

Esclerosis Multiple en un Hospital del Litoral Ecuatoriano

Tomás Alarcón G, Rafael Aguirre N, Enrique Díaz C, Rocío Santibáñez V, Carlos Navas P, Gabriela Acuña Ch.

Servicio de Neurología, Hospital Regional del IESS, Dr. Teodoro
Maldonado Carbo, Guayaquil – Ecuador

Resumen

Objetivo: Se realiza estudio observacional en 45 pacientes afectados de esclerosis múltiple en un hospital del Litoral ecuatoriano. **Métodos:** Durante el lapso de 8 años (2002 - 2010) se valoran caracteres demográficos y clínicos, el estado de discapacidad empleando la escala modificada de Kurtzke y la respuesta al tratamiento inmunomodulador. **Resultados:** De los 45 pacientes estudiados el 58% fueron mujeres, el grupo etario más frecuente fue entre 30 – 39 años, predominó la forma remitente recidivante seguida de la forma secundaria progresiva, se determina que la resonancia magnética es el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes y que la tasa de recaídas fue baja usando la terapia inmunomoduladora. **Conclusiones:** Del estudio se deduce que la presentación de la enfermedad en un hospital del litoral ecuatoriano es menor que en la región interandina debido probablemente a condiciones demográficas diferentes pero que las características clínicas, la forma de la enfermedad y el resultado al tratamiento son similares a las series encontradas en países de las mismas características.

Palabras Clave: Esclerosis múltiple, desmielinización, terapia inmunomoduladora.

Abstract

Objective: An observational study was conducted in 45 patients with Multiple Sclerosis in a hospital in the Ecuadorian Coast, in order to characterize the disease in our environment. **Methods:** During the period of 8 years (2002 - 2010), demographic and clinical characteristics, disability status using the modified Kurtzke, assessment of functional systems and response to immunomodulatory treatment are evaluated. **Results:** Of the 45 patients studied 58% were women, the most common age group was between 30 - 39 years. The predominating type was relapsing remitting (RR) followed by secondary progressive (SP). It is determined that the nuclear magnetic resonance (RM) is the complementary method of choice for diagnosis and monitoring of patients and the relapse rate was low using immunomodulatory therapy. **Conclusions:** The study suggests that the presentation of the disease in a hospital in the Ecuadorian coast is lower than in the inter-Andean region probably due to demographics or other factors yet to be determined, but that the clinical features, the subtypes of the disease and immunomodulatory treatment response is similar to the series found in countries of the same characteristics.

Keywords: Multiple sclerosis, demyelination, immunomodulatory therapy

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es un proceso desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) que se caracteriza por ataques recurrentes con disfunción neurológica focal y multifocal que por lo general afecta a individuos en las etapas mas productivas de la vida.¹

Hace 20 años hablar de EM en el Ecuador era referirse o controlar casos anecdóticos de pacientes que habían sido diagnosticados y tratados en EEUU o Europa y en no pocas ocasiones se dijo que la enfermedad no era patrimonio en regiones de climas tropicales sino de zonas que se acercan a los polos, es decir climas fríos.

Con el advenimiento de la Resonancia Magnética nuclear (RM) a ciudades del país, así como del estudio de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo (LCR) y los Potenciales Evocados el diagnóstico se ha hecho más frecuente.

La RM jugó un papel importante el diagnóstico y manejo de la enfermedad debido a tres factores: a) En base al cuadro clínico ofrece un diagnóstico temprano y seguro, b) Contribuye al entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y la relación de los cambios de acuerdo al curso clínico de la misma y c) Juega un rol decisivo en el monitoreo de los efectos de la Terapia actual, específicamente en identificar la respuesta individual que da la Terapia en cada caso.²

La República del Ecuador se encuentra en la línea ecuatorial entre Colombia y Perú, con coordenadas de 1° 21'

de Latitud Norte y 4° 58' de Latitud sur; 75° 11 y 81° 10' long. Con una superficie de 256.370 Km² (Islas Galápagos con 8.000 Km²). Y tres regiones definidas con situación geomorfológica especial a nivel continental, de ellas la costa situada entre el Océano Pacífico y la Cordillera de los Andes posee un clima cálido y húmedo con temperaturas entre 18° y 30° C variante con el tipo de estación.

