

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN; EL DESAFÍO EN HONDURAS

Multiple Sclerosis: A Review; The Challenge in Honduras

Orlando Garner Cruz,¹ Álvaro Donaire,² Ana Ramírez Berlioz,³
Stephanie Wagner,⁴ Víctor M. Rivera.⁵

¹Residente de primer año de Medicina Interna, Texas Tech University Health Sciences Center.

²Residente de segundo año de Pediatría, Lincoln Medical and Mental Health Center.

³Residente de segundo año de Medicina Interna, Texas Tech University Health Sciences Center.

⁴Residente de primer año de Ortopedia y Traumatología, FCM UNAH.

⁵Profesor Emérito Distinguido, Baylor College of Medicine.

RESUMEN. Antecedentes. Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta en su mayoría a adultos jóvenes con predilección por el sexo femenino. Se caracteriza por ser más prevalente en países alejados del ecuador. El diagnóstico actual se basa en los criterios de McDonald los cuales usan a la resonancia magnética (RM) como elemento principal. El manejo de la enfermedad se basa en Tratamientos Modificadores de Enfermedad (TME), moduladores del sistema inmune. **Objetivo.** Se pretende realizar una revisión exhaustiva de la información más actualizada y relevante sobre EM, específicamente como el padecimiento se presenta en Honduras. **Métodos.** El presente estudio se compuso mediante una búsqueda comprensiva de artículos con menos de siete años de publicación en las bases de datos PubMed, LILACS e Hinari, así como adquisición de datos locales. **Desarrollo y Conclusión.** Se encontró que la información relevante a Honduras es muy escasa, que se deben realizar estudios epidemiológicos para identificar y conocer el alcance de esta enfermedad crónica degenerativa incapacitante y el impacto socioeconómico dentro de la población hondureña.

Palabras Clave: esclerosis múltiple, Latinoamérica, Honduras.

INTRODUCCIÓN

La EM es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del SNC de carácter autoinmune que ataca la población joven en su mayoría de sexo femenino. Su etiología es desconocida pero se han propuesto varias teorías en cuanto un origen multifactorial que involucra predisposición genética y situaciones ambientales.¹ La EM se caracteriza por lesiones en la materia blanca y gris del SNC con pérdidas de mielina, axones y oligodendrocitos. Estas lesiones son provocadas por inflamación causada por linfocitos periféricos activados que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). Ataques clínicos en la forma de EM remitente-recurrente (EMRR), se presentan con signos y síntomas neurológicos que empeoran durante días o semanas y luego tienden a mejorar o estabilizarse espontáneamente.²

La EM ataca impredeciblemente cualquier parte del SNC. Su sintomatología puede aparentar otras enfermedades. Los criterios de McDonald ayudan a la determinación y definición de diagnóstico, y a la diferenciación con otras entidades; 96% de los 98 países encuestados en el Atlas of MS 2013 utilizan dichos criterios.³

Siendo la EM una de las enfermedades con más investigación y constantes actualizaciones en el área de la neurología, se realiza esta revisión bibliográfica con el objetivo de presentar

la información más actualizada y relevante de una manera sintetizada, enfocados a Latinoamérica y Honduras.

Definición y Etiología

La EM es una enfermedad multifactorial autoinmune neurodegenerativa, no curable, que causa lesiones inflamatorias crónicas a nivel del SNC afectando la materia gris y blanca. Se caracteriza por la pérdida de la vaina de mielina con eventual degeneración axonal irreversible en una proporción de pacientes. Manifestándose clínicamente en recaídas y remisiones espontáneas, puede culminar en incapacidad motora y/o cognitiva permanente, usualmente afectando a los adultos jóvenes caucásicos, con una predilección por el sexo femenino.¹

Hay factores ambientales y genéticos que están involucrados en la etiología de la enfermedad, pero no se ha dilucidado una causa específica. Dentro de los factores ambientales se ha propuesto que una mayor latitud se correlaciona con una mayor incidencia, prevalencia y mortalidad, siendo la exposición a los rayos ultravioleta (UVR) y la vitamina D los factores aparentemente contribuyentes a esta asociación. Sin embargo, también se ha reportado incremento de EM en países con exposición solar importante.^{4,5}

El rol de la exposición solar en la EM está documentado. Personas con actividad queratínica elevada tienen una prevalencia mucho menor de EM, mientras que la enfermedad está más influenciada por la exposición solar que por latitud. Hay una fuerte correlación con la latitud, exposición solar y niveles séricos de vitamina D. Pacientes con EMRR han demostrado

Recibido para publicación 01/2015, aceptado 02/2015

Dirección para correspondencia: Dra. Ana Ramírez Berlioz
Col. Lomas del Guijarro, Residencial Loma Alta #4656 Tegucigalpa, Honduras
Correo electrónico: aramirezberlioz@gmail.com

hipovitaminosis D, especialmente en el transcurso de los meses de invierno y en toda la duración de sus recaídas.⁵ A pesar de esto la hipovitaminosis D no se encuentra exclusivamente en EM y se sigue pensando en una confluencia de causas.⁵

Se ha propuesto además la hipótesis de una etiología viral para EM. Los virus que se han descrito asociados con la enfermedad son de la familia *Herpeviridae*: Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex (HSV), Varicela zoster (VZV), virus Herpes Humano 6 (HHV-6) y Citomegalovirus (CMV) y retrovirus endógeno humano (HERV).⁶

