

Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple

Symptomatic treatment of multiple sclerosis

Anibal Arteaga Noriega¹, <https://orcid.org/0000-0002-6612-1169>, Erica Andrea Cortés Álvarez², <https://orcid.org/0000-0002-4847-1169>, John Fredy Castro Álvarez³, <https://orcid.org/0000-0002-9049-0271> Johanna Andrea Gutiérrez Vagas⁴ <https://orcid.org/0000-0002-9875-8789>

¹Enfermero. Magister en Salud Pública. Estudiante de doctorado. Universidad Ces, Medellín, Colombia. arteaga.anibal@uces.edu.co.

²Estudiante de Enfermería. Facultad de Ciencias de la salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia. erica.cortes.2604@miremington.edu.co

³Microbiólogo y Bioanalista. Doctor en Biología. Facultad de Ciencias de la salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

john.castro@uniremington.edu.co.

⁴Bióloga. Doctora en Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Ciencias de la salud, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

Johanna.gutierrez@uniremington.edu.co.

Autor de correspondencia: Anibal Arteaga-Noriega, Corporación universitaria Remington, correo: arteaga.anibal@uces.edu.co, Medellín, Antioquia Colombia.

Teléfono: (57) 310 4 06 37 25.

Recibido: 07/02/2020

Aceptado: 02/03/2020

Abstract

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por la aparición de un proceso inflamatorio y desmielinizante, que ocasiona alteraciones de las funciones cerebrales dando origen a un gran abanico de signos y síntomas. El objetivo de la presente revisión es ofrecer una conceptualización de los tratamientos actuales para algunos de los síntomas más comunes de la esclerosis múltiple. Se realizó una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmed, Cochrane, Science direct, Scielo y complementada con la literatura científica no indexada de Google académico. Los resultados de las diferentes investigaciones destacan que, en la actualidad no se cuenta con un tratamiento curativo para la enfermedad, pero si existen ciertos fármacos y acciones terapéuticas que permiten tanto, retardar el inicio de algunos síntomas más comunes como la fatiga, la espasticidad, el dolor y la disfunción vesical, así como una disminución de los mismos.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, tratamiento farmacológico, fatiga, espasticidad muscular, dolor, disfunción vesical.

Resumen

Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system, is characterized by the appearance of an inflammatory and demyelinating process, which causes alterations of brain functions that give rise to a wide range of signs and symptoms. The objective of this review is to offer a conceptualization of current treatments to treat some of the main symptoms caused by multiple sclerosis. A bibliographical review of articles in the PubMed, Cochrane, Science Direct, Scielo and non indexed scientific literature of Google Scholar databases was carried out. At present there is no curative treatment for the disease, but there are some drugs and therapeutic actions that allow delaying the onset of symptoms most common as fatigue, spasticity, pain and bladder dysfunction, as well as a decrease in them.

Keywords: Multiple sclerosis, pharmacological treatment, fatigue, muscle spasticity, pain, bladder dysfunction.

140

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) que afecta aproximadamente a 2.4 millones de personas en el mundo¹. Su curso es crónico y se caracteriza por la aparición de un proceso inflamatorio y desmielinizante (zonas de lesión), que ocasiona un deterioro en la transmisión neuronal y, con ello, alteraciones de las funciones cerebrales que dan origen a una gran cantidad de signos y síntomas²; entre ellos se encuentran la fatiga, el dolor, la espasticidad, la disfunción vesical, el déficit cognitivo, el deterioro del equilibrio y la movilidad, entre otros². Su etiología aún es desconocida, pero se propone que los

factores genéticos y ambientales tienen una amplia relación con la aparición y curso de la enfermedad, ya que se cree que estimulan el infiltrado de células inmunes que alteran la mielina y con ello favorecen el proceso inflamatorio, la gliosis y el declive neuronal³. En la actualidad se conocen cuatro formas de presentación clínica denominadas Síndrome clínico aislado (SCA), remitente recurrente (RR), secundaria progresiva (SP) y primaria progresiva (PP)². Dada su gran variedad de déficits y limitaciones, que se relacionan con las zonas lesión, se constituye como una causa de discapacidad en adultos, especialmente del sexo femenino⁴.

La EM es una patología de curso crónico que ocasiona un deterioro en la transmisión neuronal, generando alteraciones de las funciones cerebrales que dan origen a un gran abanico de signos y síntomas. Sus mecanismos etiológicos aún no están establecidos; sin embargo, se ha relacionado con agentes genéticos que se ven influenciados por factores ambientales, tales como el tabaco, la vitamina D, el virus de Epstein Barr, la exposición solar, entre otros⁵⁻⁷ e inducen la enfermedad. Su patogenia es poco conocida, sin embargo, la teoría de un proceso inmunitario que provoca una desmielinización del sistema nervioso central es la hipótesis más aceptada. Este proceso ocurre mediante la migración de linfocitos T autorreactivos desde la periferia hacia el SNC con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)⁸. Se ha descrito que, la respuesta de un fuerte estímulo inflamatorio podría dar inicio a la respuesta autoinmune. Ambos escenarios desencadenan daño tisular que conduce a la liberación de antígenos a la periferia, lo que prepara una nueva respuesta inmune en el tejido linfóide, seguido de la invasión de linfocitos en el SNC. El sistema inmune innato, que consiste principalmente en células fagocíticas, también tiene un papel importante en el inicio y progresión de la esclerosis múltiple. Los macrófagos promueven la respuesta proinflamatoria de las células T y las células B, lo que causa daño tisular. La activación microglial temprana podría ser uno de los eventos iniciales en el desarrollo de lesiones de esclerosis múltiple. Cuando se activan, las células microgliales podrían contribuir a la patología de la enfermedad a través de varios mecanismos, donde se incluye la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, radicales libres y aumento de la liberación de glutamato¹. La activación de linfocitos se presenta por una reacción cruzada, en la que por existir en el organismo estructuras con características similares a las de un patógeno, se induce la activación de células inmunes^{8,9}. Una vez establecidos en el SNC, los linfocitos T autorreactivos, favorecen la activación de otras células (microglía y astrocitos) que toman como función principal servir de células presentadoras de antígeno y perpetuar la activación de la respuesta autoinmune, así como la llegada de otras células (células T CD8 citotóxicas, macrófagos, otras) que finalmente, por proliferación y liberación de citoquinas proinflamatorias (interferón (IN-F), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleucina-17 (IL-17)), ocasionan lesiones al SNC que se caracterizan por una desmielinización, afectación de oligodendrocitos, gliosis y daño axonal¹⁰⁻¹².