En la parte sur se encuentra la ciudad de Guayaquil la mas poblada del país con 3.000.000 millones de habitantes, está el Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la Seguridad Social Ecuatoriana (IESS), hospital General de 500 camas donde se han valorado y tratado pacientes con EM. La Epidemiología de la EM ha sido estudiada en países desarrollados estimando su prevalencia entre 80 y 300 / 1.000.000 a diferencia de países en vías de desarrollo donde con estudios limitados se reporta una prevalencia de 5/ 100.000 habitantes.^{3,4}

En el país se ha reportado un solo estudio sobre la frecuencia de la EM, de tipo observacional realizado entre Mayo y Junio del 2005 para calcular la prevalencia puntual de EM la que fue de 1.2% 100.000 habitantes con una relación mujer varón de 2.5:1; los pacientes que viven a nivel del mar la prevalencia fue de 0.67 % 100.000 y para los que viven en la altura andina fue de 1.71 % 100.000 habitantes: este estudio constituye una primera aproximación de la EM en el Ecuador.⁵

Pacientes y métodos

El Sistema Nacional de Salud se caracteriza por su segmentación con varios financiadores y proveedores bajo la rectoría del Ministerio de Salud Pública, la cobertura de la Seguridad Social es relativamente baja (IESS 10% y Seguro Campesino 10%), la red asistencial pública es limitada quedando un 30% de la población sin cobertura.

Los pacientes estudiados en esta serie corresponden a derecho habientes afiliados al IESS que fueron valorados, diagnosticados y la mayor parte tratados en el Servicio de Neurología del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil donde dichos pacientes fueron diagnosticados de EM según los criterios de Poser et al⁶ y Mc Donald⁷ con una escala EDSS de ingreso igual o menor a 5.5.

Se realizó un estudio observacional, transversal por un periodo de tiempo de 8 años (desde el 1 de enero del 2002 al 30 de diciembre 2010) para valorar la presentación clínica, su síntoma inicial, el tipo de EM presentado, la evolución de la discapacidad mediante la Escala de Kurtzke (Tabla 1) y establecer su evolución en base al tratamiento inmunomodulador, observar su evolución de acuerdo a criterios clínicos, establecer la tasa de recaída anual y efectos secundarios más frecuentes con el uso de esta terapéutica.

A todos nuestros pacientes se le realizó una rigurosa investigación clínica, neurorradiológica en base a estudios de resonancia magnética efectuados a los 3 y 9 meses, con un control anual; en la mayor parte de ellos se realizó potenciales evocados visuales (patrón Damero), auditivos y en 6 somatosensoriales. A 23 de nuestros pacientes se realizó estudios de LCR para determinar la presencia de bandas oligoclonales y de anticuerpos antimielina.

Resultados

El número de pacientes estudiados fue de 45 y el sexo predominante fue el femenino con 58% (n=26) y la edad de los pacientes fluctuó entre 20 y 50 años en el 75,55 % (n=34). La mayor presentación fue entre 30 – 39 años con el 33,33 % (n=15), entre 20 – 29 años con el 22,22 % (n=10) y con el 20 % (n=9) entre 40 – 49 años. (Figuras 1, 2 y 3) Tres (6,6 %) pacientes de nuestra serie tienen origen europeo y 4 (8,8 %) de ellos realizaron viajes al exterior, el resto (84,44 %) habían nacido y vivido en el litoral ecuatoriano. En cuanto al tipo de enfermedad, el 64.44 % (n=29) tenía la forma recurrente remitente (RR), secundaria progresiva (SP) 22,22% (n=10), primaria progresiva (PP) 11,11% (n=5) y con el tipo secundaria progresiva en brotes 2,22% (n=1). (Figura 4)

Las manifestaciones clínicas más frecuentes iniciales fueron: compromiso piramidal 31,11% (n=14), neuritis óptica 20% (n=9), trastorno cerebeloso 13,33 % (n=6), manifestaciones de tallo 11,11% (n=5), compromiso medular 8,88 % (n=4), trastornos sensitivos 6,66% (n=3) y con el 2,22% (n=1) trastornos hipotalámicos, fatiga y signo de Lhermitte respectivamente. (Figura 5) Se encontró que 10 (22,22%) pacientes tuvieron de 3 – 5 ataques, 6 (13,33%) tuvieron 2 ataques y 3 (6,66%) más de 5 ataques y la mayor parte 1 (2,22%) ataque previo al tratamiento.