La carga viral de EBV puede ser predictiva del riesgo de EM, además existen antecedentes de infección tardía por este virus en pacientes que posteriormente desarrollaron EM.⁶ El daño causado por EBV al SNC ha sido sustentado con los hallazgos de células T CD8⁺ en el líquido cefalorraquídeo (LCR), específicas para el virus, y ADN del mismo en el cerebro de pacientes con EM.⁶ Retrovirus presentan secuencias específicas en su genoma capaces de neurovirulencia, activando una respuesta autoinmune del huésped. La acción pro-inflamatoria y citotóxica resultante puede conducir a daño axonal y potencialmente a muerte neuronal. Se han aislado e identificado partículas de retrovirus en cultivos realizados en leptomeninges, plexos coroideos y linfocitos B periféricos de pacientes con EM.⁶

Estudios en cohortes mexicanos han evidenciado ADN de VZV en el LCR del 65% de los casos de EM y partículas moleculares parecidas al VZV en 30% de los mismos. El conteo de ADN de VZV fue mayor en los pacientes en recaída, que en aquellos en remisión. Se observó que los pacientes con antecedentes de VZV tienen un riesgo tres veces mayor de EM.^{7,8}

Otros factores ambientales que se han invocado es la exposición al humo de tabaco, que puede conllevar a dos veces el riesgo a desarrollar EM, si el tiempo de exposición es igual o mayor a 10 años.⁹ Otras observaciones, aunque controversiales, han sugerido exposición a vacunas, específicamente contra hepatitis B y contra el virus del papiloma humano (VPH) en vista de inicio de la enfermedad posterior a su aplicación.¹⁰ La denominada "Teoría de la Higiene", propone que los pacientes que están expuestos a un mayor número de infecciones en etapas tempranas de la vida (o que residen en zonas endémicas) son menos propensos a padecer de enfermedades alérgicas y autoinmunes, por lo tanto presentan un menor riesgo a desarrollar EM. Además se ha reportado que las mujeres que han presentado infecciones por *H.pylori*¹⁰ y pacientes con infestación por helmintos¹¹ podrían tener efectos protectores contra EM debido a la capacidad inmunomoduladora de estos microorganismos. Sustentando este punto de vista existen correlaciones epidemiológicas de que los hijos de primera generación de inmigrantes de países emergentes con baja incidencia, hacia otros con alta frecuencia, adquieren el riesgo común del país huésped.¹¹

La predisposición genética a EM radica en una región del brazo corto del cromosoma 6p21 implicado en más del 60% de los pacientes; específicamente, el área que codifica el antígeno humano leucocitario (HLA). Se ha confirmado que el alelo DRB*1501 del HLA es el principal elemento que confiere susceptibilidad a la EM.¹²

Fisiopatología

Individuos nacidos con la propensión genética expresan receptores HLA clase II en sus células presentadoras de antígeno, generalmente macrófagos vigía o células dendríticas, que lo captan y eventualmente lo presentan a linfocitos-T. El antígeno es reconocido erróneamente por las células-T como un agente foráneo. Al semejar un segmento de proteínas similares a la proteína básica de mielina se desencadena una perenne e intermitente cascada anormal forjándose de esta manera un estado autoinmune.¹

La recepción del antígeno por células-T genéticamente determinadas produce auto-activación de las células CD4⁺ y contra la proteína básica de la mielina o sus metabolitos, ocasionando liberación de citoquinas pro-inflamatorias: Interleucina (IL)-23, Factor de Necrosis de Tumor (TNF)- α , Linfotóxina (LT)- α , interferón-gama, entre otros y quimiocinas tales como RANTES, Proteína inducida por Interferon-gama (IP-10) e Interleucina (IL)-8, que reclutan más componentes inmunológicos incluyendo otras células y reacciones moleculares.

El paso a través de la BHE de las células auto-reactivas requiere de espacios creados por inflamación entre las células endoteliales cerebrovasculares, así como mecanismos moleculares que facilitan la permeabilidad y disrupción de la barrera incluyendo Matriz Metaloproteínasa-9¹³ e interacción entre α 4-Integrina¹⁴ y Molécula de Adhesión Vascular Celular (VCAM)-1.¹⁴

El complejo mecanismo celular y molecular inmunitario/inflamatorio que ataca a la mielina puede resultar concomitantemente o como efecto tardío en daño axonal. Intermitencia en el proceso inflamatorio y desmielinizante polirregional es el trasfondo patológico de la conducta recurrente de la mayoría de las formas clínicas de EM y de las fases iniciales de las secundarias progresivas. La transección completa del axón resulta en el sitio de lesión donde existe degeneración walleriana (anterógrada y retrógrada), acompañada por inflamación del axolema y desintegración del citoesqueleto axonal y organelos internos. El daño axonal total es irreversible por lo que su acumulación produce déficits neurológicos permanentes y progresivos.¹

Epidemiología

El número de personas conviviendo con EM ha aumentado en el transcurso de 5 años, pasando a ser de 2.1 millones de personas en el 2008 a 2.3 millones en el 2013. La prevalencia mundial también ha sufrido aumento, reportándose un promedio de 33 por cada 100,000 habitantes en el 2013.³ Se desconoce si este aumento de cifras se debe a que se diagnostica y se reporta más la enfermedad o si hay otros factores que han conllevado a incrementar el número de casos. El número de neurólogos ha aumentado a 1.32 por 100,000 habitantes (aunque en países de bajo ingreso sigue siendo de .03) y la cantidad de máquinas de RM se ha duplicado, especialmente en países emergentes.³ A pesar de que la enfermedad se encuentra en todas las regiones del planeta, siempre se mantiene una fuerte asociación a la distribución geográfica con respecto a las variaciones de latitud, manteniendo siempre la mayor prevalencia en América del Norte y Europa, y la menor prevalencia en África sub-sahariana y Asia del Este.³

