentina
 - Fenitoína
 - Baclofeno
- **Dolor**
 - Amitriptilina
 - Inhibidores de la recaptación de serotonina
 - Carbamazepina
 - Gabapentina
 - Baclofeno
 - Topiramato
- **Disfunción sexual**
 - Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa
 - Prostaglandina E1
- **Disfunción urológica**
 - Síndrome de hiperactividad:
 - Anticolinérgicos
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Retención urinaria:
 - Alfabloqueantes
 - Parasimpaticomiméticos

Ha habido varios estudios en los que el modafinilo, fármaco utilizado en la narcolepsia, ha mostrado eficacia en algunos estudios para el control de la fatiga. La dosis empleada es de 100 a 200 mg al día en una sola toma; por su efecto similar al de los fármacos simpaticomiméticos puede producir insomnio y ansiedad.

La 4-aminopiridina es un bloqueante de canales de potasio que mejora la transmisión en las fibras desmielinizadas; aunque hay diversos estudios que han mostrado eficacia en el control de la fatiga de la EM, en España no está comercializada para uso humano y su administración está restringida al uso compasivo. La dosis que ofrece un mayor perfil de seguridad y eficacia es de 0,05 a 0,1 mg/ Kg /día, repartida en cuatro tomas.

Espasticidad

Es uno de los síntomas más frecuentes. En su valoración hay que tener en cuenta que en ocasiones el paciente mantiene la deambulación gracias a la rigidez que aporta la espasticidad, por lo que habrá que buscar el máximo bienestar del enfermo sin incapacitarlo para caminar.

El medicamento más utilizado para su tratamiento es el *baclofeno*, fármaco gabaérgico bloqueador de la liberación de aminoácidos excitadores; su administración requiere una dosificación gradual, comenzando con 5 ó 10 mg al día para obtener una mejor tolerancia y minimizar los efectos secundarios, entre los que destaca la somnolencia y la debilidad muscular, hasta alcanzar un máximo en torno a 100 mg al día repartidos en 3-4 tomas. En casos de espasticidad grave y/o mal controlada con fármacos orales puede administrarse por vía intratecal mediante la implantación de bomba de infusión con catéter epidural.

La tizanidina es un agonista alfa-2-adrenérgico que interfiere con la liberación de aminoácidos excitadores y se emplea desde una dosis inicial de 2 mg al día hasta 36 mg al día repartidos en 3-4 tomas en función de su tolerancia; sus efectos adversos son similares a los del baclofeno.

La gabapentina es un agonista gabaérgico que puede ser eficaz para el control de la espasticidad y los espasmos. La dosis terapéutica suele estar entre 1.200 y 2.400 mg al día repartidos en 3 tomas y dependerá de la aparición de efectos adversos como somnolencia, mareo o ataxia.

Las benzodiazepinas tienen un efecto agonista gabaérgico que puede ser de utilidad en los casos en que la espasticidad se asocia a espasmos, aunque su efecto sedante limita su uso durante el día. Los más empleados son el clonazepam y el diazepam.

La toxina botulínica administrada por vía intramuscular, es de ayuda en el tratamiento de la espasticidad grave o mal controlada con fármacos orales que impida la higiene o el manejo del enfermo.

Hay evidencias de que los cannabinoides pueden aliviar la espasticidad y el dolor en algunos pacientes. En España no está aprobada su utilización, por lo que su dispensación

está restringida al uso compasivo. La dosis terapéutica recomendada en el caso de la nabilona -análogo sintético del THC- es de 2-4 mg/día repartidos en tres dosis.

Temblores

El temblor, predominantemente de acción y/o postural, es una de las manifestaciones más incapacitantes de esta enfermedad.

Su control farmacológico es pobre y los medicamentos utilizados son variados. Entre los más habituales están los *bloqueantes beta*, sobre todo el propranolol, que no siempre son bien tolerados por bradicardia o hipotensión.

La primidona, precursora de fenobarbital, puede ser de utilidad en el temblor esencial y en el cerebeloso; la dosis recomendada es de 250 hasta 1000mg/día repartida en dos tomas, comenzando con dosis bajas porque puede producir sedación.

La isoniazida es un tuberculostático empleado en el tratamiento del temblor intencional y su dosis terapéutica varía entre 300 y 1200 mg/día; debe administrarse simultáneamente piridoxina, 100mg/día, ya que induce déficit de esta vitamina y tener presente que entre sus efectos adversos se encuentra la hepatotoxicidad y la polineuropatía.

De las benzodiazepinas la más empleada es el clonazepam en dosis inicial de 0,5mg/día que se incrementa en función de la respuesta terapéutica y de la sedación producida en el paciente.

Hay un grupo amplio de otros fármacos utilizados para el temblor en la EM, entre los que se cuentan los anticolinérgicos, el tetrahidrocannabinol, la carbamazepina, la gabapentina y el ondansetrón.