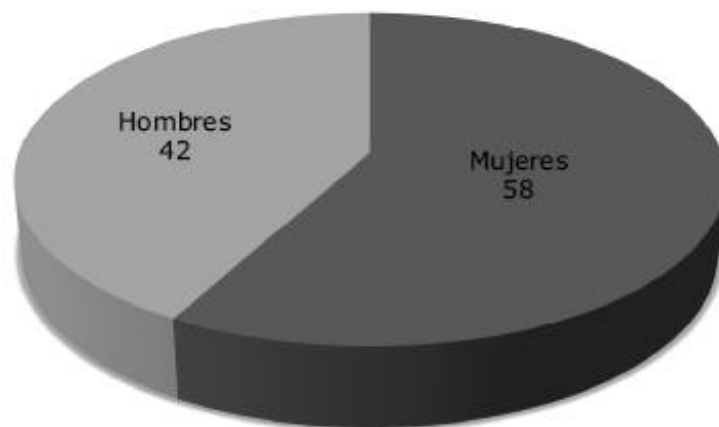


Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo

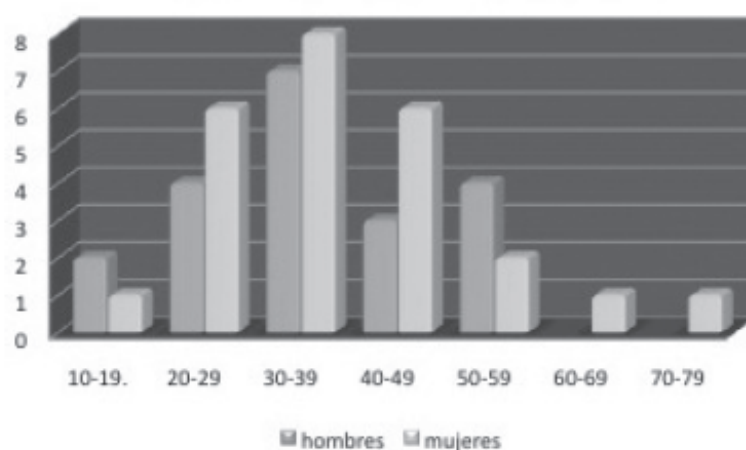


Figura 2. Distribución según grupos de edad

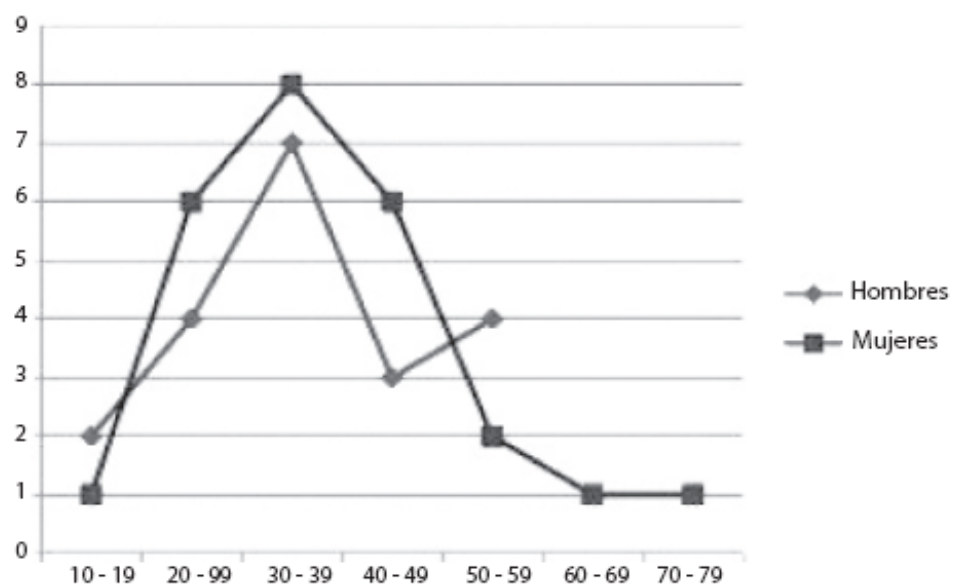


Figura 3. Comportamiento según edad y sexo

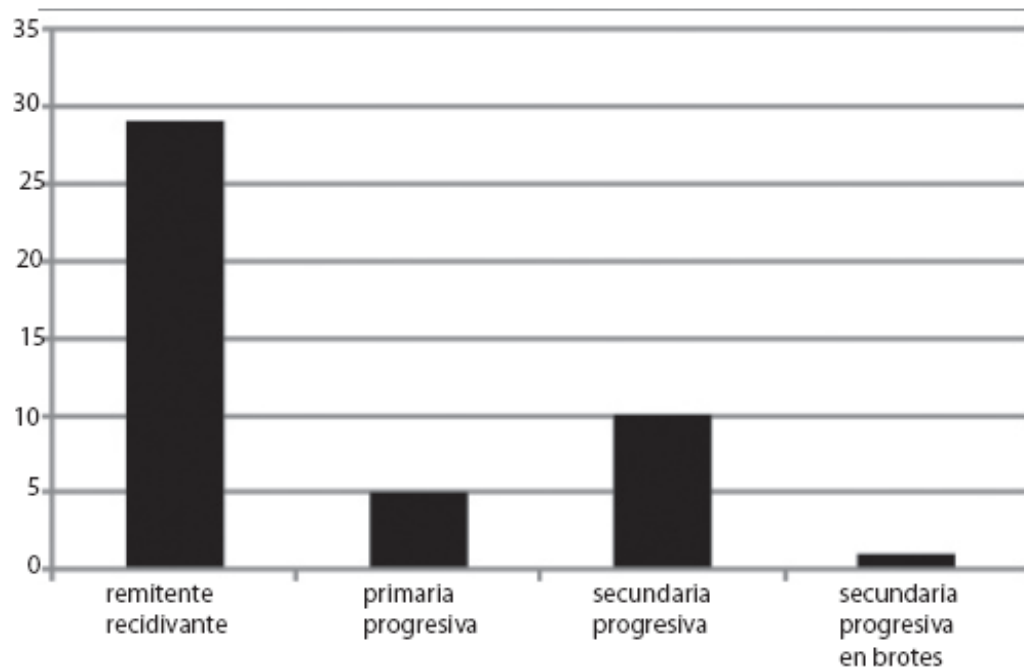


Figura 4. Formas clínicas de Esclerosis Múltiple en nuestra serie.