Regionalmente se ha visto una prevalencia de 0.75-30 por 100,000 habitantes en la de Latinoamérica.¹⁵ Datos de países Centroamericanos estiman prevalencias de 5.4 por 100,000 habitantes en Costa Rica, 3.3 por 100,000 habitantes en Guatemala, 2 por 100,000 en Nicaragua para el 2013. Estas cifras aumentaron con respecto al 2008 cuando se reportaba 4.25, 2.5 y 1.8 por 100,000 habitantes respectivamente.^{3,16}

En Panamá se ha reportado una prevalencia de 5.24/100,000 habitantes, con proporción de 8.94 mujeres a 1.60 hombres. La distribución racial determinó que 49% eran mestizos, 30.3% caucásicos, 2.9% africanos y 12.9% de raza indeterminada.¹⁷

En Honduras no existen datos actualizados pero en 2008 se reportó una prevalencia de 3 por 100,000 habitantes en el territorio nacional.¹⁸ Ese mismo año se reportó una incidencia global de 2.5 por 100,000 habitantes y 1.5 por 100,000 personas en el continente americano.¹⁶ Se encontró que Costa Rica ostentaba la mayor incidencia de la región con 7.5 por 100,000 habitantes y Honduras registraba .07 por 100,000 habitantes.¹⁶

La EM es más común en personas del sexo femenino aunque la proporción mujer-hombre varía de región a región. En el continente americano esta es de 2.6:1.³ En los países Centroamericanos de Costa Rica, Nicaragua y Guatemala, la proporción mujer-hombre es de 2.3:1.³ En Honduras para el 2008 la proporción era de 5:1, siendo la mayor en la región para ese momento.¹⁶ La edad promedio de inicio de síntomas a nivel global es de 30 años³, pero esta es menor en países emergentes, siendo para Honduras entre 20-25 años para el 2008.¹⁶

Diagnóstico

El diagnóstico de EM ha evolucionado de la mano con los avances alcanzados en el conocimiento de su fisiopatología y el desarrollo de la tecnología de imagen. La evaluación clínica y paraclínica, enfatizando la necesidad de demostrar la diseminación de lesiones tanto en espacio (DLE) como en tiempo (DLT) y de excluir diagnósticos alternativos, constituyen la base del diagnóstico de EM.

A lo largo de la historia, se han elaborado pautas en un intento de sistematizar el diagnóstico de EM. Un número de criterios formales han sido desarrollados con el fin de unificar conceptos en torno a determinar qué constituye EM y qué no.

A partir de los criterios de Schumacher (1965), se consideró esencial para el diagnóstico de EM la demostración clínica de dos o más lesiones en el SNC diseminadas en el tiempo y en el espacio, y la necesidad de excluir otras patologías que puedan manifestarse con un cuadro clínico similar.¹⁹

En 1983 Poser et al. diseñaron criterios diagnósticos que fueron durante casi 20 años y que aún hoy siguen siendo utilizados en algunos sitios y en algunos ensayos terapéuticos. Su uso va desapareciendo debido a su falta de sensibilidad por la ausencia de estudios de RM dentro de los criterios. Evidencias paraclínicas como los potenciales evocados y las neuroimágenes fueron designadas como herramientas diagnósticas, del mismo modo que la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR o la producción intratecal de IgG.¹⁹

Actualmente los criterios diagnósticos del Comité Internacional de McDonald en 2001 y su revisión por Polman et al. en 2005 y posteriormente en 2010 se aceptan como el vehículo más eficiente para obtener el diagnóstico preciso de EM, siendo utilizados por el 96% de los 98 países que proporcionaron información para la elaboración del Atlas of MS 2013.³ Sin embargo, estos criterios han sido diseñados para aplicarse a poblaciones caucásicas europeas y europeo-americanas y su uso ofrece potencialmente algunas limitaciones dentro de la realidad latinoamericana actual²⁰ (Cuadro 1).

Cuadro 1: Criterios de McDonald 2010²¹

Presentación Clínica	Datos Adicionales necesarios para el Diagnóstico de EM
≥2 ataques; evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones, o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia razonable de un ataque previo	Ninguno
≥2 ataques; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en Espacio, demostrada por: 1 lesión T2 en al menos 2 de 4 locaciones consideradas características de EM (yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal); o Esperar un nuevo ataque clínico en un sitio distinto del SNC
1 ataque; evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones	Diseminación en Tiempo, demostrada por: Presencia simultánea de lesiones asintomáticas captantes y no captantes de gadolinio en cualquier momento; o Una nueva lesión T2 y/o captante de gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido entre un estudio y otro; o Esperar un segundo ataque clínico
1 ataque; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (Síndrome Clínicamente Aislado)	Diseminación en Espacio y Tiempo, demostrada por: Para DLE: 1 lesión T2 en al menos 2 de 4 locaciones consideradas características de EM (yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal); o Esperar un nuevo ataque clínico en un sitio distinto del SNC, y Para DLT: Presencia simultánea de lesiones asintomáticas captantes y no captantes de gadolinio en cualquier momento; o Una nueva lesión T2 y/o captante de gadolinio en una RM de seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido entre un estudio y otro; o Esperar un segundo ataque clínico
Progresión Neurológica Insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad más 2 de los 3 siguientes criterios: 1. Evidencia de DLE en el cerebro basada en ≥1 lesión T2 en sitios característicos de EM (yuxtacortical, periventricular, infratentorial y medula espinal) 2. Evidencia de DLE en la medula espinal basada en ≥2 lesiones T2 3. LCR positivo (evidencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado)