Fenómenos paroxísticos

Son episodios de disfunción o déficit neurológico de breve duración y habitualmente alta frecuencia. Se cree que son debidos a transmisiones efápticas en axones desprovistos de mielina. Los *fármacos antiepilépticos* son los más eficaces en el control de estos síntomas. La carbamazepina es el tratamiento de elección, del que se usa una dosis inicial de 100-200mg /día y se incrementa en función de la respuesta; los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, mareo y ataxia. La oxcarbazepina es un cetanoálogo de la carbamazepina con menores efectos adversos y vida media más larga; la dosis recomendada es de 600 a 900mg al día.

Como alternativa a los tratamientos anteriores en caso de intolerancia esta la gabapentina que puede ser útil a dosis de 900-1200 mg/día o la fenitoína a la dosis habitual de 100mg tres veces al día. Un medicamento no antiepiléptico que se ha utilizado solo o en combinación con los anteriores es el baclofeno, cuya dosis oscila entre 30 y 75 mg al día.

Dolor

Este síntoma puede tener diversas causas como los fenó-

menos paroxísticos, la espasticidad, la inmovilización, la sobrecarga articular, la osteoporosis o el dolor neurogénico. En función de las mismas, el abordaje terapéutico será distinto. El dolor crónico disestésico es uno de los más frecuentes y el tratamiento de elección es la *amitriptilina* en dosis de 25-75mg/día. También se han utilizado los inhibidores de la recaptación de serotonina, la carbamazepina, la gabapentina, el baclofeno y el topiramato.

Disfunción sexual

Es un hecho frecuente que puede afectar hasta a un 80% de pacientes. Puede ser primaria, debida a las alteraciones sensitivas, la anorgasmia o la falta de lubricación producidas por las lesiones de EM, o secundaria a la fatiga, los espasmos musculares, la disminución de la libido o a los problemas de inseguridad producidos por la incontinencia que acompaña con frecuencia a la enfermedad. Esta disfunción puede tener en muchos casos tratamiento eficaz que mejore la calidad de vida de los pacientes. Los *inhibidores* de la *5-fosfodiesterasa* como el sildenafil, tadalafil y vardenafil aumentan la concentración de óxido nítrico y mejoran la disfunción eréctil. Las dosis usadas varían según el fármaco; en el caso del sildenafil son de 25, 50 ó 100 mg/día. La prostaglandina E1 se administra por inyección intracavernosa (5-20 mcg) o intrauretral (1000mcg).

Trastornos urológicos

Las alteraciones urinarias (urgencia, incontinencia, defectos en el vaciado) son síntomas muy comunes en todas las etapas de la EM y su presentación es variable en un mismo paciente. Su tratamiento ideal se basa en un diagnóstico y estudio urodinámico adecuados. Se describen tres síndromes principales: irritativo, de retención y mixto.

Para el tratamiento del *síndrome irritativo o de hiperactividad vesical* se han empleado:

- Anticolinérgicos: oxibutinina 2,5-20 mg/día en dos o tres tomas; tolterodina 2mg /12h; propantelina 45mg/día en dos tomas; emepronio 50-100mg/8h, flavoxato 100-200mg/8 horas, diclomina 20mg/6h, trospio 20mg/12h. Los efectos secundarios más frecuentes son la sequedad de boca, visión borrosa, náuseas y estreñimiento.
- Antidepresivos tricíclicos, en monoterapia o asociados a anticolinérgicos.
- Desmopresina, análogo de la hormona antidiurética que puede ser útil en el control de la nicturia y la polaquiuria a dosis de 10-40 µg intranasales.

Para el *síndrome de retención urinaria*:

- Alfabloqueantes: fenoxibenzamina 5-10mg/8h; prazosina 4-16mg/día; doxazosina 1-2mg/día; tamsulosina 0,4mg/día; nicergolina 15-30mg/día. Estos fármacos pueden producir hipotensión.
- Parasimpáticomiméticos: betanecol 10-30mg/6h. Puede producir náuseas y vómitos.

El tratamiento correcto del *síndrome mixto* depende de los hallazgos del estudio urodinámico.

Bibliografía

- Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
- Crayton HJ, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clin Ther* 2006; 28:445-460.
- Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018-2025.
- Henze T, Rieckmann, P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56:78-105.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1996; 39(3):285-294.
- Johnson K, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45(7):1268-1276.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP et al. Intramuscular interferon-beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(13):898-904.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000;6(4):255-266.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, et al. Treatment with interferon beta delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242-1249.
- Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005; 81:302-308.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
- 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(9139):1491-1497.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L y cols. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
- PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139):1498-1504.
- Hughes RAC, Hommes O, Li D, Paty D, et al. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56(11):1496-1504.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:965-967.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4):655-661.
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338(8774):1051-1055.