Actualmente se reconocen varios subtipos de la enfermedad de acuerdo al patrón de signos y síntomas presentado. La forma clínica inicial de la enfermedad puede presentarse como síndrome clínico aislado (CIS) o como un Síndrome radiológico Aislado (RIS). El CIS tiene una duración de más 24 horas y se caracteriza por la aparición de signos sugestivos de enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central en ausencia de fiebre y otros diagnósticos posibles^{11,15}. Por otro lado, el RIS hace referencia al paciente que, en ausencia de síntomas neurológicos, presenta lesiones en el SNC observadas mediante Resonancia Magnética (RM)^{16,17}. El curso de la enfermedad una vez que se presentan los síntomas iniciales es heterogéneo⁹. Sin embargo,

aproximadamente el 85% de los pacientes cursará con una forma remitente-recurrente (RR), la cual se caracteriza por periodos de brotes en donde el paciente puede presentar, de acuerdo a la localización de las lesiones, signos de alteración neurológica seguidos de periodos de remisión o recuperación total¹⁸. Aproximadamente el 10 o 15% presentará una forma clínica conocida como Secundaria Progresiva (SP), la cual se caracteriza por la acumulación de discapacidad, disminución de los periodos de remisión y atrofia SNC más que lesiones inflamatorias⁴. Finalmente, un porcentaje menor de pacientes (10%), son diagnosticados con una forma clínica conocida como Primaria Progresiva (PP), que se caracteriza por una disminución progresiva de la mielina y ausencia de periodos de remisión^{19,20}.

Actualmente no se cuenta con un examen que permita establecer el diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple, por ello se cuenta con los criterios diagnósticos de McDonald que permiten, con ayuda de paraclínicos como resonancia magnética (RM), potenciales evocados y valoración del líquido cefalorraquídeo (LCR), establecer un diagnóstico teniendo en cuenta la demostración en el tiempo (evolución de la enfermedad) y espacio (diferentes áreas topográficas de lesión)^{16,21}.

Por lo anteriormente expuesto, se realizó una revisión bibliográfica con el fin de ofrecer una conceptualización de los tratamientos actuales para algunos de los síntomas más comunes de la esclerosis múltiple.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica, en la cual los artículos seleccionados fueron obtenidos a través de búsqueda electrónica en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Science Direct, Scielo y se complementó con la literatura científica no indexada en Google Académico. Para la búsqueda de artículos en inglés se utilizaron términos Mesh (Medical Subject Heading) y para los artículos en español los descriptores en Ciencias de la Salud (DeSC). Los términos establecidos fueron "Multiple Sclerosis" and, "fatigue" or "muscular spasticity", "Multiple Sclerosis" and "Pain", "Multiple Sclerosis" and "Urinary Bladder, Neurogenic". Las búsquedas fueron adaptadas a cada base de datos. Las restricciones de idioma establecidas fueron inglés, español y francés. Se encontraron un total 350 artículos de los cuales 102 fueron incluidos en esta revisión. Estos fueron publicados entre el 1 de enero de 1990 y 30 de noviembre de 2019.

La selección de los artículos se estableció inicialmente evaluando título y resumen de los mismos, posteriormente se realizó una preselección y finalmente lectura completa de cada artículo. Los criterios de inclusión establecidos fueron: año de publicación del artículo, tipo de estudio (ensayos clínicos aleatorios, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, estudios piloto, estudios transversales, prospectivos y descriptivos), que establecieran el tratamiento utilizado para intervenir la sintomatología asociada a los pacientes con esclerosis múltiple. Se excluyeron artículos establecidos como meta-análisis,

revisiones sistematizadas y artículos que no diferencian entre esclerosis múltiple y otros trastornos neurológicos.

Sintomatología de la esclerosis múltiple

La sintomatología de la esclerosis múltiple está determinada por las zonas de lesión presentes en el SNC y éstas se presentan de acuerdo a la progresión, brotes y/o recaídas de la patología. Por lo tanto, el espectro de manifestaciones sintomáticas es muy variado, puede ser transitorio o permanente y afectar múltiples sistemas del organismo humano.

Los síntomas de la esclerosis múltiple se han dividido tradicionalmente en tres categorías:

1. **Síntomas primarios:** son aquellos que ocurren como consecuencia de la desmielinización aguda del sistema nervioso central como la ataxia, parestesias, fatiga, déficit cognitivo, disfunción vesical e intestinal, entre otros.
2. **Síntomas secundarios:** son los resultados (secuelas) de las alteraciones condicionadas por las lesiones primarias entre ellos dolor asociado a espasticidad, infecciones del tracto urinario como resultado de disfunción vesical, etc.
3. **Síntomas terciarios:** son aquellos como consecuencia de reacciones psicológicas a condiciones de tensión (problemas laborales, personales, o afectivos) asociado con una condición crónica de la enfermedad²¹.

De acuerdo a lo anterior, el enfoque del tratamiento debe estar orientado especialmente en tres niveles: manejo de soporte, farmacológico y procedimental en algunas ocasiones²².

El tratamiento farmacológico incluye cuatro áreas de intervención, así:

- **Tratamiento modificador de la enfermedad:** tiene como objetivo disminuir la cantidad e intensidad de los brotes, así como reducción y/o retraso de la discapacidad y lesiones observables mediante RN.
- **Tratamiento a sintomatología:** permite realizar tratamiento a los síntomas derivados de las lesiones en el SNC como fatiga, espasticidad, dolor, disfunción vesical, disfunción intestinal, ataxia y temblor, déficit cognitivo, entre otros.
- **Tratamiento a recaídas o brotes:** atender síntomas agudos a respuesta inmune del organismo²⁰.
- **Tratamiento rehabilitador:** enfocado en mejorar o mantener la funcionalidad del paciente y por ende mejorar su calidad de vida^{19,23}.

Los síntomas que tienen los pacientes de EM varían drásticamente según cada individuo. Entre los más comunes se encuentran: dolor, sensibilidad anormal o reducida, alteraciones visuales, fatiga y paridad repentina del control de vejiga, entre otros. Esta revisión se centrará en el tratamiento actual de algunos síntomas relacionados con la enfermedad, como lo son el dolor, la fatiga, la espasticidad y la disfunción vesical.

Dolor

El dolor, definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o que se describe en términos de dicho daño”⁴², es uno de los síntomas más referidos por los pacientes con esclerosis múltiple, reportando una prevalencia entre el 23% y el 90%^{43,44}. Estas cifras son muy variables dado que su medición es compleja y de carácter subjetivo, adicionalmente están ligadas al tipo de dolor evaluado y la diversidad de estrategias metodológicas utilizadas para tal fin. Es un síntoma que se presenta más en mujeres que hombres, sin embargo, este resultado no es concluyente ya que dicha enfermedad prevalece más en el sexo femenino.

Según mecanismos fisiopatológicos se puede clasificar como dolor nociceptivo o dolor neuropático (neurogénico)². El primero se asocia a la activación de nociceptores localizados en músculos, huesos o tejidos y actúa esencialmente como mecanismo protector ante estímulos que causen o puedan causar daño a tejidos u órganos (somáticos o viscerales). En pacientes con esclerosis múltiple este tipo de dolor se relaciona con cambios musculoesqueléticos y traumas/caídas (dolor en articulaciones por anquilosamiento o desuso, mialgia, espasmos vesicales, disquinesia, entre otros). Por otro lado, el dolor neuropático relacionado con esclerosis múltiple es causado por el daño a la mielina (desmielinización) y axones. Este tipo de dolor se puede observar en pacientes con esclerosis múltiple como disestesia, neuralgia del trigémino, espasmos tónicos dolorosos, Signo de Lhermitte, entre otros⁴⁴.