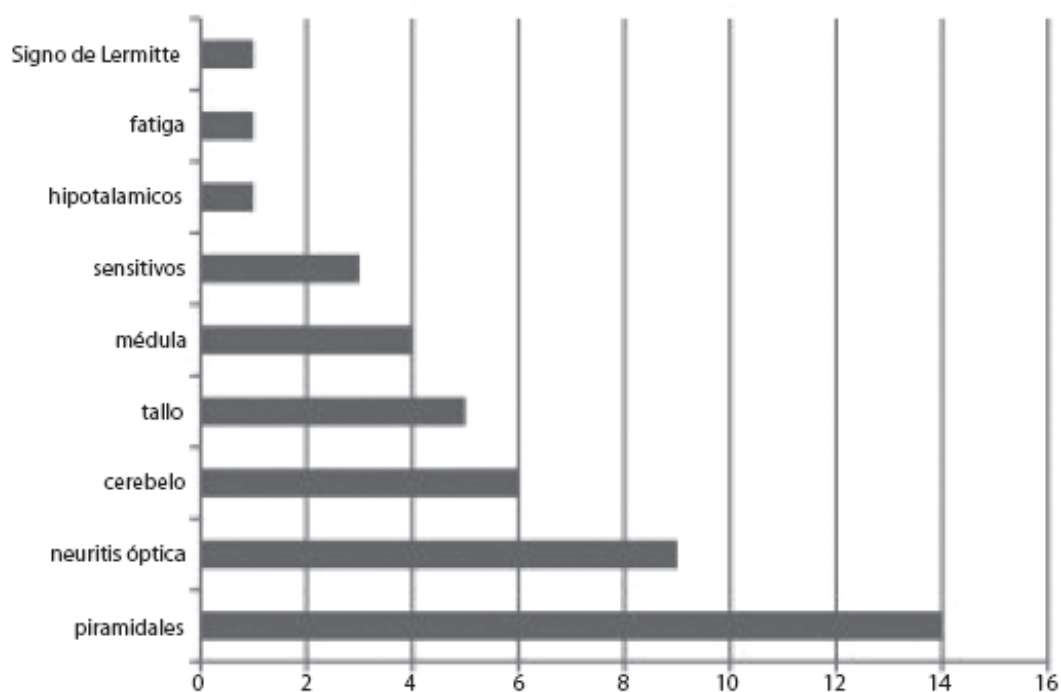
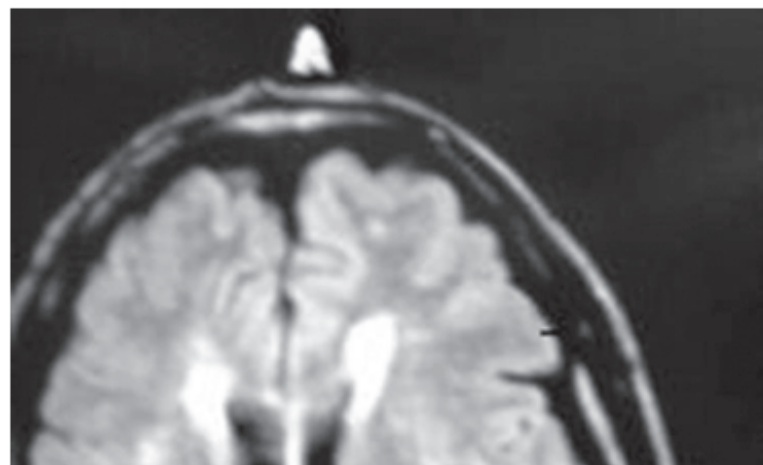
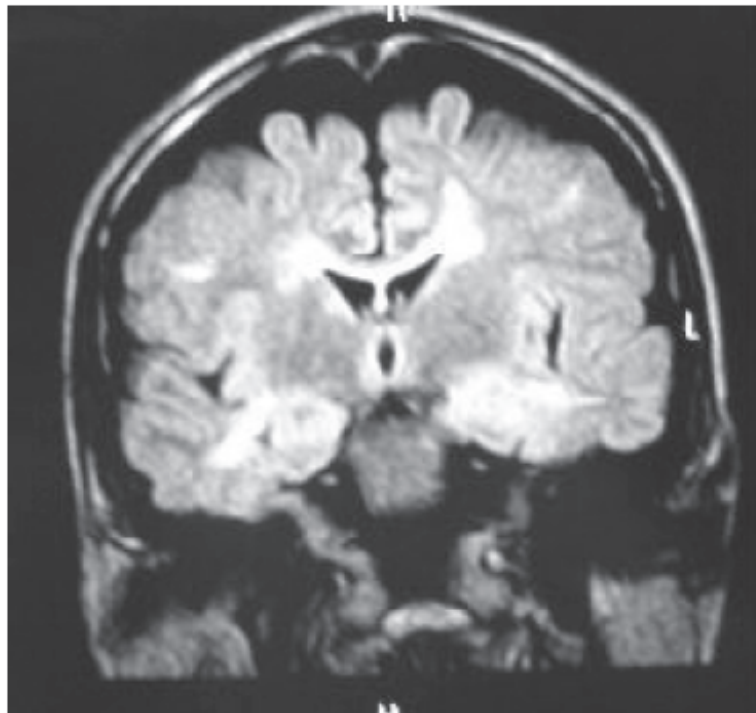
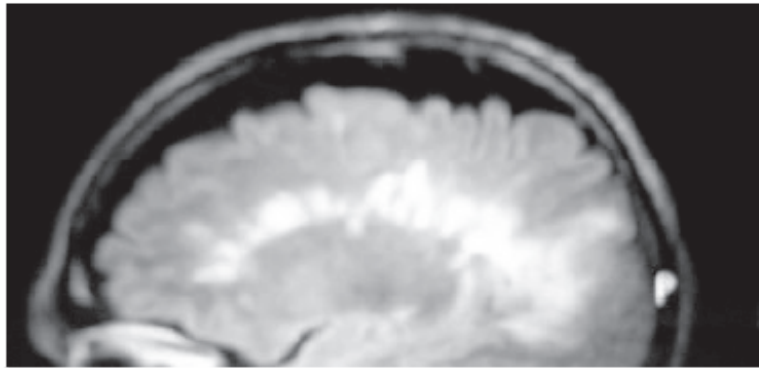


Figura 5. Manifestaciones clínicas como presentación inicial





Figuras 6A, 6B, 6C. RMN de cerebro en FLAIR cortes axial, coronal y sagital que demuestran lesiones periventriculares hiperintensas y en centro semioval. En la vista sagital se observa la típica extensión digitiforme (dedos de Dawson), siguiendo la distribución venosa

Los controles radiológicos realizados con RMN de cerebro con cortes axiales, coronales y sagitales con infusión de gadolinio demostraron que este procedimiento fue óptimo para el diagnóstico y monitoreo de los pacientes con esclerosis múltiple (Figuras 6A, 6B y 6C) así como el valor de los potenciales evocados visuales en el complemento diagnóstico de la enfermedad.