Un ataque (recaída o exacerbación) se define como eventos reportados por el paciente u observados objetivamente típicos de un evento desmielinizante agudo inflamatorio del SNC, actual o pasado, con una duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección.²¹

Queda manifestado que el diagnóstico de EM ya no solo se basa en principios clínicos y que el uso de evidencia paraclínica de la más alta tecnología es imperativo, lo cual resulta un desafío para los países latinoamericanos, muchos de los cuales se encuentran en vías de desarrollo. Existe equipo de RM en prácticamente todas las naciones de Latinoamérica aunque en números insuficientes y el acceso a este tipo de estudios aún es muy limitado para la población que los requiere. Idealmente el equipo utilizado en EM debe ser de un campo y poder de al menos 1.5 tesla obteniendo imágenes con y sin medio de contraste intravenoso (gadolinio).²¹ La mayoría de la maquinaria de RM pertenece a instituciones y hospitales privados, otras se encuentran en institutos de seguridad social. Los hospitales y centros de atención públicos rara vez cuentan con este equipo y un segmento importante de la población no se beneficia de él para su pronto diagnóstico y la evaluación periódica necesaria para valorar el progreso de su condición médica. Este es un reto social que enfrentan casi todos los países de la región.²²

En Honduras existían para el año 2007 dos máquinas de RM, cuyas unidades tesla son desconocidas.³ Sin embargo, según las estadísticas del Atlas de EM de 2013, los países en vías de desarrollo cuentan con el doble de máquinas de este tipo, en relación al número reportado en la publicación del 2008; por lo que es de esperarse que este número sea mayor del reportado.²²

Clasificación

En 1996 el Comité asesor de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS; EU) definió los subtipos clínicos de la esclerosis múltiple. El comité estandarizó la definición de cuatro tipos; Recurrente-Remitente (RR), Secundario progresivo (SP), Primario Progresivo (PP), Progresivo Recurrente (PR). Estas descripciones clínicas estaban basadas en percepciones subje-

tivas de expertos en EM y carecían de evidencia biológica. Esta versión inicial no consideraba la actividad clínica, ni su correlación con las imágenes de RM.²³

En el 2013 se revisaron las descripciones de fenotipo de 1996 y las conclusiones se resumen en la figura 1.²³

Manifestaciones Clínicas

Cabe recordar que la EM es un trastorno neurológico crónico y no-curable. Usualmente se manifiesta por primera vez en jóvenes adultos y es la causa principal de discapacidad neurológica traumática en la juventud, siendo impredecible en cuanto a sus manifestaciones, curso y grado de discapacidad.

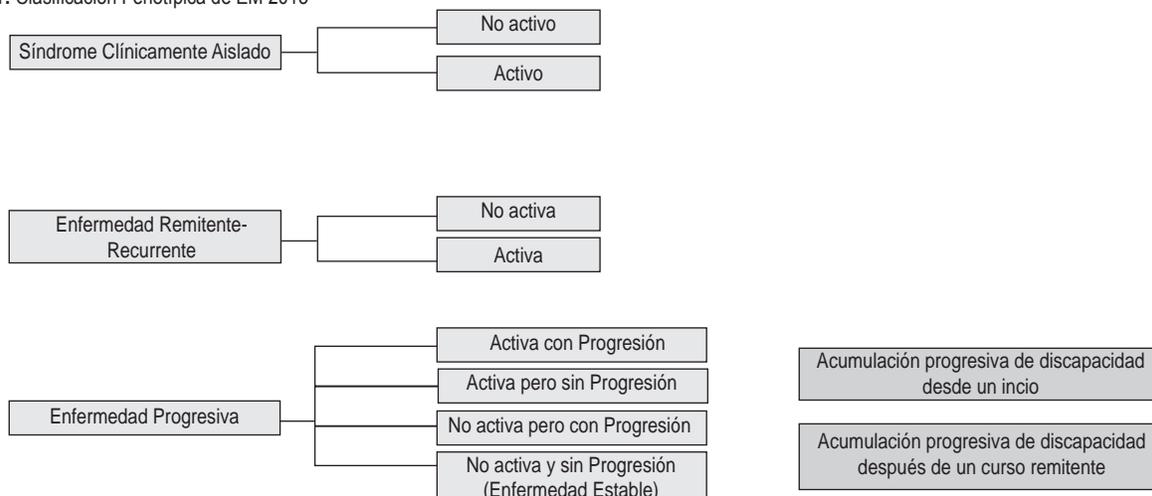
Según el Atlas of MS 2013 los síntomas que se presentan con mayor frecuencia entre pacientes con EM son: Sensoriales, reportándose en un 40%, Motores en un 39% y Visuales en 30%. Aquellos que se reportan con menos frecuencia son Dolor (15%) y disfunciones cognitivas (10%).³ Es necesario mencionar que debido a la naturaleza subjetiva del síntoma “Dolor”, las tasas de prevalencia del mismo entre pacientes con EM varían enormemente, siendo estas tan altas como 80% en algunos estudios.²⁴

Clínicamente, las manifestaciones sintomáticas de la EM pueden clasificarse en Negativas, Positivas y Corticales. La variabilidad de los síntomas es alta, tanto entre pacientes, como en distintas fases de la enfermedad en un mismo paciente, dependiendo no solo de la localidad de las lesiones, sino también de las propiedades conductivas de los axones afectados. Los síntomas negativos incluyen paresia, hipoestesia, disfunción visual, diplopía o ataxia. En cuanto a los síntomas positivos, estos pueden ser parestesias o disestesias, dolores neuropáticos, neuralgia del trigémino y manifestaciones paroxísticas, las cuales incluyen espasmos tónicos, prurito paroxístico, mioquimia facial o disartria episódica. Los síntomas corticales se manifiestan como disfunciones cognitivas.¹³