El tratamiento del dolor se debe considerar interdisciplinario, iniciando un manejo escalonado de dolor con monoterapia hasta dosis máximas antes de pasar politerapia. Los medicamentos utilizados para el manejo del dolor incluyen una amplia gama de grupos farmacológicos (Tabla 1) entre los que se encuentran antiinflamatorios no esteroideos (AINES)³, anticonvulsivantes, antidepresivos, esteroides y antiespasmódicos⁴⁵. El estudio “Pain and Cognition in Multiple Sclerosis” realizado con 171 pacientes de los cuales 91 padecían esclerosis, reportó el uso de medicamentos AINES y analgésicos como naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol para el manejo del dolor en los pacientes con esclerosis múltiple⁴⁶. De igual modo el uso de fármacos anticonvulsivos y antidepresivos como la gabapentina, carbamazepina, lamotrigina, pregabalina y amitriptilina han sido ampliamente aceptados para el tratamiento de dolor neurogénico⁴; sin embargo, sus efectos adversos en múltiples ocasiones provocan que el paciente no logre la dosis necesaria para alcanzar el efecto deseado^{46,47}. El uso de antiespasmódicos como el baclofeno y la tizanidina son utilizados generalmente para tratar el dolor causado por los espasmos tónicos dolorosos⁴⁸.

Otras alternativas de tratamiento incluyen el uso de derivados cannabinoides y estimulación transcutánea. Un estudio realizado con 19 pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple con manifestación/expresión de dolor neuropático, nociceptivo o mixto demostró una disminución significativa del dolor después de la administración de Sativex, una for-

mulación de pulverización oromucosa que contiene Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). La administración de tetraidrocanabinol (THC) es controversial en relación con el tipo de paciente y dolor más adecuado para su indicación⁴⁹. La estimulación transcutánea puede utilizarse sola o asociada a esquemas farmacológicos dependiendo

de la condición clínica^{50,51}. Otros mecanismos físicos como masajes, ejercicios y terapia de vibración reportan mejoras significativas para la disminución del dolor^{52,53}. Los procedimientos quirúrgicos si bien son una opción terapéutica no se realizan con frecuencia, en especial por las complicaciones de dolor secundarios a estos⁴⁵.

Tabla 1. Medicamentos sugeridos para tratamiento de dolor

Nombre del fármaco	Tipo de dolor	Vía de administración	Mecanismo de acción
Naproxeno	Dolor nociceptivo-musculo esquelético.	Oral	Bloquea la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina por inhibición de la sintetasa de prostaglandinas (ciclooxigenasa) a nivel periférico.
Ibuprofeno		Oral	
Diclofenaco		Intramuscular	
Paracetamol		Oral	Bloquea la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina por inhibición de la sintetasa de prostaglandinas (ciclooxigenasa).
PRIMERA LÍNEA	Dolor neuropático	Oral	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que favorece la acción del opiáceo o del AINE.
Amitriptilina			
Duloxetina		Oral	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina.
Gabapentina		Oral	Desconocido para su acción analgésica.
Pregabalina		Oral	Análogo del GABA. Se une a una subunidad auxiliar de los canales de Ca dependientes del voltaje en el SNC, desplazando potencialmente a [3 H]-gabapentina.
SEGUNDA LÍNEA		Oral- Intramuscular- Intravenoso	Analgésico de acción central, agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , delta y kappa, con mayor afinidad por los μ , inhibición de la recaptación de noradrenalina, intensifica la liberación de serotonina
Tramadol			
Capsaicina	Tópica		Estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, provocando la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores; y finalmente una depleción de sustancia P.
Derivados cannabinoides		Oral	Actúan como agonistas parciales en los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Ejercen su acción suprimiendo la liberación de neurotransmisores y modulando los efectos excitadores del glutamato y la función inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico neuronal.
PRIMERA LÍNEA	Neuralgia del trigémino	Oral	Reduce la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y deprime el recambio de dopamina y noradrenalina.
Carbamazepina			
Oxcarbazepina		Oral	Estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas bloqueando canales de sodio voltaje dependientes. Actúa principalmente a través de su metabolito MHD
SEGUNDA LÍNEA		Oral	Modula los receptores NMDA, controlando la liberación del glutamato y favoreciendo la expresión de genes y la fosforilación de distintos receptores y canales iónicos.
Lamotrigina			
Gabapentina			
Pregabalina		Oral	Ya descrito
Baclofeno		Oral	Actúa a nivel de la médula espinal bloqueando las vías de transmisión aferentes polisináptica y monosináptica. El baclofeno inhibe la transmisión de impulsos por estas vías actuando como un neurotransmisor inhibitorio bien por sí mismo, bien induciendo una hiperpolarización de los terminales nerviosos primarios, lo que inhibiría la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato o el aspartato.

Fatiga

La fatiga, definida como falta subjetiva de energía física y/o mental, se evidencia de manera diferente en la persona que la padece, pero se coincide en la presencia de agotamiento o cansancio que dificulta la realización de las actividades de la vida diaria⁵⁴. En esclerosis múltiple es uno de los síntomas más frecuentes, pues se presenta aproximadamente en el 75% de los pacientes en algún momento de la enfermedad⁹.

Sin embargo, su tratamiento es uno de los más complejos ya que sus causas son múltiples. En primera estancia se puede relacionar directamente con las lesiones causadas en el SNC por el proceso de desmielinización. Sin embargo, puede estar asociada a otros factores no relacionados directamente con la esclerosis múltiple como trastornos del sueño^{55,56}, uso de medicamentos, trastornos del estado del ánimo como depresión o ansiedad, exceso de actividad, hábitos inadecuados (consumo de café y alcohol), hipertiroidismo, hipotiroidismo, deficiencias de vitamina D, entre otros⁵⁹⁻⁵⁹.

Por lo anterior, es de vital importancia descartar otras posibles causas del síntoma antes de dar por hecho que se relaciona con la esclerosis múltiple e iniciar un tratamiento farmacológico poco exitoso, pues se debe tener en cuenta el contexto real de la fatiga para evitar agravar aún más otros síntomas asociados a la patología. Dentro del tratamiento farmacológico (Tabla 2) se ha evidenciado que el sulfato de amantadina ocasiona una mejoría moderada de la fatiga, concentración, memoria y resolución de problemas en comparación con placebo. Aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, se le atribuye la inducción de la liberación de dopamina desde las terminaciones sinápticas junto a una estimulación de la respuesta de la norepinefrina, por lo cual se le ha considerado también en el tratamiento del Parkinson. Generalmente el sulfato de amantadina es tolerado en dosis diarias de 200-400 mg al día; sin embargo, con el paso del tiempo algunos individuos se hacen resistentes a su efecto^{60,61}. Otro medicamento utilizado es la Pemolina del cual aún no se ha establecido con exactitud un mecanismo de acción en el ser humano. Se conoce que tiene una actividad similar a la de otros estimulantes centrales (anfetaminas, metilfenidato), pero muestra efectos simpaticomiméticos mínimos. Este medicamento ha mostrado su utilidad en dosis de 75 mg, pero con menor respuesta en relación con la amantadina, dosis más bajas (18,5 mg) no fueron diferentes frente al placebo, mientras que dosis más altas (>75 mg) puede ocasionar graves eventos adversos como aumento de enzimas hepáticas, falla hepática, alucinaciones, convulsiones, entre otros. Como consecuencia de los efectos hepatotóxicos la FDA retira la pemolina del mercado y por ende múltiples países, por lo que los estudios sobre tolerabilidad o asociación se han descontinuado en forma progresiva⁶¹.