Con respecto a la evolución clínica mediante la escala EDSS hubo una tendencia a mantener la puntuación promedio sin mayor progresión durante el seguimiento. En la puntuación en pacientes con formas RR que recibieron Interferon beta 1a o 1b fue de 2,8 que se mantuvo durante los primeros 3 meses de tratamiento luego disminuyó a 2,29 en los tres meses siguientes y posteriormente se incrementó al 2,63 hasta los 2 años de tratamiento.

En los pacientes con la forma SP que recibieron interferon beta 1a o 1b fue de 4,63 durante el primer mes de tratamiento que disminuyó a 6,63 durante el segundo y tercer mes de tratamiento, se incrementó al 3,63

durante el 4to y 5to mes para luego caer al 2,79 hasta los 2 años de tratamiento manteniendo una EDSS menor que en la fase inicial.

El número de recaídas con ambos interferones fue bajo ya que el 71,1% (n=32) de los pacientes no la presentaron, el promedio anual de recaídas bajó de 1,3 a 0,35 con el tratamiento modificador de la enfermedad.

Los efectos adversos con el uso de esta terapia fueron síndrome pseudogripal (86,66%), dolor en el sitio de aplicación (28,88%), elevación de transaminasas hepáticas (17,77%), reacciones cutáneas locales (13,33%) y depresión en 2 (4,44%) pacientes.

Discusión

Los pacientes de EM en nuestra serie corresponden a la de un Hospital General de una zona del litoral ecuatoriano, que tenían características etáreas y de género similares a las encontradas en pacientes de otras regiones con esta enfermedad con un promedio de edad entre los 20 y 45 años y predominio del sexo femenino. La mayor parte de ellos recibió tratamiento con fármacos inmunomoduladores a diferencia de otros centros en el país que no lo reciben por el alto costo al Sistema de Salud.6-11

Tabla 1

ESCALA AMPLIADA DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD	
0.0	Exploración neurológica normal (Todos grado 0 en los SF)
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en 1 SF (grado 1)
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de 1 SF (Mas de 1 SF grado 1)
2.0	Discapacidad mínima en 1 SF (un SF grado 2, otros 0 o 1)
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (2 SF grado 2, otros 1 o 0)
3.0	Discapacidad moderada en 1 SF (un SF grado 3, otros 0 o 1) o discapacidad leve en en tres o cuatro SF grado 2, o dos SF grado 3, o 5 SF grado 2
3.5	Completamente ambulatorio pero con capacidad moderada en 1 SF (un SF grado 3) y uno o dos SF grado 2, o dos SF grado 3, o 5 SF grado 2) otros 0 o 1.
4.0	Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 m.
4.5	Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 300 m.
5.0	Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 200 m.
5.5	Ambulatorio, capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 100 m.
6.0	Necesidad de apoyo unilateral de forma constante o intermitente para caminar 100 m con o sin descanso.
6.5	Necesidad de apoyo bilateral de forma constante o intermitente para caminar 20 m con o sin descanso.
7.0	Incapacidad para caminar más de 5 m aun con ayuda: esencialmente restringido a silla de ruedas, se autopropulsa y traslada solo.
7.5	Puede dar solamente unos pasos: restringido a silla de ruedas, precisa ayuda para desplazarse.
8.0	Esencialmente restringido a una cama o silla de ruedas. Puede estar levantado la mayor parte del día, mantiene funciones de autocuidado, uso efectivo de miembros superiores.
8.5	Esencialmente restringido a una cama la mayor parte del día. Mantiene parcialmente el uso de miembros superiores, retiene algunas funciones de autocuidado.
9.0	Paciente encamado, puede comunicarse y comer.
9.5	Paciente encamado, incapaz de comunicarse y comer.
10	Fallecimiento debido a EM

SF: Sistema Funcional

Tabla 2

EDSS	DEFINICIÓN Y EQUIVALENCIA EN SISTEMAS FUNCIONALES
0	Examen neurológico normal. (todos SF grado 0, incluyendo Cb grado 1)
1	Sin discapacidad, signos mínimos. (cualquiera / todos grado 1)
2	Minima discapacidad (1 o 1 grado 2)
3	Moderada discapacidad (1 o 2 grado 3 o severo grado 2)
4	Discapacidad no interfiere (1 grado 4 o algunos 3)
5	Discapacidad con limitación de la marcha a 2 cuadras (1 grado 5 o menos combinados)
6	Asistencia para caminar. (1 grado 6 o menos combinados)
7	Silla de ruedas sin ayuda. (usualmente grado 4 + en algunos)
8	Paciente postrado pero con movimiento funcional de brazo (usualmente grado 4 + en varios)
9	Paciente postrado, asistencia completa (usualmente grado 4 + en la mayoría)
10	Muerte

Modificado de Kurtzke

El cuadro clínico con su sintomatología y signología está de acuerdo con la de otros estudios similares.¹²⁻¹³ Dentro de un mismo país, sin embargo, la prevalencia e incidencia en nuestra serie es menor comparada con centros hospitalarios de la sierra ecuatoriana quizás debido a factores climáticos y demográficos.