Esclerosis Múltiple Pediátrica

La EM pediátrica (EMP) se estima que tiene una prevalencia alrededor del 3-6%, en Norte y Sudamérica.^{25,26}

Figura 1: Clasificación Fenotípica de EM 2013



El diagnóstico de EMP, debe de ser considerado en todo paciente que presente síntomas iniciales tales como alteraciones del nervio óptico, tallo cerebral, cerebelo y/o alteraciones sensoriales. En un estudio realizado en Venezuela, la mayoría de los casos tuvieron un primer episodio caracterizado por alteraciones motoras, seguidos de alteraciones del tallo cerebral y la médula espinal y luego cefalea, mientras que en otro estudio realizado en Brasil, la mayoría de los casos debutaron con síntomas multifocales, seguidos de síntomas sensoriales y luego alteraciones del tallo cerebral.²⁶⁻²⁸

El reto en el diagnóstico de las EMP, es la abundancia de diagnósticos diferenciales. Entidades patológicas como leucodistrofias, alteraciones metabólicas, encefalitis aguda diseminada y neurocisticercosis, presentan síntomas iniciales similares, retrasando el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Se considera que el 45% de los pacientes pediátricos, que presentan síntomas de un episodio desmielinizante posteriormente recibirán el diagnóstico de EM.²⁸

Para establecer el diagnóstico de EMP, la International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) estableció los criterios observados en la cuadro 2. Estos criterios mejoran la precisión del diagnóstico. Los criterios de Barkhof utilizados en las imágenes por RM, requieren 3 de los siguientes 4 criterios: (1) ≥ 9 lesiones en la materia blanca o 1 lesión acentuada por gadolinio, (2) ≥ 3 lesiones periventriculares, (3) 1 lesión juxtacortical, (4) 1 lesión infratentorial. Si bien es cierto, estos criterios han demostrado tener una baja sensibilidad y especificidad en la EMP, por lo que muchos grupos han propuestos la modificación de estos criterios, considerando dos de los siguientes criterios: (1) 5 lesiones T2, (2) 2 lesiones periventriculares, (3) 1 lesión del tallo cerebral.^{23,25}

Existe una gran variabilidad étnica en EMP en cuanto a la prevalencia de la enfermedad, en estudios realizados en Boston y California, la población afroamericana experimentó una mayor cantidad de casos, en comparación a blancos e hispanos. Así mismo presentaron una mayor severidad en los casos.²⁷

Con el incremento en el estudio de la EMP, se han encontrado datos contrastantes en cuanto a la evolución de la enfermedad. Investigaciones realizadas en Norte América, indican que la enfermedad en este rango de edad es del tipo recurrente/remite, además de ser más agresiva y con más recaídas, mientras que investigaciones en Brasil, citan que la mayoría de

los pacientes menores de 18 años, no cursaban casos particularmente complicados. Aunque no se cuenta con estadísticas de EM pediátrica países Centroamericanos se debe de apoyar en la variabilidad genética que presentan los brasileños sobre los norteamericanos.^{25,26}

Tratamiento

Una vez que se establece el diagnóstico de EM, iniciar los medicamentos adecuados es fundamental para el pronóstico del paciente. Siendo la EM una enfermedad que presenta muchas manifestaciones clínicas, el diagnóstico temprano disminuye la posibilidad de que se produzca en el paciente daño funcional irreversible. Las investigaciones en la terapéutica de la EM son de las más avanzadas en los últimos 20 años en el área de la neurología.^{29,30}

Es por eso que los medicamentos conocidos dentro del género de TME, son una herramienta importante para el control de recaídas y de la evolución a largo plazo de la enfermedad.² Cada día se cuenta con más opciones terapéuticas según la evolución y la adaptabilidad del paciente a los medicamentos. Hoy en día existen los fármacos de primera línea como el interferón, en sus múltiples presentaciones y el acetato de glatiramer. Los medicamentos de segunda línea son Mitoxantrone, Natalizumab y Alemtuzumab. También existen los medicamentos orales como el fingolimod, teriflunomide y el dimetil fumarato, que prometen mejorar la adherencia al tratamiento en vista que con los medicamentos parenterales el abandono del tratamiento llega hasta el 25%.²

En el momento en que el paciente sufre una crisis o recaída, el tratamiento indicado inicialmente son pulsos con esteroides, preferentemente metilprednisolona, cuya capacidad de agilizar la mejoría de los síntomas ha sido demostrada. Una vez terminados los pulsos no se requiere un periodo de reducción gradual de dosis. En caso que una crisis sea refractaria a los esteroides, se puede indicar la plasmaféresis. Posteriormente a la resolución de la crisis, en el paciente debutante es importante elegir un fármaco de la categoría TME, ya que estos reducen la cantidad de nuevas recaídas y mejoran el pronóstico a largo plazo. Actualmente los TME's han demostrado reducción de las recaídas en la RRMS pero no se ha demostrado efecto en las formas progresivas de la enfermedad. Además el 60-70% de los pacientes con RRMS se convertirán a las formas progresivas de la enfermedad en 1 a 3 décadas.² Muchos medicamentos actualmente se encuentran en fases experimentales, esperando poder ampliar la terapéutica en estas entidades que se encuentran con pocas opciones de tratamiento. Los retos que enfrentan los medicamentos para EM incluyen programas de farmacovigilancia y 'manejo de riesgo', en vista de los potenciales efectos secundarios que pueden llegar a producir.²⁴

Los mecanismos de acción que se han propuesto dentro de los medicamentos de primera línea son: interferón beta, estabiliza la BHE y modifica la función de los linfocitos B, T y la secreción de citoquinas proinflamatorias; acetato de glatiramer, entre otras funciones estimula las células T reguladoras y facilita un cambio del sistema Th1 (pro-inflamatorio) a Th2 (anti-inflamatorio) dentro del CNS.