L-Carnitina es un modulador del metabolismo mitocondrial en la fibra muscular que ocasiona la producción de energía para la célula. El uso de este medicamento en una dosis de 1 g 2 veces al día, demostró tener mayor tolerancia y efectividad para el tratamiento de la fatiga en comparación con la amantadina en una dosis de 100 mg 2 veces al día^{62,63}.

El modafinilo, neuroestimulante desarrollado originalmente para el tratamiento de la narcolepsia, ha mostrado una reducción de la fatiga en los pacientes con EM en dosis de 200 a 400 mg / día en comparación con un grupo placebo. Sin embargo, no se pudo demostrar su superioridad comparado con la amantadina, además de la mayor frecuencia de efectos no deseables como nerviosismo, insomnio, ansiedad, depresión, taquicardia, palpitaciones, entre otros. El armodafinil es el R-enantiómero activo del modafinilo, utilizado para el manejo de la fatiga por menores efectos secundarios^{64,65}.

Otras alternativas de tratamiento incluyen ejercicio, terapia cognitivo-conductual, terapia ocupacional, yoga, terapia de conservación de energía, entrenamiento aeróbico y de resistencia para mejorar la salud subjetiva y la fuerza física, pero no afectan de manera importante las puntuaciones de fatiga. Los Programas de actividad física deben realizarse de forma regular durante al menos 6 meses. Los programas multimodales ambulatorio o en hospital de rehabilitación durante aproximadamente 6 semanas, incluyendo fisioterapia, terapia ocupacional y terapia ambiente, reducir la fatiga y mejorar la calidad de vida^{54,66}.

Aproximadamente el 50% experimenta aumento de la fatiga frente al incremento de la temperatura, por tanto, la disminución de la temperatura corporal a través del enfriamiento transitorio corporal total o de solo brazos y piernas con bolsas de hielo, agua fría con una temperatura entre 24 y 27,5°C (hidroterapia) o aire acondicionado, puede mejorar la fatiga. Las prendas de enfriamiento pueden resultar útiles reduciendo la fatiga en un periodo de tiempo de 30-45 minutos hasta varias horas. Sin embargo, su manipulación ambulatoria por el momento no está disponible^{67,68}.

Tabla 2. Medicamentos sugeridos para tratamiento de fatiga

Nombre del fármaco	Vía de administración	Mecanismo de acción
Sulfato de amantadina	Oral	Desconocido
L-carnitina	Oral	Aminoácido que facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga desde el citosol hasta las mitocondrias, facilitando los sustratos para las reacciones de oxidación que tienen lugar en estos corpúsculos, con la consiguiente producción de energía para la célula.
Modafinilo	Oral	Potencia la actividad alfa-1-adrenérgica localizada específicamente en el cerebro puesto que no se han encontrado pruebas de ninguna actividad adrenérgica periférica cardiovascular, renal o digestiva.
Pemolina	Oral	Desconocido

Espasticidad

La espasticidad es definida como un trastorno motor que se manifiesta generalmente por un incremento de los reflejos tónico-estírales, es decir aumento de la rigidez y contracciones musculares involuntarias debido a síndrome de neurona motora superior⁶⁹. Es un síntoma común en los pacientes con esclerosis múltiple durante el curso de la enfermedad, pues presenta una prevalencia aproximada del 60 – 75%⁷⁰.

Sus manifestaciones son múltiples, observándose formas “asintomáticas”, así como limitaciones de la marcha, dolor, alteraciones del sueño, higiene personal y en general actividades de la vida diaria. Su manejo es complejo debido a las diferentes lesiones causadas en el SNC, médula espinal, alteraciones secundarias asociadas a la enfermedad, así como la polifarmacia. El objetivo real del tratamiento es realizar un manejo integral del paciente de acuerdo a la evolución clínica, incluyendo tratamiento farmacológico y no farmacológico para lograr el mayor grado de funcionalidad y bienestar. El tratamiento no farmacológico incluye ejercicio, fisioterapia, hidroterapia, evitación de factores desencadenantes como fiebre, aumento de temperatura corporal por actividad física, infección, uso de medicamentos (interferón Beta), estrés, entre otros⁷¹. Otras alternativas de tratamiento no farmacológico incluyen yoga, ciclo de estimulación eléctrica funcional, escalada deportiva, enfriamiento (agua y hielo), entre otros. Sin embargo, en ocasiones este síntoma es necesario para mantener en pie el paciente ya que la espasticidad enmascara la disminución de la fuerza del paciente al caminar o levantarse^{51,72,73}.

Los esquemas farmacológicos (Tabla 3) pueden considerarse en algún momento como un esquema complementario. Entre ellos se encuentra el baclofeno; se cree que este fármaco actúa a nivel de la médula espinal bloqueando las vías de transmisión aferentes polisinápticas y monosinápticas. Adicionalmente, el baclofeno inhibe la transmisión de impulsos por estas vías actuando como un neurotransmisor inhibitorio bien por sí mismo, o bien induciendo una hiperpolarización de los terminales nerviosos primarios, lo que inhibiría la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato o el aspartato. El baclofeno se recomienda iniciar con pequeñas dosis entre 5-10 mg cada 8 horas y aumentar hasta lograr dosis máxima entre 75-100 mg por día. Es considerado como un agente de primera elección, un estudio realizado con 30 pacientes con EM evaluó los efectos de la administración de baclofeno frente al placebo y concluyó una mejoría significativa de la espasticidad en algunos grupos musculares⁷⁴. Sin embargo, por sus efectos secundarios como debilidad, fatiga y deterioro cognitivo tiene un uso restringido⁷⁵. Como alternativa al uso de baclofeno oral surge el baclofeno intratecal a través de la inserción de una bomba que lo libera gradualmente. Este se utiliza en casos severos de espasticidad y se ha observado mejoría sintomática; sin embargo, los efectos adversos guardan relación con la dosis y son relativamente frecuentes, estos incluyen desde debilidad muscular, hasta alteración de estado de conciencia⁷⁶. Otro fármaco ampliamente utilizado es la tizanidina, es un agonista alfa2-adrenérgico de acción central que actúa en los receptores presinápticos. La respuesta al agonismo

en estos receptores es una disminución en la liberación de aminoácidos excitatorios que a su vez conduce a la inhibición de las neuronas motoras espinales. Su efectividad es similar a la del baclofeno, pero se informan menos efectos secundarios en comparación el anterior. Un estudio realizado con 187 pacientes reportó una mejoría significativa en la reducción de espasticidad posterior a la administración de tizanidina durante 9 semanas. Otros estudios reportan resultados similares⁷⁷⁻⁷⁹.

Las benzodiazepinas como el clonazepam y diazepam, actúan sobre el receptor GABA_A (ácido gamma-amino butírico), el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC de los mamíferos, que tiene la función de crear un efecto de relajación, tranquilizante y/o de calma en nuestro cerebro, reduciendo la transmisión de impulsos nerviosos entre nuestras células. El sitio de unión específico de las benzodiazepinas al receptor GABA_A es llamado *sitio de unión benzodiazepínico*. El acoplamiento de estos fármacos a su sitio de unión en el receptor GABA_A genera un incremento en la frecuencia de apertura del canal iónico con respecto a cuando el receptor GABA_A se encuentra sólo en presencia del neurotransmisor GABA. En otras palabras, las benzodiazepinas potencian el efecto del neurotransmisor GABA sobre sus receptores, lo que permite una mayor entrada del ion cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos excitable y se produce un estado de inhibición neuronal⁵. Por lo tanto, las benzodiazepinas ocasionan un aumento del bloqueo sináptico a nivel supra-espinal y en medula espinal. Son utilizados generalmente en los episodios de espasmos nocturnos. Su eficacia es comparada con la del baclofeno, pero se observa mayores efectos secundarios como somnolencia, sedación y efectos sobre la cognición⁸⁰⁻⁸².