El porcentaje de recaídas en nuestros pacientes también es similar al reportado en otras series y en cuanto a su evolución valorada por escalas ampliamente reconocidas a nivel mundial (EDSS) se ajusta también a lo encontrado en otras series.

La valoración y el seguimiento de los casos, en base a controles por RM demostró que ésta es la herramienta mas útil, al momento, no sólo para el diagnóstico sino que permite controlar su evolución en pacientes no tratados (evolución natural) y de los que recibieron tratamiento como la mayor parte de los pacientes de nuestra serie.¹⁴⁻¹⁶ La formación de las imágenes en RM se basa en los distintos tiempos de relajación de los protones que componen los tejidos, colocados en un campo magnético y expuesto a pulsos de radiofrecuencia. La sustancia blanca está compuesta por membranas ricas en fosfolípidos y proteínas.

El contenido neto de agua es inferior al de la corteza y núcleos grises centrales con mayor concentración de protones por lo que la sustancia blanca a nivel de los hemisferios cerebrales, en el tallo y en la médula normalmente presenta tiempos cortos de relajación con hiperintensidad en secuencias T1 e, hipointensidad en OPD, T2 y FLAIR en base a que los factores histopatológicos de la EM contribuyen a la apariencia de las lesiones vistas en RM con alteración de la barrera hematoencefálica.^{17,18} La posterior destrucción y lisis de la mielina, que es fagocitada por los macrófagos apagándose así el proceso inflamatorio inicial con posterior reacción glial astrocítica pero con disminución del volumen de mielina y expansión del espacio extracelular persistiendo la hiperintensidad de la lesión; en largo plazo el desbalance entre desmielinización, remielinización, pérdida axonal y reemplazo por agua que provoca la presencia de atrofia con aumento del volumen ventricular y el tamaño de surcos y cisternas.¹⁹ (Figura 6).

A mas de las alteraciones neurorradiológicas encontradas en nuestros pacientes, que fueron seguidas con controles por el lapso de ocho años, hay que destacar el apoyo al diagnóstico dado por el estudio de LCR con determinación de bandas oligoclonales así como el estudio de Potenciales Evocados visuales que se realizó, todos ellos con alteraciones que apoyaron el diagnóstico en pacientes con EM.^{20,21}

El tratamiento recibido por los pacientes de nuestro estudio así como el porcentaje de pacientes libres de recaídas (75%) es alentador con el tratamiento con inmunomoduladores que además presentan pocos efectos adversos, también descritos en otros estudios demostrando eficacia especialmente en las formas RR y SP²²⁻²⁵ sin dejar de valorar los nuevos avances con otros tipos de tratamiento (inmunosupresores) algunos con fármacos receptores-moduladores por vía oral que demuestran mayor disminución de las recaídas comparados con la terapia inmunomoduladora con los interferones.²⁶⁻³¹

Es necesario mayor observación al seguimiento de los casos en nuestra serie así como de los nuevos casos que sin duda se presentarán, por lo que esta observación pretende alertar sobre la presencia de la EM, su

mejor conocimiento y manejo para un mejor control de esta entidad que se pensó no era tan común en nuestro medio y que ataca a población en etapas productivas de la vida.