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos para EMP

- Diseminación en tiempo y espacio
- 2 episodios de desmielinización
- Separados por 30 días
- Sin límite inferior de edad.
- Diseminación en espacio
- RM: Criterios de Barkhof
- LCR más 2 lesiones en RM
- ≥ 2 bandas oligoclonales o
- Índice IgG elevado
- Diseminación en tiempo
- RMN: nuevas lesiones T2 o mayor captación de gadolinio, lesiones > 3 meses después de la presentación inicial.

Si el paciente presenta alguno de los siguientes criterios al cumplir 6 meses de tratamiento completo se considera que tiene una respuesta terapéutica inadecuada: (1) Aumento en la tasa de recaídas o nuevas lesiones en RM en secuencias T2/T1 con gadolinio en la relación a las imágenes antes de comenzar el tratamiento, (2) dos o más recaídas en ≤ 12 meses, (3) pobre recuperación, definida como incremento sostenido ≥ 1 en la puntuación de la Expanded Disability Status Scale (EDSS) durante 3 meses. Al determinar que la respuesta terapéutica es inadecuada, la elección de la siguiente opción, va determinada en base a la exposición al virus JC (John Cunningham), que produce la Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LPM). Si el paciente es sero-negativo para el virus lo ideal sería iniciar el anticuerpo monoclonal natalizumab, que va dirigido a disminuir la adhesión de las células al endotelio, limitando la trans migración en la BHE. Este medicamento es muy efectivo en la EM temprana agresiva, ya que disminuye la tasa de recaídas y discapacidades, además de reducir las lesiones resaltadas por gadolinio. Una vez iniciado el tratamiento se requiere una supervisión continua por el riesgo de la aparición de LPM.^{2,30}

En caso de no poder utilizar el natalizumab, mitoxantrone se pudiera considerar, aunque su uso se va reduciendo en vista de sus efectos secundarios y la aparición de nuevos agentes, aunque es el único medicamento aprobado para la variante progresiva de la EM. Este es un agente inmunosupresor citotóxico análogo de la doxorubicina, que no puede ser utilizado por más de dos años seguidos debido a que puede producir cardiomiopatías y leucemia aguda.

Dentro de los medicamentos orales recientemente aprobados para la EM, se cuenta con: (1) Fingolimod, es un agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato, que inhibe la migración de linfocitos desde los nódulos linfáticos. Ha demostrado buenos resultados en las recaídas de EM. En algún momento se consideró para ser utilizado como fármaco de primera línea en Latinoamérica, pero en vista de los efectos secundarios, principalmente bradicardia severa y bloqueos auriculo-ventriculares, linfopenia, edema macular e infecciones oportunistas, especialmente con el Virus de Varicela Zoster, se descartó.³¹ (2) Terifunomide, es un inhibidor de las células proliferativas al inhibir la síntesis de novo de las pirimidinas. Requiere supervisión continua ya que puede producir linfopenia, aumento de transaminasas hepáticas, hipertensión arterial, diarreas, neuropatía periférica, alopecia e insuficiencia renal aguda, además de ser un medicamento teratogénico. (3) Dimetil Fumarato (BG-12), actúa principalmente como modulador del factor nuclear kB, se cree que produce un efecto antiinflamatorio, puede producir linfopenia síntomas gastrointestinales y sonrojamiento.²

Existen otros medicamentos utilizados en Latinoamérica como terapia combinada o por motivos personales de cada paciente, como el metrotexate, la azatioprina y la ciclofosfamida.³¹

En el Consenso de Tratamiento de EM en América Latina, llevado a cabo en el 2011, se estudió la cobertura y el armamento terapéutico disponible para el manejo de EM en Latinoamérica, cuyos datos se resumen en el cuadro 3.³²

Cuadro 3. Armamento Terapéutico de Esclerosis Múltiple en Veinte Países Latinoamericanos³³

DISPONIBILIDAD	%(n)
CRISIS AGUDA	
Metilprednisolona	100(20)
Gammaglobulina IV	100(20)
Plasmaferesis	90(18)
Inmunomoduladores	
Interferones	100(20)
Glatiramer	35(7)
Biosimilars	35(7)
Natalizumab	55(11)
Drogas Inmunosupresivas	
Azatioprina	100(20)
Ciclofosfamida	100(20)
Mitoxantrone	90(18)
Fingolimod	20(4)

A pesar de que se ha mejorado el acceso de la población latinoamericana al tratamiento de EM en crisis, la cobertura terapéutica es incompleta. En la mitad de los países existe una cobertura baja (10-35%).³²

La disponibilidad de TME's depende de la situación económica de cada región y/o país. Se estima que el 96% de los países de alto ingreso tienen acceso a tratamientos financiados por sus gobiernos mediante la recaudación de impuestos, mientras que solo el 45% de los países pertenecientes al grupo de ingresos medio bajo, grupo al que pertenece Honduras, tenía acceso a este beneficio. Esta subvención no está en ninguno de los países de bajo ingreso.³