Dantroleno es un relajante del músculo esquelético de acción directa ya que bloquea la liberación del calcio de la reserva intracelular en el retículo sarcoplásmico. Se prescribe para diferentes presentaciones clínicas de la espasticidad. Entre sus efectos colaterales se han descrito somnolencia, letargo, mareo, hepatotoxicidad, entre otros. Por lo anterior, así como pobre tolerancia su consumo es limitado^{83,84}.

Los cannabinoides al igual que los extractos de tetrahidrocanabinol (THC) han reportado un efecto positivo en el manejo de la espasticidad por vía oral o mediante un aerosol. Actúan sobre los receptores CB1 en el sistema nervioso central inhibiendo el AMP cíclico y los canales de calcio voltaje dependientes. El sativex en Estados Unidos (U.S.A) nabiximols es un spray oral que contiene THC y canabidiol (CBD) con resultados que muestran una adecuada tolerancia y reducción de la espasticidad, es considerado de segunda línea, con una dosis dependiente de los efectos secundarios y un alto riesgo de dependencia farmacológica⁸⁵⁻⁸⁷.

Otras medicaciones como la memantina no mostraron resultados favorables en la espasticidad⁸⁸. Otras alternativas de tratamiento incluyen la aplicación de toxina botulínica, especialmente útil en la espasticidad focal, bloqueos de nervio periférico con fenol y tratamiento quirúrgico neuroquirúrgicos y ortopédicos^{89,90}.

Tabla 3. Medicamentos sugeridos para tratamiento de espasticidad

Nombre del fármaco	Tipo de espasticidad	Vía de administración	Mecanismo de acción
PRIMERA LÍNEA	Espasticidad generalizada	Oral Intratecal	Ya descrito (ver tabla 1).
Baclofeno			
Tizanidina		Oral	Es un agonista alfa2-adrenérgico de acción central que actúa en los receptores presinápticos. La respuesta al agonismo en estos receptores es una disminución en la liberación de aminoácidos excitatorios que a su vez conduce a la inhibición de las neuronas motoras espinales.
Gabapentina		Oral	Desconocido para su acción analgésica, usado para espasmos asociados
SEGUNDA LÍNEA		Oral	Efecto miorrelejante al disminuir la frecuencia de reapertura de los canales de calcio del retículo sarcoplasmático a través del receptor de ryanodina (RYI), lo que reduce el calcio en el sarcoplasma y, de esta manera, la excitación-contracción, con un efecto agonista dopaminérgico.
Dantroleno			
Clonazepam			
Diazepam		Oral	Inhibición posináptica mediada por GABA. De administración nocturna
TERCERA LÍNEA		Oral	Inhibición posináptica mediada por GABA.
Derivados cannabinoideos			
CUARTA LÍNEA			
Bomba de baclofeno	Intratecal	<i>Para la espasticidad de origen vertebral, para pacientes que no respondan al baclofeno oral o para aquellos que, con dosis eficaces, experimenten efectos secundarios no tolerables</i>	
Fenol	Inyección local junto al nervio en la entrada al músculo	Produce degeneración axonal	
Toxina botulínica	Espasticidad Focal	Intramuscular	Produce parálisis por bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular que provoca una denervación reversible de la fibra muscular
Fenol		Inyección local junto al nervio en la entrada al músculo	Anteriormente descrito.

Síntomas vesicales

La disfunción vesical es una afección recurrente en los pacientes con esclerosis múltiple, está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes durante el diagnóstico de EM y persistir durante el curso de la enfermedad hasta en el 96% de los pacientes⁹¹. Su origen se relaciona con las lesiones causadas en los nervios que inervan el músculo detrusor de la vejiga urinaria y el esfínter uretral externo. Dichas lesiones dan origen a condiciones como vejiga neurogénica (DVN), principal causa de disfunción vesical, hiperreflexia o arreflexia del detrusor, retención urinaria y disinergia del esfínter del detrusor. Las anteriores ocasionan síntomas como nicturia, disuria, urgencia miccional, dolor abdominal, dificultad para iniciar la micción, incapacidad para mantener la micción, distensión vesical, empeoramiento de espasticidad, predisposición para el desarrollo de infecciones del tracto urinario (ITU), entre otros. Con el paso del tiempo la evolución crónica puede facilitar el compromiso renal. Con el tiempo la evolución crónica puede facilitar el compromiso renal⁹¹. En general el tratamiento debe estar orientado a facilitar la mic-

ción, mejorar la percepción sensorial, permitir el vaciamiento en su totalidad y disminuir las complicaciones físicas y psicológicas derivadas de esta sintomatología.

Los esquemas terapéuticos incluyen desarrollo de hábitos como consumo de líquido en calidad (limitar el consumo de alcohol, cafeína, cítricos y aumentar el consumo de jugo de arándanos), cantidad y tiempos adecuados, tratando de evitarlo en las horas de la noche o antes de dormir. Mantener un aseo estricto y un programa diario para orinar estableciendo horas específicas de micción para evitar urgencia urinaria y persistencia de orina residual. Los condones urinarios y la utilización de pañales puede ser una alternativa en condiciones muy específicas⁹².

La terapia farmacológica para el tratamiento de vejiga neurogénica (Tabla 4) se fundamenta en la prescripción de fármacos anticolinérgicos como oxibutinina y tolterodina. El primer fármaco corresponde a una amina terciaria con propiedades espasmolíticas directas, inespecíficas, sobre el músculo liso, especialmente sobre el músculo detrusor de la vejiga.

Tabla 4. Medicamentos sugeridos para tratamiento de disfunción vesical

Nombre del fármaco	Disfunción vesical	Vía de administración	Mecanismo de acción
Oxibutinina	Vejiga hiperactiva	Oral Transdérmica: parches	Antagonista competitivo de acetilcolina a nivel del receptor muscarínico post-ganglionar, resultando una relajación de la musculatura lisa de la vejiga.
Tolterodina		Oral	Antagonista competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos con mayor selectividad por la vejiga urinaria que por las glándulas salivales.
Darifenacina		Oral	Antagonista potente y selectivo del receptor muscarínico M3, principal subtipo que controla la contracción del músculo de la vejiga urinaria.
Solifenacina		Oral	Antagonista competitivo de los receptores muscarínicos subtipo M3, principal subtipo que controla la contracción del músculo de la vejiga urinaria.
Desmopresina en aerosol		Intranasal	Aumenta la reabsorción de agua a nivel del conducto renal, lo que reduce el flujo urinario y ocasiona aumento de la osmolaridad de la orina, útil en el tratamiento de la nicturia
Toxina Botulínica		Infiltración Cateterización intermitente	Impide que se liberen las vesículas de acetilcolina al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente.
Mirabegron		Oral	Agonista selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.
Capsaicina		Intravesicular	Afecta principalmente las fibras de pequeño diámetro nociceptivas aferentes, disminuyendo la percepción de calor, aun no se conoce el punto de inicio de la desensibilización