Bibliografía

1. Weinshenker BG, Rice GP, et al. The natural history of Multiple Sclerosis: A geographical based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989;112:1419-1428.
2. Lovbald K, Anzalone N, et al.; MR imaging in Multiple Sclerosis: Rewied and Recommendations for Current Practices ANJR. 2010
3. Corona T, Román GC.: Multiple Sclerosis in Latin American. *Neuroepidemiology*. 2006; 26: 1-3.
4. Toro J, Sarmiento OL, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in Bogotá. *Neuroepidemiology*. 2007. 28: 35-38.
5. Abad P, Perez M, Alarcón T, y cols. Evidencia Epidemiológica de la Esclerosis Múltiple en el Ecuador. Congreso LACTRIMS, 2.005. Isla Margarita, Venezuela.
6. Hernandez MA.: Epidemiology of multiple sclerosis in the Cabary Islands (Spain). A study on the island La Palma. *J. Neurol*. 2002; 24: 70-75.
7. Cristiano E.: Prevalence of multiple sclerosis in Argentina estimated by captured-recaptured method.. *MS* 1977;3:282.
8. Vizcarra-Escobar D y colbs.: Esclerosis Múltiple en Perú.Descripción Clínica-Epidemiológica de una serie de pacientes..*Rev.Neurol*. 2005; 41: 591-595.
9. Cabrera Gomez J, Snante- Capote E, Echazabal N, et al. Estado actual de la Esclerosis Múltiple en Cuba. *Rev. Neurol*. 2000; 31: 482-493.
10. Arruda W, Scola R, et al.: Multiple Sclerosis: Report of 200 cases from Curitiba, Brazil in comparison with others Brazilin series. *Arq. Neuroph*. 2001; 59: 165-170.
11. Rojas-Huerto E, Córdona –Ruiz J, y cols: Esclerosis Múltiple en el Hospital Guillermo Almenara, Lima-Perú.En E M. Una mirada Ibero-Panamericana.. Edit. DEMOS Publishing. 2008. Pg 193-196.
12. Poser CM, Paty DW, Scheimberg L New diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines for research protocols. *Annn. Neurol*. 1983; 13: 227-231.
13. Mc Donald WI, Compston A, Elan G, et al.: Re - commended diagnostic criteria for multiple sclerosis . Guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2001;50: 121-127.
14. Rovira A, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis : an overview. *Eur. J. Radiol*. 2008; 67: 409-11.
15. Bakshi T. Thompson AJ, Rocca MA, et al.: MRI in multiple esclerosis : current status and future prospects . *Lancet. Neurol*. 2008 ; 7 :615-625.
16. Terra E, Arriagada C, y colbs. El aporte de la RM en el diagnóstico y control en la Esclerosis Múltiple. Una mirada IberoPanamericana. DEMOS Publishing. 2008. Pag. 629-631
17. Alarcon T. Esclerois Mukltiple. *Rev. Ecuato de Neurologia* 2004. Vol.13. Nº 3. Pag. 72-78.
18. Oehninger O Exploracion Inmunoproteivca del LCR en la Esclerosis Multiple. : En Esclerosis Multiple. Demos Ed. 2008, Pag 703- 724.
19. 19. Compston A, Coles A.: Multiple Sclerosis. *LANCET*. 2008, 372 : 1502-17
20. 20. Navarrete M. Potenciales Evocados en Esclerosis Múltiple. En Esclerosis Multiple. Dem,ios Ed. P. 691-701.
21. Alarcón T y colbs.: Potenciales Evocados en la práctica Médica. *Medicina de Hoy*. Vol 2. Nº 1. 1998.
22. Comi G, Why treat of multiple sclerosis patients ?. *Curr. Opin. Neurol*. 2000, 13: 235-240.
23. Cohen BA. Khan O, Jeffery DL.: Identyfing treating patients mith suboptimal responses. *Neurology*. 2004. Supplem.6 S33- S 40.
24. Oehninger O, Buzó R,. EM: Niveles diferenciales intrarraquideos de desmielinización. *Arch. Med. Inter*. 1992; 14: 9-4.
25. Gooding DS, Frohman EM, et al.:Diseases modifying therapies in MS.*Neurology* 2002,; 58:169-178.
26. Rudick RA, Goodkin DE, et al. : Intramuscular Interfero beta 1a on neurology disability in relapsing. Multiple sckerosis. *Neurology*, 1997
27. Panitch H, Goodin DS, et al.: Ramdomized, comparativy study of Interferon beta 1atreatment regimen in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002, 59:1496- 506.
28. Goodin DE: Interferon beta therapy for multiple sclerosis. *LANCET*. 1998, 352: 1486-1487.
29. Kappos L and others: A placebo controlled trial of oral Fingolimod in relapsing MS. *The New England Journal of Medicine*. Vol 362 . Nº 5 Febrero 4, 2010.
30. Cohen J.A. and others: Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for relapsing multiple scleroris. *The NEJM*. Vol 362. Nº 5. Pag 387-401. Feb 2010.
31. Giovannnoni G.: Management of secondary-progressive musltiple sleosis. *CNS drugs*. 2004, 18: 653- 669.