A pesar de que el estado de Honduras debe ser garante de la salud y de proveer el tratamiento para los pacientes sufriendo de EM, grupos y asociaciones relacionadas a la enfermedad han denunciado y protestado el desabastecimiento de medicamentos en hospitales públicos y de previsión social. Es posible que estos pacientes acudan a instituciones privadas para comprar sus medicamentos, que oscilan entre USD\$1,000-USD\$1,366 mensualmente en el mercado hondureño, o que simplemente no reciban tratamiento por falta de accesibilidad al mismo.^{33, 34}

En Honduras existen dos organizaciones activas que luchan en pro del paciente con EM. Estas son la Asociación Hondureña de Esclerosis Múltiple (ASOHEM) y la Fundación Esclerosis Múltiple Amor (FEMA). Según ASOHEM, el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) cuenta con Interferón $\beta 1a$, Interferón $\beta 1b$ y Natalizumab, en sus presentaciones comerciales Avonex®, Betaferon® y Tysabri®, respectivamente, los cuales están incluidos dentro del cuadro básico de medicamentos para el manejo de sus afiliados con EM (Melba Castellón, Presidenta ASOHEM, comunicación personal, 10 de Marzo 2015). El Hospital Escuela Universitario (HEU), primer centro asistencial del país, cuenta solamente con Interferón, aunque no figura dentro del cuadro básico de dicha institución, y han sido reemplazados con medicamentos biosimilares, asimismo se han realizado donaciones de Rebif al HEU.³³

CONCLUSIONES

La sociedad hondureña es principalmente mestiza, desafiando la noción de que la EM es exclusiva de personas de origen caucásico y debido a la localización geográfica de Honduras la teoría de la latitud se encuentra entredicha ya que es un país que recibe rayos solares durante todo el año. Debido a que no se cuenta con estadísticas nacionales sobre la cantidad de pacientes en Honduras es difícil dilucidar la participación de factores contribuyentes y comorbilidades en esta población, pero su aparente baja prevalencia en este país, donde se infiere una alta exposición a parásitos podría sugerir la presencia de elementos de la "Teoría de la Higiene". Eventualmente se podrían estudiar los patrones migratorios de personas con EM a países con altas prevalencias e incidencias, ya que Honduras cuenta con un alto número de personas que emigran a Estados Unidos de América, un país con alta prevalencia de EM.

Queda de manifiesto que en Centroamérica y específicamente en Honduras no se cuenta con estudios que permitan caracterizar a profundidad la distribución epidemiológica y la presentación clínica de la EM. Información recopilada por los países vecinos puede ser de utilidad, teniendo presente las posibles diferencias genéticas y demográficas³⁵. Estudios estadísticos y clínicos nacionales, pueden proveer una idea más clara de la presentación y el curso clínico de esta condición dentro del panorama nacional. En la actualidad, el comportamiento de la EM en Honduras mantiene un cierto velo de misterio.

Es fundamental reconocer que al tener herramientas para el diagnóstico temprano de EM, la inflamación y degeneración axonal en el SNC pueden ser tratadas disminuyendo la progresión

y el grado de discapacidad física y cognitiva, además de mejorar la calidad de vida y posiblemente prolongar supervivencia, especialmente con el interferón beta-1b.³⁶

El diagnóstico y tratamiento de una condición como la EM van de la mano con los avances tecnológicos alcanzados en el campo de los estudios de imagen y en el desarrollo de terapias de inmunomodulación. Si estos aspectos son desafiantes en países industrializados que cuentan con la más alta tecnología en el campo de la medicina, en naciones emergentes como Honduras, representan un reto aún mayor.³⁷ La disponibilidad de la tecnología de RM no tiene una distribución equitativa, encontrándose el equipo para realizar estos exámenes, no solo en escasa cantidad sino también concentrado en las ciudades más grandes del país. Esto puede representar dificultad al momento del diagnóstico, retrasos en el inicio del tratamiento y desafíos para el continuo seguimiento de los pacientes con EM. Se podría inferir que debido a estos factores la enfermedad se encuentra subdiagnosticada y en realidad el alcance de la misma en la sociedad hondureña sea mayor, convirtiéndose una causa importante de discapacidad en la población económicamente activa del país.

Los problemas económicos que se presentan en países emergentes como Honduras impactan directamente a los pacientes de EM, ya que los tratamientos son onerosos y la seguridad social es incapaz de mantener la demanda por los TME's en la población afectada. Como se desconoce el alcance de la enfermedad en el país, se vuelve difícil desarrollar un plan nacional para responder a las necesidades de medicamentos, ya que no se saben los patrones de su uso, y asistir en la rehabilitación de este grupo creciente de personas.