También inhibe la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, con mayor selectividad para los receptores muscarínicos 1 (M1) y 3 (M3). Por estas acciones aumenta las concentraciones de AMP. Por otro lado, la tolterodina es antagonista competitivo de los receptores muscarínicos. Los datos preclínicos *in vitro* muestran que este fármaco es tan potente como la oxibutinina como inhibidor de las contracciones del músculo detrusor de la vejiga. Tanto la oxibutinina como la tolterodina ocasionan una relajación de la musculatura lisa de la vejiga y con ello reducción de la urgencia, incontinencia e hiperactividad vesical. Por sus efectos adversos muchos de los pacientes deciden abandonar el tratamiento pues ocasiona xerostomía, retención urinaria, estreñimiento, náuseas, entre otros. Éstas se pueden disminuir con la utilización de pequeñas dosis o el uso de parches transdérmicos^{93,94}. La propiverina (45mg/día), así como el cloruro de trospio (40-60mg/día) pueden ser comparables con la oxibutinina, pero los efectos secundarios son más frecuentes⁹⁵ teniendo en cuenta que, la propiverina genera la inhibición del flujo de calcio y modulación del calcio intracelular en las células de músculo liso de la vejiga urinaria provocando espasmos musculotrópica e inhibición de la conexión eferente del nervio pélvico debido a su actividad anticolinérgica, mientras que el cloruro de trospio disminuye el tono contráctil del músculo liso de los aparatos gastrointestinal y genitourinario y además, puede inhibir la secreción del moco bronquial, saliva y sudor y la acomodación ocular.

Existen estudios con anticolinérgicos como la darifenacina, y solifenacina reportan buenos resultados en cuanto a la urgencia urinaria y otros síntomas de vejiga hiperactiva, así como un nivel aceptable de efectos secundarios anticolinérgicos⁹⁶.

Los agentes antiespásticos como el baclofeno pueden ser útiles en la disinergia del músculo detrusor, la cual es ocasionada por la ausencia de coordinación entre la vejiga y esfínter uretral externo facilitando así el acumulo de orina en vejiga. Sin embargo, su uso es reservado por los efectos secundarios asociados a este medicamento⁹⁷. También se ha considerado el uso de cannabinoides como tratamiento.

Dentro de los procedimientos invasivos se encuentra la cateterización aséptica intermitente la cual se puede realizar de 4 a 6 ocasiones por día, disminuyendo remanentes urinarios. Sus riesgos incluyen desplazamiento de gérmenes de un lugar a otro, laceraciones, trauma y sangrado. La cateterización vesical asociada a medicamentos anticolinérgicos es más efectiva, incluso puede realizarse en forma conjunta con presión en el hipogastrio durante la micción o maniobra de Credé. La aplicación de toxina botulínica ha demostrado grandes beneficios en aquellos pacientes con pobre respuesta a las medicaciones orales o limitación por efectos secundarios de estas. Un estudio realizado con 145 pacientes que padecían esclerosis múltiple e incontinencia urinaria, demostró una reducción significativa de los episodios de incontinencia urinaria después de la administración de toxina botulínica

por 6 semanas en comparación con el grupo placebo⁹⁸⁻¹⁰⁰. Sin embargo, como alternativa de la aplicación de la toxina botulínica se encuentra la estimulación del nervio tibial y la neuromodulación sacra. También es importante mencionar la utilización de sonda permanente y suprapúbica si el paciente presenta dificultad para vaciar.

La neuromodulación y realización de intervenciones quirúrgicas están indicados en los casos en lo que existe una pobre respuesta terapéutica a las terapias anteriores, es decir, si fallan las medidas conservadoras. Un estudio realizado con 9 mujeres, de las cuales 5 padecían esclerosis múltiple, reportó mejoría significativa en la incontinencia, disminución en el número de vaciamientos, mayor capacidad de vejiga y aumento del volumen en la primera contracción no inhibida posterior a la estimulación del nervio sacro mediante la implantación de un cable a nivel sacro y conexión a un neuroestimulador subcutáneo^{101,102}.

Conclusiones

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune y de curso progresivo que afecta el SNC. Las zonas afectadas por el proceso de desmielinización y daño axonal son las responsables de las manifestaciones clínicas del paciente, por tanto, se puede afirmar que los síntomas que presenta cada individuo son únicos. Por lo anterior, es necesario un tratamiento integral que tenga como enfoque principal la persona y con ello lograr el mayor grado de bienestar posible, incluyendo en el accionar terapéutico acciones farmacológicas y no farmacológicas que permitan potenciar el efecto de una en la otra y se logren mejores resultados con el paciente.

El manejo farmacológico del dolor ha demostrado tener más éxito si se realiza de manera escalona y monodosis hasta alcanzar dosis máximas, en vez de politerapia. Según el tipo de dolor se incluyen grupos farmacológicos como AINES, analgésicos, antidepresivos, anticonvulsivantes y antiespasmódicos; sin embargo, por sus reacciones adversas que potencian otros síntomas asociados a la patología algunos pacientes abandonan el tratamiento antes de alcanzar dosis que causen el efecto deseado. Alternativas de tratamiento como derivados cannabinoides han demostrado efectos positivos en el manejo del dolor, pero su administración sigue siendo controversial.

En cuanto al tratamiento de la fatiga se ha evidenciado que el uso de fármacos como la L-carnitina y sulfato de amantadina ocasionan mejorías. En el caso de la L-carnitina se reporta mayor efectividad en comparación con el sulfato de amantadina. El modafinilo y la pemolina, son otros medicamentos que ha demostrado tener efectos positivos para la reducción de la fatiga con menor efectividad que los anteriores.

Por otro lado, la espasticidad requiere un manejo integral que comprende control de factores desencadenantes, así como el uso de medicamentos de primera línea de como el baclofeno y tizanidina, otros fármacos son utilizados con menor frecuencia por efectos secundarios (clonazepam, diazepam

y dantroleno). El uso de derivados cannabinoides por sus efectos positivos se posiciona como tratamiento de segunda línea. En cuanto a la disfunción vesical, el tratamiento está orientado a mejorar las condiciones físicas descarga y psicológicas de la patología. Dentro de las acciones no farmacológicas más utilizadas se encuentra el entrenamiento de la vejiga y piso pélvico. El tratamiento farmacológico está compuesto tradicionalmente por anticolinérgicos como la oxibutina y/o tolterodina; sin embargo, por sus efectos secundarios la mayoría de los pacientes deciden no continuar con este régimen terapéutico. Entre las alternativas farmacológicas más utilizadas se encuentran la darifenacina y solifenacina.

Finalmente, aunque no se dispone de un tratamiento que cure la esclerosis múltiple, el desarrollo terapéutico observado en la esclerosis múltiple es inigualable en esta área de la neurología teniendo en cuenta que, en últimos años la aprobación de nuevos fármacos ha producido un cambio sustancial en su abordaje y las terapias disponibles, incluyendo la terapia farmacológica que esta principalmente dirigida a modificar la evolución de la enfermedad y a paliar algunos de sus síntomas. La prioridad ahora es obtener el mayor beneficio para los pacientes en forma individual a partir del arsenal terapéutico disponible y garantizar la equidad de acceso a nivel mundial. Los mayores desafíos pendientes son aclarar los mecanismos de neurodegeneración y mejorar los resultados de los ensayos para facilitar el desarrollo de tratamientos muy necesarios para la esclerosis múltiple progresiva. Es probable que se utilicen agentes reparadores en combinación con inmunoterapias existentes para prevenir la progresión clínica. Posteriormente, el avance en el manejo sintomático y rehabilitación en todo el espectro de la enfermedad también debe ser una prioridad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Referencias

1. Multiple Sclerosis International Federation. Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. 2013;
2. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* junio de 2000;47(6):707-17.
3. Sadovnick AD. European Charcot Foundation Lecture: the natural history of multiple sclerosis and gender. *J Neurol Sci.* 15 de noviembre de 2009;286(1-2):1-5.
4. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* septiembre de 2008;15(9):916-21.
5. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis Minn).* junio de 2019;25(3):596-610.
6. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet.* 21 de 2018;391(10130):1622-36.

7. Shoemaker TJ, Mowry EM. A review of vitamin D supplementation as disease-modifying therapy. *Mult Scler.* 2018;24(1):6-11.
8. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* junio de 2015;28(3):206-19.
9. Waldner H, Collins M, Kuchroo VK. Activation of antigen-presenting cells by microbial products breaks self tolerance and induces autoimmune disease. *J Clin Invest.* abril de 2004;113(7):990-7.
10. Lagumersindez Denis N, Oviedo Gálvez ME, Martínez Sánchez G. Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico. *Revista Cubana de Farmacia.* agosto de 2009;43(2):0-0.
11. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* abril de 2000;21(4):702-6.
12. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 3 de marzo de 2009;72(9):800-5.
13. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology.* septiembre de 2015;15(9):545-58.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* julio de 2001;50(1):121-7.
15. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain.* febrero de 1993;116 (Pt 1):135-46.
16. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol.* julio de 2009;66(7):841-6.
17. Camargo Rojas AP, Gómez López AM, Hernández LF, Palacios Sánchez E. Síntomas presentes en la esclerosis múltiple: serie de casos. *Acta Neurológica Colombiana.* junio de 2018;34(2):108-14.
18. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 de julio de 2014;83(3):278-86.
19. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología.* marzo de 2017;32(2):113-9.
20. Arcos Sánchez C, Salinas Vela FT, Olmedilla González MN. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Esclerosis múltiple. *Sanidad Militar.* junio de 2011;67(2):108-14.
21. Camargo Rojas AP, Gómez López AM, Hernández LF, Palacios Sánchez E. Síntomas presentes en la Esclerosis Múltiple: serie de casos. *Acta Neurológica Colombiana.* 19 de julio de 2018;34(2):108-14.
22. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases.* 16 de julio de 2015;3(7):545-55.
23. Terré Boliart R, Orient López F. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología.* 2007;44(07):426.
24. Rocca MA, Sormani MP, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A, Montanari E, et al. Long-term disability progression in primary progressive multiple sclerosis: a 15-year study. *Brain.* 1 de noviembre de 2017;140(11):2814-9.
25. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2015;86(4):410-8.
26. Lavorgna L, Bonavita S, Ippolito D, Lanzillo R, Salemi G, Patti F, et al. Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disease progression in multiple sclerosis: a nine-year follow-up study. *Mult Scler.* febrero de 2014;20(2):220-6.
27. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* octubre de 2012;135(Pt 10):2952-61.
28. Rovaris M, Judica E, Gallo A, Benedetti B, Sormani MP, Caputo D, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain.* octubre de 2006;129(Pt 10):2628-34.
29. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Rovaris M, Téllez N, Jasperse B, Altmann DR, et al. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology.* 23 de agosto de 2005;65(4):633-5.
30. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Cercignani M, Ramió-Torrentà L, Miller DH, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain.* junio de 2005;128(Pt 6):1454-60.
31. Agosta F. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology.* 2006;129:2620-2627.
32. Maarouf A, Audoin B, Pariollaud F, Gherib S, Rico A, Soulier E, et al. Increased total sodium concentration in gray matter better explains cognition than atrophy in MS. *Neurology.* 17 de enero de 2017;88(3):289-95.
33. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology.* 12 de noviembre de 2013;81(20):1759-67.
34. Tur C, Khaleeli Z, Ciccarelli O, Altmann DR, Cercignani M, Miller DH, et al. Complementary roles of grey matter MTR and T2 lesions in predicting progression in early PPMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2011;82(4):423-8.
35. Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology.* noviembre de 2010;257(2):463-9.
36. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol.* agosto de 2010;257(8):1256-64.
37. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol.* septiembre de 2008;64(3):255-65.
38. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, Inglese M, Martinelli V, Comi G, et al. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain.* octubre de 2003;126(Pt 10):2323-32.
39. Oliveira SR, Simão ANC, Alfieri DF, Flauzino T, Kallaur AP, Mezaroba L, et al. Vitamin D deficiency is associated with disability and disease progression in multiple sclerosis patients independently

- of oxidative and nitrosative stress. *J Neurol Sci.* 15 de octubre de 2017;381:213-9.
40. Zhang Y, Liu G, Han X, Dong H, Geng J. The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China. *J Neuroimmunol.* 15 de agosto de 2016;297:127-31.
 41. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard J-M, Dive D. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 14 de octubre de 2018];16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888661/>
 42. IASP Terminology - IASP [Internet]. [citado 19 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
 43. Treating pain in multiple sclerosis: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 12, No 15 [Internet]. [citado 18 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.2011.607162?journalCode=ieop20>
 44. Múniera JLS. El dolor en la esclerosis múltiple. 2009;25(1):3.
 45. Multiple Sclerosis, International Federation. Dolor y EM. MS in focus [Internet]. 2007;(10). Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-10-Pain-Spanish.pdf>
 46. Scherder R, Kant N, Wolf E, Pijnenburg ACM, Scherder E. Pain and Cognition in Multiple Sclerosis. *Pain Med.* 1 de octubre de 2017;18(10):1987-98.
 47. Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol.* octubre de 2009;256(10):1773-4.
 48. Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurología.* mayo de 2011;26(4):208-13.
 49. Marck CH, De Livera AM, Weiland TJ, Jelinek PL, Neate SL, Brown CR, et al. Pain in People with Multiple Sclerosis: Associations with Modifiable Lifestyle Factors, Fatigue, Depression, Anxiety, and Mental Health Quality of Life. *Front Neurol* [Internet]. 5 de septiembre de 2017 [citado 26 de septiembre de 2018];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591834/>
 50. Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain.* diciembre de 2006;22(9):812-9.
 51. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* mayo de 2007;13(4):527-33.
 52. Schyns F, Paul L, Finlay K, Ferguson C, Noble E. Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clin Rehabil.* septiembre de 2009;23(9):771-81.
 53. Negahban H, Rezaie S, Goharpey S. Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil.* diciembre de 2013;27(12):1126-36.
 54. (Multiple Sclerosis, International Federation. La fatiga y EM. MS in focus [Internet]. enero de 2012; Disponible en: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-19-Fatigue-Spanish.pdf>
 55. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* diciembre de 2006;13(12):1333-9.
 56. Italian REMS Study Group, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep.* julio de 2008;31(7):944-52.
 57. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M, North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: The North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes.* 14 de noviembre de 2008;6:100.
 58. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand.* diciembre de 2005;112(6):463-8.
 59. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of «poor sleep» among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med.* enero de 2009;10(1):26-34.
 60. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* junio de 1989;46(6):676-80.
 61. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* noviembre de 1995;45(11):1956-61.
 62. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A, et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 15 de marzo de 2004;218(1-2):103-8.
 63. Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 16 de mayo de 2012 [citado 15 de mayo de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007280.pub3>
 64. Lange R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol.* abril de 2009;256(4):645-50.
 65. Dinges DF, Arora S, Darwish M, Niebler GE. Pharmacodynamic effects on alertness of single doses of armodafinil in healthy subjects during a nocturnal period of acute sleep loss. *Curr Med Res Opin.* enero de 2006;22(1):159-67.
 66. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler.* abril de 2002;8(2):161-8.
 67. Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, et al. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol.* agosto de 2002;249(8):1027-33.
 68. Flensner G, Lindencrona C. The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *J Adv Nurs.* marzo de 2002;37(6):541-50.
 69. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology.* noviembre de 1994;44(11 Suppl 9):S12-20.
 70. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol.* noviembre de 2009;256(11):1932-5.
 71. Multiple Sclerosis International Federation. La espasticidad en EM. 2008;12. Disponible en: <https://aedem.org/publicaciones/revistas-ms-in-focus>