REFERENCIAS

- Cadden M, Koven N, Ross M. Neuroprotective effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroscience & Medicine*. 2011;2(3):198-207.
- Wingerchuck D, Carter J. Multiple sclerosis: current and emerging disease modifying therapies and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):225-240.
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world. [En Internet]. London: Summers Editorial; 2013. [Consultado el 18 de mayo 2015]. Disponible en: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
- Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82[10]:1132-1141
- Pierrot-Desseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133(Pt 7):1869-1888.
- Annibali V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, et al. IFN-β and multiple sclerosis: from etiology to therapy and back. *Cytokine Growth Factor Rev*. [Revista en Internet]. 2014 [Consultado el 22 de junio del 2015];26(2): 221-8. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S1359610114001385/1-s2.0-S1359610114001385-main.pdf?tid=6d6a5904-fdb3-11e5-a1bf-00000a0b0f01&acdnat=1460138458_3588ed85190ae9c65dd04782d919e802
- Rodríguez-Violante M, Ordoñez G, Ramírez Bermudez JR, Sotelo J, Corona T. Association of History of Varicella Virus infection with Multiple Sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111[1]: 54-56
- Ordoñez G, Martínez-Palomo A, Corona T, Pineda B, Flores-Rivera J, González A, et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010; 112(8):653-657
- Farfán Albarracín JD, Espitia Segura OM. Esclerosis múltiple en pacientes pediátricos: fisiopatología, diagnóstico y manejo. *Med Unab*. 2012;14(3):167-179.
- Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaver BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1506-1513.
- Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJ, James I, Burton, et al. Helicobacter pylori infection as a protective factor against multiple sclerosis in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(6):603-7.
- Correale J, Farez MF. The impact of environmental infections (parasites) on MS activity. *Mult Scler*. 2011;17(10) 1162-1169
- Ordoñez G, Romero S, Orzoco L, Pineda B, Jiménez-Morales S, Nieto A, et al. Genomewide admixture study in mexican mestizos with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 130:55-60.
- Sá M. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(9):733-740
- Haarmann A., Nowak E, Deiß A, van der Pol S, Monoranu CM, Kooij G, et al. Soluble VCAM-1 impairs human brain endothelial barrier integrity via integrin α-4-transduced outside-in signaling. *Acta Neuropathol*. 2015;129(5):639-52.
- Melcon MO, Melcon CM, Bartoloni L, Cristiano E, Duran JC, Grzesiuk AK, et al. Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Mult Scler*. 2013;19(2):145-52.
- World Health Organization . Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008.[En internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. [Consultado el 12 de marzo del 2015]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf

17. Gracia F, Castillo LC, Benzadon A, Larreategui M, Villareal F, Triana E, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Panama (2000-2005). *Neuroepidemiology*. 2009;32(4):287-93.
18. Aguirre-Cruz L, Flores-Rivera J, De la Cruz-Aguilera DL, Rangel-López E, Corona T. Multiple sclerosis in Caucasians and Latino Americans. *Autoimmunity*. 2011; 44(7): 571-575.
19. Garcea O. Esclerosis múltiple: consideración sobre su diagnóstico. *Neurol Arg*. 2010; 2(2):102-108.
20. Rivera-Olmos VM, Ávila MC. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. ¿Son los criterios de McDonald realmente aplicables? *Rev Mex Neuroci*. 2007;8(1):49-56.
21. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302
22. Rivera VM. The evolution of knowledge on multiple sclerosis. Reflection in Latin America: the past decades, the present and future challenges. *LAM-SJ* . 2013;2(1):10-15.
23. Lublin FD, Reingold S, Cohen J, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ. Defining the clinical course of Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.
24. Harrison AM, McCracken LM, Bogosian A, Moss-Morris RI. Towards a better understanding of MS pain: A systematic review of potentially modifiable psychosocial factors. *J Psychosom Res*. 2015;78(1):12-24.
25. Ann Yeh E. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis in pediatric and adolescent patients: current status and future therapies. *Adolesc health Med and Ther*. 2010;1: 61-71.
26. Fragoso YD, Ferreira ML, Morales NM, Arruda WO, Brooks JB, Carneiro DS, et al. Multiple sclerosis starting before the age of 18 years: the Brazilian experience. *Arq Neuropsiquiatr* .2013; 71(10):783-787.
27. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Disease*. 2013;1-12.
28. Peña JA, Ravelo ME, Rubio E, Pirela D, Sotol A, Montiel Nava C. Pediatric multiple sclerosis in Venezuela. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):267-270.
29. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al. Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Rev Neurol*. 2012; 55 (12):737-748.
30. Cree BA. 2014 multiple sclerosis therapeutic update. *The Neurohospitalist*. 2014;4(2):63-65.
31. Finkelsztein A, Gabbai AA, Fragoso YD, Carrá A, Macías-Islas MA, Arcega-Revilla R, et al. Latin American algorithm for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis using disease-modifying agents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(10):799-806.
32. Gracia F, Armien B. Therapeutic armamentarium and health system coverage of multiple sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology*. 2012;38(4):217-221.
33. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Hospital Escuela Universitario. Merck dona tratamiento para 10 pacientes con esclerosis múltiple . [En Internet]. Tegucigalpa: HEU; 2013. [Consultado en 12 de Febrero del 2015]. Disponible en: <http://www.hospitalescuela.edu.hn/noticias/show/merck-dona-tratamiento-para-10-pacientes-con-esclerosis-multiple>
34. Pacientes con esclerosis múltiple piden auxilio. [En Internet]. El Heraldo. 1 de enero del 2015. País. [Consultado en 12 de Febrero del 2015]. Disponible en: <http://www.elheraldo.hn/pais/788728-214/pacientes-con-esclerosis-m%C3%BAltiple-piden-auxilio>
35. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler*. 2013; 19(7):844-854.
36. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology*. 2012;78(17):1315-1322.
37. Rivera VM, Medina MT, Duron RM, Macías MA. Multiple sclerosis care in Latin America. *Neurology*. 2014;82(18):1660-1661.

ABSTRACT. Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) that affects mainly young female adults. It is characterized by a higher prevalence in countries further from the equator. The diagnosis is based on the McDonald's Criteria, which uses Magnetic Resonance Imaging (MRI) as its most important element. Management utilizes immunomodulator Disease Modifying Treatments. (DMT). **Objective.** The aim of this article is to present a thorough review of the most updated and relevant information about MS, specifically as it applies to Honduras. **Methods.** The article was composed through a comprehensive search of publications within the last seven years in the following databases: PubMed, LILACS and Hinari. Local data acquisition was also obtained. **Development and Conclusion.** Relevant information in Honduras is scarce. Epidemiological studies are required to assess the reach of this degenerative and debilitating disease and its socioeconomic impact on the Honduran population.

Keywords: Multiple sclerosis, Latin America, Honduras.