72. Velikonja O, Curić K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. septiembre de 2010;112(7):597-601.
73. Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. febrero de 2001;70(2):174-9.
74. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. marzo de 1991;72(3):186-9.
75. Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK, Ravnborg M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. *Acta Neurol Scand*. abril de 2000;101(4):244-8.
76. Haselkorn JK, Loomis S. Multiple Sclerosis and Spasticity. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 1 de mayo de 2005;16(2):467-81.
77. Emre M, Leslie G.C, Muir C, Part NJ, Pokorny R, Roberts RC. Correlations between dose, plasma concentrations, and antispastic action of tizanidine (Sirdalud). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. noviembre de 1994;57(11):1355-9.
78. Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG, Vollmer T, Hudson S, Francis GS, et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. junio de 1997;54(6):731-6.
79. Vakhpova V, Auriel E, Karni A. Nightly sublingual tizanidine HCl in multiple sclerosis: clinical efficacy and safety. *Clin Neuropharmacol*. mayo de 2010;33(3):151-4.
80. Cartledge NE, Hudgson P, Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity. *J Neurol Sci*. septiembre de 1974;23(1):17-24.
81. Roussan M, Terrence C, Fromm G. Baclofen versus diazepam for the treatment of spasticity and long-term follow-up of baclofen therapy. *Pharmatherapeutica*. 1985;4(5):278-84.
82. Rode G, Maupas E, Luauté J, Courtois-Jacquín S, Boisson D. [Medical treatment of spasticity]. *Neurochirurgie*. mayo de 2003;49(2-3 Pt 2):247-55.
83. Ratto D, Joyner RW. Dantrolene. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 16 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535398/>
84. Sturgill EL, Wittwer RL. Novel Treatment Using Intravenous Dantrolene Sodium for Postoperative Exacerbated Spasticity in Multiple Sclerosis: A Case Report. *A Pract*. 1 de julio de 2018;11(1):25-7.
85. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol*. 2014;71(5-6):271-9.
86. Oreja-Guevara C, Casanova B, Manuel Ordas C, Vila C, Asensio Torres D, Massana M. Observational Safety Study of THC: CBD Oromucosal Spray (Sativex) in Multiple Sclerosis Patients with Spasticity. *Clin Exp Pharmacol*. 1 de octubre de 2015;5:2161-1459.
87. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol*. octubre de 2006;253(10):1337-41.
88. Mehta LR, McDermott MP, Goodman AD, Schwid SR. A randomized trial of memantine as treatment for spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. febrero de 2010;16(2):248-51.
89. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. enero de 2009;41(1):13-25.
90. Akkaya T, Unlu E, Alptekin A, Gumus HI, Umay E, Cakci A. Neurolytic phenol blockade of the obturator nerve for severe adductor spasticity. *Acta Anaesthesiol Scand*. enero de 2010;54(1):79-85.
91. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. marzo de 1999;161(3):743-57.
92. Subak LL, Quesenberry CP, Posner SF, Cattolica E, Soghikian K. The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. julio de 2002;100(1):72-8.
93. Jacquetin B, Wyndaele J. Tolterodine reduces the number of urge incontinence episodes in patients with an overactive bladder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. septiembre de 2001;98(1):97-102.
94. Chancellor MB, Appell RA, Sathyan G, Gupta SK. A comparison of the effects on saliva output of oxybutynin chloride and tolterodine tartrate. *Clin Ther*. mayo de 2001;23(5):753-60.
95. Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia--a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord*. marzo de 1999;37(3):196-200.
96. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*. febrero de 2004;93(3):303-10.
97. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. abril de 2011;68(4):437-44.
98. Wefer B, Ehlen B, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, et al. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany. *World J Urol*. junio de 2010;28(3):385-90.
99. Masumori N, Miyamoto S, Tsukamoto T, Furuya S, Iwasawa A, Sato T, et al. The efficacy and safety of propiverine hydrochloride in patients with overactive bladder symptoms who poorly responded to previous anticholinergic agents. *Adv Urol*. 2011;2011:714978.
100. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol*. abril de 2004;45(4):510-5.
101. Chartier-Kastler EJ, Ruud Bosch JL, Perrigot M, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol*. noviembre de 2000;164(5):1476-80.
102. Prasad RS, Smith SJ, Wright H. Lower abdominal pressure versus external bladder stimulation to aid bladder emptying in multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. febrero de 2003;17(1):42-7.
103. Alan J Thompson, Sergio E Baranzini, Jeroen Geurts, Bernhard Hemmer, Olga Ciccarelli. Multiple sclerosis. *Seminars in Neurology*. Volume 39, Issue 10130, P1622-1636, April 21, 2018. March 22, 2018. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

104. Gómez-Barrios, Juan Vicente, & Tortorici, Víctor. (2009). Mecanismos del dolor neuropático: Del laboratorio a la clínica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 28(1), 2-11. Recuperado en 20 de abril de 2020, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642009000100002&lng=es&tling=es.
105. González Yibirín, M, & Barreto Seachoque, B. (2010). Evaluación del Diclofenac Potásico Diklason®, ampollas en el dolor agudo postoperatorio. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 29(1), 10-14. Recuperado en 20 de abril de 2020, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642010000100004&lng=es&tling=es.
106. Llerena L, Acurio D. Alternativas emergentes en la farmacoterapia de la neuralgia del trigémino. *Archivos venezolanos de farmacología y terapeutica*. 2019;38(5).
107. Chávez, Mervin, Nava, Manuel, Palmar, Jim, Martínez, María Sofía, Graterol Rivas, Modesto, Contreras, Julio, Hernández, Juan Diego, & Bermúdez, Valmore. (2017). En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36(1), 10-21. Recuperado en 20 de abril de 2020, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642017000100002&lng=es&tling=es.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

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

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST