

# Tratamiento sintomático de la EM

MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ PÉREZ

Unidad de Esclerosis Múltiple.

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Santa Cruz de Tenerife.

**RESUMEN.** El tratamiento sintomático de la EM se refiere al tratamiento de aquellos síntomas que aparecen a lo largo de la evolución de la enfermedad y que constituyen un importante eslabón terapéutico en el manejo de los pacientes con EM. En este artículo se aborda el tratamiento de los síntomas más importantes de la enfermedad haciendo referencias a las diferentes posibilidades terapéuticas que han demostrado eficacia en el control de los mismos.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple, tratamiento sintomático, espasticidad, fatiga, ataxia, temblor, dolor, trastornos urológicos.

**SUMMARY.** Symptomatic Treatment is the treatment of those symptoms that were found in the evolution of disease and are very important in the management of Multiple sclerosis. In this article are referred the most important symptoms of the disease and their possibilities treatment that have efficacy in the control of the symptoms.

**Key words:** multiple sclerosis, symptomatic treatment, spasticity, fatigue, ataxia, tremor, pain syndrome, bladder dysfunction.

La espasticidad es uno de los signos más frecuentes en la EM (40-75%) y comporta problemas adicionales a los déficits motores, aunque a veces es la espasticidad a modo de “bastón” la que permite la marcha en una extremidad parética por lo que su disminución excesiva puede empeorar la independencia funcional. La espasticidad interfiere de una forma significativa con la higiene personal y dificulta el mantenimiento adecuado de la postura. Un tratamiento precoz puede aportar claros beneficios y evitar deformidades<sup>1,2</sup>.

Es aconsejable emplear escalas de espasticidad (por ejemplo, la escala de Ashworth) para poder cuantificar y objetivar los cambios con los tratamientos<sup>2</sup>. En la Tabla I se recogen síntomas y signos relacionados con la espasticidad. Existen una serie de factores que pueden incrementar la espasticidad, como las infecciones, aumento de temperatura, teji-

dos compresivos, ortesis inadecuada y posturas incorrectas y prolongadas.

## Tratamientos de la espasticidad

### 1.- Tratamiento rehabilitador de la espasticidad

De forma preventiva se pueden utilizar férulas nocturnas y aparatos de ortesis. Se realizan técnicas de estiramiento de grupos musculares, ejecución de movimientos pasivos y empleo de estimuladores mecánicos por vibración. La práctica regular de ejercicios aeróbicos (pasear, nadar o montar en bicicleta) y métodos de relajación (yoga, biofeed back y tai chi) son beneficiosos para el control de la espasticidad<sup>2,3</sup>.

### 2.- Tratamiento farmacológico

#### A) Baclofén oral

Es un fármaco gabérgico B, bloqueador de la liberación de aminoácidos excitadores y eficaz en el tratamiento de la espasticidad. También puede mejorar las funciones vesicales y el dolor asociado a la EM. La administración se debe iniciar de forma gradual (5 mg/8 horas) para valorar tolerancia y pudiendo alcanzar dosis máxima de 75-100 mg/día repartidos en 3-4 tomas. La dosis se ha de ajustar individualmente en función de la respuesta y la mejoría funcional. Un error frecuente es detenerse antes de la dosis óptima<sup>2,3</sup>.

Como efectos adversos puede producir somnolencia, insomnio, debilidad muscular, ataxia y confusión mental. La intoxicación puede producir: coma, convulsiones y depresión respiratoria. La privación brusca puede dar lugar a alucinaciones, ansie-

Tabla I	Síntomas y signos relacionados con la espasticidad
	Espasmos: flexores, extensores, aductores
	Debilidad
	Velocidad reducida del movimiento
	Fatiga
	Rigidez y pesadez
	Dolor
	Despertar frecuente en medio del sueño
	Aumento de reflejos osteotendinosos y clonus
	Reflejos cutáneos anormales
	Co-contracción de los grupos musculares antagonistas

dad, crisis y taquicardia. Si se necesita suspender de forma brusca se debe tratar con diacepán intravenoso o loracepán (intervenciones quirúrgicas, hemorragias digestivas, etc.)<sup>2</sup>.

## B) Tizanidina

Es un agonista alfa 2 adrenérgico afectando a la liberación de aminoácidos excitadores e inhibiendo las vías facilitadoras espinales. Varios estudios han demostrado una eficacia similar al Baclofén aunque produciendo menor debilidad muscular. La dosis inicial es de 2 mg/día aumentando hasta un máximo de 36 mg/día repartidos en 3 ó 4 tomas.

Los principales efectos secundarios son: hipotensión arterial, somnolencia, mareos y hepatotoxicidad<sup>2,3</sup>.

## C) Benzodiazepinas

Son agonistas gabaérgicos y actúan sobre el control de la espasticidad. Por su efecto sedante están indicados para evitar los espasmos nocturnos. Pueden crear dependencia y somnolencia diurna. Los más empleados son: diacepán (10-20 mg/día), clonacepán (2-8 mg/día)<sup>2</sup>.

## D) Gabapentina

Es un inhibidor gabaérgico que se ha demostrado en algunos ensayos clínicos que puede ser eficaz en el control de la espasticidad y especialmente en los espasmos nocturnos. La dosis recomendada es de 900 a 1.200 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, vértigos, ataxia, fatiga.

## E) Dantrolene

Es un relajante muscular (disminuye la despolarización inducida por el flujo de calcio del retículo sarcoplásmico) de acción periférica, aunque puede producir importante debilidad muscular. Sería más beneficioso en pacientes confinados a una silla de ruedas que presenten importantes contracciones musculares y con dificultad de manejo en las extremidades. Se inicia con dosis de 25 mg/día que puede irse incrementando semanalmente hasta un máximo de 400 mg/día. Puede producir somnolencia, náuseas, diarrea, vértigo, y su administración prolongada puede determinar severa hepatotoxicidad y reacciones pleuro-pericárdicas.

## F) Otros fármacos

Se han utilizado otros fármacos con variable grado de respuesta clínica para el control de la espasticidad. Así, metilprednisolona, clonidina, vigabatrina, cannabinoides<sup>4, 5</sup>, mexiliten, ciprohepatidina y más recientemente el levetiracetan.

En ocasiones, cuando la respuesta es ineficaz, se pueden asociar los diversos fármacos con mecanismo

de acción diferente hasta intentar obtener una respuesta adecuada y tolerada por el paciente<sup>1-3</sup>.

## 3.-Tratamientos intensivos

### A) Toxina botulínica

Estaría indicada en paraparesia o monoparesia espástica moderadas en las que la interfiere claramente la marcha o en las severas con objeto de mejorar la higiene y manipulación del individuo. La toxina botulínica se administrará en los músculos seleccionados en dos o tres puntos y a menudo requiere grandes dosis (100 a 200 U por músculo). El inicio del efecto comienza a las pocas semanas y dura de 2 a 3 meses, requiriendo en estos casos una nueva administración cuando ha sido efectiva<sup>2,3</sup>.

### B) Baclofén intratecal (en bomba)

Se puede emplear en casos seleccionados de espasticidad severa y simétrica sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por medio de una bomba subcutánea con un catéter intratecal colocado en zona lumbar. Su vida media es de 4-5 h en el LCR y se obtiene su concentración máxima a nivel lumbar. Puede producir tolerancia con el tiempo. Los efectos secundarios son los mismos que a nivel oral y dependiente de la dosis<sup>2,3</sup>.

### C) Cirugía de la espasticidad

Es un tratamiento agresivo e irreversible que se reserva como última opción cuando todas las medidas previas hayan fracasado o cuando el paciente se halle en una fase muy evolucionada. Actualmente se pueden realizar varias técnicas: neuroquirúrgicas -neurectomías del nervio obturador-, rizotomías y mielotomías; y ortopédicas: tenotomías, alargamiento del tendón de Aquiles o artrodesis, inyección local con fenol o agentes neurolíticos<sup>2</sup>.

De forma experimental se ha comenzado a utilizar la estimulación neurógena trascutánea eléctrica con resultados variables<sup>6</sup>.

## □ Tratamiento de la fatiga en la esclerosis múltiple

La fatiga puede ser definida como la sensación física de cansancio y pérdida de energía mayor de lo esperado para la realización de una actividad física. La fatiga en general puede presentarse en los pacientes durante todo el día y mejorar solamente durante los periodos de descanso o durante el sueño<sup>2, 7</sup>.

Algunos medicamentos utilizados habitualmente en la EM pueden incrementar la sensación de fatiga así el Baclofén, diacepán, oxibutina, carbamacepina, los interferones beta y mitoxantrona. Se ha de inten-

tar ajustar en la medida de lo posible la dosis y frecuencia de estos fármacos especialmente cuando la fatiga sea un síntoma significativo para el paciente. Es recomendable, al iniciar el tratamiento, cuantificar la intensidad de la fatiga mediante el uso de escalas<sup>2</sup>.

## 1.- Tratamiento farmacológico de la fatiga

### A) Amantadine

Es el fármaco más usado, aunque con resultados variables. Es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato. La dosis habitual es de 100 mg repartidos dos veces al día. Alrededor del 30% responden favorablemente. No administrar por la noche ya que puede provocar insomnio. Los efectos secundarios son sequedad de boca, estreñimiento, agitación psicomotora<sup>2</sup>.

### B) Inhibidores de la recaptación de serotonina

Aparte de los efectos antidepresivos se han comunicado resultados positivos sobre el control de la fatiga en la EM. Se han comunicado efectos con la fluoxetina 20 mg/día, paroxetina 20 mg/día y sertralina 50 mg/día<sup>2</sup>.

### C) Modafinilo

Es un fármaco aprobado para la narcolepsia pero en algunos ensayos clínicos ha demostrado que puede obtenerse un beneficio en el control de la fatiga. La dosis empleada es de 200 a 400 mg/día en una sola toma. Los principales efectos son gastrointestinales y nerviosismo.

### D) Otros fármacos

En pacientes con severa fatiga se han empleado otros fármacos, con variable e irregular respuesta. Así, metilfenidato, pemolina, 4 aminopiridina, cafeína, bupropion y anfetaminas<sup>2</sup>, y recientemente se ha comunicado el posible efecto del ácido acetil salicílico<sup>8</sup>. Algunos pueden crear adicción y serios efectos adversos.

## 2.- Tratamiento no farmacológico

### A) Medios ortopédicos

La ayuda en la marcha ha conseguido en algunos casos disminuir la fatiga, llegando a ahorrar hasta un 150% de energía.

### B) Rehabilitación

Se puede realizar un programa de ejercicio físico moderado con cortos períodos de reposo al inicio de la fatiga (15-30 min.) y entrenamiento en terapia ocupacional; si bien no hay evidencia de la efectivi-

dad en la percepción de la fatiga de estos programas de entrenamiento, sí mejoran la potencia muscular y el grado de actividad<sup>9</sup>.

### C) Conservación de la energía

La conservación de la energía o economía del esfuerzo es básico para el control de la fatiga, por lo que el paciente debe reorganizar su tiempo, realizando descansos regulares y efectuando la mayor parte de actividades a primera hora de la mañana.

### D) Disminución de la temperatura corporal

La disminución de la temperatura corporal, aunque sea transitoria, resulta beneficiosa. Esto se puede conseguir con tratamiento hidroterápico (baños de agua fría a 24-29° C) o aplicación de hielo local. También es importante la prevención, evitando la exposición a ambientes calurosos o controlando la temperatura en el domicilio con aire acondicionado<sup>2</sup>.

## □ Tratamiento de la ataxia y el temblor

La ataxia y el temblor están presentes en alrededor del 75% de los pacientes con EM en algún momento de la evolución de su enfermedad. Cuando están presentes y son intensos conllevan un mal pronóstico funcional, por la importante incapacidad que producen y por la inexistencia de un tratamiento eficaz en el momento actual<sup>1</sup>.

El análisis semiológico de la incoordinación de la EM es complejo. Suele resultar difícil discriminar en qué proporción la incoordinación está producida por la alteración del cerebelo o sus conexiones, y por la paresia, espasticidad o defecto de la propiocepción que con frecuencia están asociados. Este hecho dificulta aún más su abordaje terapéutico.

El temblor más habitual en los enfermos con EM es el cerebeloso y de carácter intencional con un componente postural<sup>10</sup>. En los casos más severos el temblor puede ser extremadamente incapacitante. Antes de tratar el temblor de un paciente con EM es conveniente considerar los siguientes aspectos:

- Es imprescindible valorar en qué medida la incapacidad del paciente es secundaria al temblor o a otros defectos neurológicos asociados.

- Es un tratamiento sintomático de una enfermedad crónica y progresiva.

- No existe ningún protocolo de tratamiento; el plan es “probar” sucesivamente todo el arsenal terapéutico. Este es un proceso prolongado y al final los resultados pueden ser exigüos en términos de mejoría.

- Algunos tratamientos pueden tener efectos indeseables neurológicos y sistémicos.

Es recomendable abordar el tratamiento de, úni-

camente, los pacientes con un temblor en fase de secuela y que sea protagonista de la incapacidad, la efectividad del tratamiento debe ser objetivada por escalas de amplitud del temblor, test del papel y lápiz<sup>10</sup>.

## 1.- Tratamientos farmacológicos

En el tratamiento del temblor se han utilizado los fármacos empleados habitualmente en el temblor esencial. El número de ensayos clínicos en los que se fundamenta la indicación de estos medicamentos en la EM son escasos y con frecuencia poco concluyentes.

### A) Isoniacida

Es uno de los fármacos más debatidos para el tratamiento del temblor de la EM. Se ha descrito una reducción cuantitativa del temblor en un porcentaje importante de los pacientes; el beneficio en términos de reducción de la incapacidad funcional no es tan evidente.

Dosis: la dosis eficaz puede variar entre 300-1.200 mg/día. Se puede comenzar con 300 mg diarios e incrementar la dosis cada 3 días en 300 mg. Debe administrarse simultáneamente piridoxina 100 mg/día.

Mecanismo de acción: es desconocido; se ha propuesto que produce un incremento del GABA a nivel del sistema nervioso central a través de la inhibición de la GABA-aminotransferasa.

Efectos indeseables: el más importante es la hepatotoxicidad. A nivel neurológico puede producir polineuropatía, y también provocar un incremento dosis-dependiente de la debilidad secundaria a una lesión piramidal.

### B) Propanolol

Aunque es uno de los tratamientos de referencia del temblor esencial su eficacia en la EM es mucho más limitada. Su mecanismo de acción en temblor no es bien conocido. Pese a todo, es uno de los medicamentos de primera elección y especialmente indicado en aquellas situaciones que aumentan con el estrés. En los casos en que se ha demostrado eficacia la dosis empleada es alta oscilando entre 160 a 240 mg/día.

### C) Primidona

Es un pro fármaco del fenobarbital. Puede reducir el temblor de algunos pacientes pero suele provocar simultáneamente un incremento de la paresia. La dosis varía entre 25-500 mg/día.

### D) Benzodiacepinas

Incrementa la acción del sistema GABA. Los más utilizados en el temblor son diacepán (dosis: 5-15 mg/día) y el clonacepán (dosis: 0,5-2 mg/día).

Pueden aliviar parcialmente el temblor aunque pueden producir una importante sedación.

### E) Anticolinérgicos

Se han utilizado en caso de fracaso de tratamientos anteriores, y sus resultados son muy limitados. Se ha utilizado el trihexifenidilo a dosis de 4-10 mg/día y biperideno 4-8 mg/día. Presenta efectos secundarios como sequedad de boca, estreñimiento, incontinencia urinaria y bradicardia.

### F) Amitriptilina (dosis: 25-75 mg/día)

Es dudoso que sea beneficioso para el temblor; su efecto antidepressivo favorece el bienestar de los enfermos.

### G) Otros fármacos

Se han utilizado otros fármacos con limitaciones en la eficacia como tetrahidrocanabinol, 4-aminopiridina, ondasetron, carbamacepina, gabapentina y levitiracetam.

## 2.- Rehabilitación

La fisioterapia no está indicada para el tratamiento de la incoordinación y el temblor. Las ortesis y otros dispositivos sí que tienen una utilidad indiscutible, aunque de escasa magnitud.

### A) Muñequeras lastradas

Tienen por finalidad incrementar la inercia del movimiento y disminuir por este mecanismo el temblor. Dado que no tiene efectos secundarios irreversibles es uno de los tratamientos a utilizar como primera elección, asociado o no a fármacos. Con las muñequeras la reducción del temblor puede ser importante, de hasta el 60%, aunque la mejoría funcional es mucho menor. El lastre hay que individualizarlo en función de la reducción del temblor y el incremento de la paresia. El beneficio máximo se obtiene habitualmente entre 500 y 800 gramos.

### B) Ortesis mecánicas de resistencia variable

Se encuentran aún en fase totalmente experimental. Son ortesis que integran sensores de movimiento y ofrecen una resistencia variable al mismo. Todo el sistema está controlado electrónicamente. El objetivo es limitar las oscilaciones rápidas e inútiles del temblor y no dificultar los movimientos lentos y útiles para el paciente.

### C) Sillas de ruedas con un soporte rígido para inmovilizar la cabeza

Limita el movimiento de la cabeza en una postura cómoda y útil. Está indicado cuando el temblor cefálico es muy intenso.

#### D) Instrumentos de la vida diaria adaptados al temblor

Los objetos de la vida cotidiana (cubiertos, menaje de cocina, peine, etc.) pero con asas sobredimensionadas y más pesados son mucho mejor manejados por los enfermos con temblor. Esta medida tan simple puede representar para los pacientes la diferencia entre ser o no autónomos para ciertas actividades.

### 3.- Tratamiento quirúrgico

#### A) Talamotomía

La diana es la porción medial del núcleo ventrolateral del tálamo contralateral al temblor. El porcentaje de pacientes que mejoran del temblor con la cirugía varía, según los diferentes autores, entre el 25% y el 80%.

La incidencia de complicaciones alcanza el 30%: hemiparesia, hemihipoestesia, disartria, síndrome frontal, trastornos de la mirada, confusión mental, alteraciones de la micción, hematoma subdural. El riesgo de que la cirugía desencadene un brote es de aproximadamente el 10%.

La indicación de este tipo de intervención es objeto de polémica. Los que consideran que la talamotomía no está indicada argumentan que su beneficio, que no es predecible, y cuando se produce a menudo es transitorio, no justifica ni el producir una lesión irreversible ni los riesgos que conlleva. Sí existe consenso en que sólo los pacientes estables y con buen estado neurológico deben ser candidatos a la talamotomía, y que ésta nunca deber ser bilateral porque conlleva una elevada incidencia de disartria severa<sup>10</sup>.

#### B) Estimulación talámica con un marcapasos

La experiencia disponible es muy escasa. El electrodo activo se sitúa en núcleo ventromedial del tálamo en la mayoría de los casos, pero también se puede colocar en otros núcleos de mayor actividad inhibitoria del temblor si se localiza por técnicas de electrofisiología intraoperatoria. En el núcleo ventral en su región superior controla mejor el temblor proximal y en la región inferior el temblor distal. La colocación del electrodo puede ser unilateral o bilateral. El marcapasos subcutáneo se activa en función de la señal que recibe de otro electrodo que registra la contracción de músculo deltoides. Tiene la gran ventaja con respecto a la talamotomía que el efecto es reversible puesto que no se destruye ningún núcleo y las variables de funcionamiento del marcapasos pueden ser modificadas según la evolución del paciente. El 76% de los pacientes experimenta mejoría del temblor. Los efectos adversos son la aparición de microhematomas, infecciones, hematomas debidos a la cirugía más que al electrodo de estimulación y disartria,

parestias, desequilibrio, debilidad en miembros inferiores de carácter transitorio y crisis<sup>10</sup>.

### Tratamiento de los fenómenos paroxísticos

Los fenómenos paroxísticos son episodios de disfunción o déficit neurológico de duración breve que ocurren en el seno de la EM, que suelen repetirse con alta frecuencia y cuyo origen es debido a las lesiones de la propia enfermedad. Algunos trastornos paroxísticos tienen mecanismos desencadenantes y en la medida de lo posible se han de recomendar a los pacientes que lo eviten.

No existe un acuerdo sobre cuáles son los cuadros clínicos que deben catalogarse como fenómenos paroxísticos. A continuación se describen los principales trastornos paroxísticos (Tabla II). Se tratará si el síntoma es molesto para el paciente, pues los fenómenos paroxísticos no tienen relación con la evolución de la EM<sup>2, 12</sup>.

#### 1.- Tratamiento médico

##### A) Carbamacepina

Es el fármaco de elección para los fenómenos paroxísticos en la EM. Suelen responder de forma significativa en caso de neuralgia del trigémino, fenómeno de Uhthoff, signo de Lhermitte, siendo menos eficaz en la diplopía transitoria. La dosis de comienzo será de 100 mg en desayuno, comida y cena, aumentándose cada tres o cuatro días hasta alcanzar 600 mg o menos si la dosis previa resulta eficaz. A partir de 600 mg diarios se sugiere, si es preciso, rea-

**Tabla II** Fenómenos paroxísticos en la EM

1.- Dolor:	A) Neuralgia del trigémino. B) Otros dolores neurálgicos.
2.- Trastornos de la sensibilidad:	A) Parestias. B) Prurito. C) Signo de Lhermitte.
3.- Trastornos visuales:	A) Diplopía. B) Fenómeno de Uhthoff. C) Osciloscopia.
4. Trastornos motores:	A) Pérdida súbita de fuerza. B) Espasmos tónicos. C) Temblor paroxístico.
5. Trastornos de coordinación:	A) Ataxia paroxística. B) Disartria paroxística.



lizar incrementos de dosis más espaciados, vigilando la posible aparición de efectos secundarios<sup>2</sup>.

Los efectos secundarios son ataxia, incremento de la debilidad y fatiga, somnolencia, y erupción cutánea. Algunos trastornos paroxísticos son carbamacepina dependientes, aunque probablemente correspondan a una persistencia de dichos fenómenos.

Si hay respuesta se mantendrá la dosis mínima eficaz durante un intervalo de algunos meses tras el control de los síntomas. Se valorará entonces la posible retirada del fármaco.

## B) Oxcarbamecepina

Es un ceto-análogo de la carbamacepina, de vida media más larga y con un perfil de efectos secundarios inferior. La dosis recomendada es de 600 mg a 900 mg/día. Los efectos secundarios: mareos, somnolencia, vértigos e hiponatremia.

## C) Gabapentina

Está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA. Se ha utilizado como alternativa a la carbamacepina por presentar un perfil de tolerancia y efectos secundarios menor. La dosis empleada es de 900 a 1.200 mg aunque podría llegar hasta 3.600 mg/día. Los efectos secundarios son somnolencia, mareos y ataxia.

## D) Fenitoína

Se utilizará en caso de ineficacia o en asociación a los anteriores. La dosis es de 100 mg/8 horas. Los efectos secundarios son mareos, ataxia y rash.

## E) Acetazolamida

Se puede utilizar en caso de intolerancia o en asociación a los anteriores. La dosis recomendada es de 250 mg tres veces al día. Los efectos secundarios: anorexia, poliuria y somnolencia<sup>11</sup>.

## F) Baclofén

Puede utilizarse en caso de ineficacia de los anteriores solo o en asociación a dosis de 30 a 75 mg diarios repartidos en tres tomas al día. Tiene mayor respuesta en los espasmos musculares, distonías y neuralgia del trigémino. Los efectos secundarios: somnolencia, mareo, debilidad muscular, ataxia y confusión mental<sup>2, 11</sup>.

## G) Amitriptilina

En el caso de los dolores neurálgicos o de los accesos de prurito. La dosis puede oscilar entre 25-75 mg/día.

## H) Ibuprofeno

Para el prurito paroxístico a dosis de 550 mg/8 horas.

## Tratamiento quirúrgico

Si no hay respuesta al tratamiento médico se pueden considerar métodos quirúrgicos, como la coagulación del ganglio de Gasser por radiofrecuencia o infiltración percutánea con fenol, en el caso la neuralgia del trigémino, que pueden hacer remitir el dolor de manera duradera. También se ha descrito el uso de toxina botulínica y prismas en la disfunciones oculomotoras, especialmente en caso de osciloscopia<sup>2, 11</sup>.

## Tratamiento del dolor

La prevalencia del dolor en la EM puede variar de un 30-65% dependiendo de la forma clínica y tiempo de evolución. Después de 5 años de evolución el 50% de los pacientes con EM tienen dolor crónico mientras que el dolor paroxístico es menos frecuente (16-40%); el dolor subagudo suele estar en relación con la neuritis óptica y patología lumbar. En uno de cada cinco pacientes con EM el dolor es uno de los síntomas discapacitantes de forma significativa en su calidad de vida<sup>2, 11</sup>.

El dolor es más frecuente en pacientes con mayor tiempo de evolución, inicio tardío de la enfermedad y asociado con espasticidad. El dolor en la EM puede incrementarse durante la hiperventilación, calor intenso, ansiedad, estrés y tabaquismo.

El espectro del dolor en pacientes con EM es muy amplio pudiendo ir desde dolor paroxístico de breve duración e intensidad, como por ejemplo el causado por espasmos musculares, hasta severo, como el dolor neurogénico<sup>2, 11</sup>.

En la EM el dolor neurogénico causado por lesión desmielinizante puede durar tanto como la propia inflamación y depender su severidad de la extensión de las vías sensitivas afectadas. El dolor neurogénico en la EM a menudo se asocia con disminución o aumento de la sensibilidad en la zona afectada y múltiples sensaciones pueden causar el dolor. Con frecuencia el dolor neurogénico en la EM se describe como quemante, profundo, irritante y la mayoría de las veces resulta difícil de describir por los pacientes.

Se pueden reconocer tres tipos de dolor en la EM: agudo, subagudo y crónico, y siendo el manejo terapéutico de ellos diferente.

### 1.- Tratamiento del dolor agudo

El dolor agudo en la EM incluye las manifestaciones paroxísticas y que se han comentado anteriormente<sup>2, 3, 11</sup>.

### 2.- Tratamiento del dolor subagudo

Se incluyen aquellos dolores agudos que no son asociados a síntomas paroxísticos. El más común es

el causado por episodio de neuritis óptica, y se debe al edema e inflamación del nervio óptico que irrita las meninges que le envuelven. El tratamiento de elección en este caso son los corticoides, siendo efectivo desde las primeras dosis. Se puede asociar analgésicos tipo Metamizol a dosis de 0,5 a 2mg/8 horas o Tramadol 50 mg/8 horas<sup>2,3</sup>.

Otra causa de dolor subagudo en la EM puede ser por alteraciones vertebrales como cambios degenerativos debidos a inmovilización prolongada, osteoporosis por efectos secundarios de corticoides, etc. En estos casos el tratamiento consiste en analgésico, ejercicios rehabilitadores y en caso de osteoporosis podría tratarse con calcitonina y calcio en ciclos periódicos.

Periodos prolongados de inmovilidad pueden causar parálisis de nervios periféricos como el nervio cubital y el peroneal. El tratamiento en estos casos puede ser modificaciones posturales aunque en ocasiones, dependiendo de la severidad de la compresión, puede ser necesaria su liberación quirúrgica.

### 3.- Tratamiento del dolor crónico

Es el dolor más común en pacientes con EM, siendo de tipo disestésico. La causa del dolor puede deberse a desmielinización de los tractos espino-talámicos o cordones posteriores que determinan una hiperexcitabilidad por conducción efática.

El tratamiento de elección es la amitriptilina a dosis de 25 -75 mg/día de uso preferentemente nocturno para evitar los efectos secundarios colinérgicos. También se ha utilizado con efectividad la imipramina a dosis de 25-75 mg/día. Esta efectividad puede deberse a las acciones sobre diferentes neurotransmisores especialmente colinérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos<sup>2,3,11</sup>. También se ha utilizado, con variable respuesta, carbamacepina, fenitoína y baclofén, que pueden asociarse a la amitriptilina. También se ha empleado con variable respuesta la gabapentina a dosis de 1.200 a 2.400 mg/día y topiramato a dosis de 100- 400 mg/día. Acupuntura<sup>13</sup> y cannabinoides<sup>5,6</sup>.

Una causa de dolor crónico frecuente en la EM es el dolor en la espalda (dorsal o lumbar) que puede incrementarse especialmente en pacientes con espasticidad y debilidad generalizada. El tratamiento se debe realizar mediante fisioterapia, mejorando las condiciones posturales, calor seco local y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en función de la severidad del dolor<sup>3</sup>. Se aconseja en estos casos de administración crónica de AINE asociarlo a un protector gástrico como misoprostol.

En casos de inadecuado control del dolor crónico en la EM puede resultar eficaz la electroestimulación neurógena trascutánea (TENS).

En casos severos de mantenimiento del dolor en

la EM, y que resulten ineficaces las medidas anteriores, puede recurrirse a técnicas de implantes quirúrgicos en columna dorsal de estimuladores eléctricos<sup>14</sup>.

## □ Tratamiento de los trastornos urológicos en la EM

El 80% de los pacientes de EM presentan síntomas urinarios que a medida que transcurre el tiempo de evolución de la enfermedad se incrementa hasta el 96% de los casos a los 10 años. Antes de tomar una decisión terapéutica se recomienda valoración urológica en todos los pacientes con realización de un estudio urodinámico tanto en fase de brote como en situación basal, identificando un 62% de hiperreflexia del detrusor, un 20% a reducción o arreflexia del detrusor y 25% a disinergia del esfínter uretral-detrusor<sup>15</sup>. La lesión urológica se debe a lesión en el haz córticoespinal y retículo espinal que inerva al músculo detrusor y al esfínter externo uretral. Además de esta patología los problemas urológicos pueden ser secundarios a infección urinaria, fallo del suelo pélvico femenino o a hipertrofia prostática en el varón, entidades que debemos investigar<sup>2,15,16</sup>.

### 1.- Tratamiento de la hiperactividad del detrusor

#### A) Anticolinérgicos

- Oxibutinina: la dosis de comienzo es de 2,5 mg dos veces al día hasta un máximo de 20 mg/día repartidos en dos o tres dosis.

- Tolterodina: es un fármaco anticolinérgico más selectivo urinario con menor efecto secundario que la oxibutinina. La dosis recomendada es de 2 mg/dos veces al día.

- Trospio: de eficacia similar a la oxibutinina en la hiperreflexia del detrusor pero con menos efectos secundarios. La dosis recomendada es de 20 mg/12 horas.

- Otros anticolinérgicos empleados son: Flavoxato 100-200 mg/8 horas, Emepronium (50-100 mg/8 horas), Propantelina (15-20 mg/6 horas), Diciclomina (20 mg/6 horas).

Los anticolinérgicos están contraindicados en caso de: asma, glaucoma, taquicardia, hipertrofia prostática. Los efectos secundarios más frecuentes son: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa y náuseas; dichos síntomas son menos intensos en los fármacos de acción selectiva urológica.

#### B) Análogos de la vasopresina

La desmopresina, un análogo de la hormona antidiurética, puede ser útil para reducir la frecuencia urinaria y la nicturia en pacientes que no responden a los anticolinérgicos. Actúa en el riñón

incrementando la reabsorción de agua y reduciendo la formación de orina. Los efectos adversos pueden ser hiponatremia dilucional, cefalea, náusea y vómitos. Se administra en spray nasal. Mejora la frecuencia urinaria; se deben evitar grandes cantidades de líquidos en la tarde noche. Se debe vigilar el riesgo de hiponatremia que aparece en las primeras semanas de tratamiento<sup>15</sup>.

### C) Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos con propiedades antimuscarínicas tales como la imipramina, amitriptilina o nortriptilina pueden ser de utilidad solos o asociados a anticolinérgicos en baja dosis.

### D) Extractos de cannabinoides

Estudios preliminares han demostrado una eficacia en el control de la hiperactividad del detrusor; su mecanismo de acción no es bien conocido<sup>4,5,15</sup>.

### E) Fármacos intravesicales e infiltración del detrusor y del esfínter uretral externo

#### Anticolinérgicos

La atropina administrada intravesicalmente puede incrementar la capacidad de retención de la vejiga y suprimir la sobreactividad del detrusor. También se ha empleado la oxibutinina, pero requiere cateterizaciones vesicales más frecuentes.

#### Capsaicina y resiniferatoxina

Son neurotóxicos de la fibra C actuando sobre las neuronas aferentes que son las responsables de la sobreactividad del detrusor. Han demostrado que pueden incrementar la capacidad vesical y reducir la amplitud de la contracción hipereflexica con un efecto que dura 3-4 meses<sup>15</sup>.

#### Toxina botulínica A

Es un agente bloqueante neuromuscular (inhibe la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas). Puede mejorar la sobreactividad a nivel del detrusor y disminuye la actividad del esfínter uretral externo. Puede ser una alternativa en la discinesia del detrusor-esfínter<sup>15,16</sup>.

### G) Tratamiento del vaciado incompleto

Sólo se trata si el residuo miccional es mayor de 100 ml.

- Cateterismos intermitentes o permanentes (suprapúbicos).

- Aumentar la "actividad" vesical: reeducar al paciente realizando un ritmo miccional, potenciar prensa abdominal, utilización de parasimpático-miméticos como el Betanecol (10-30 mg/6) horas.

- Estimulación neural sacra: se ha utilizado como alternativa para modular la disfunción vesical. Podría ser eficaz en estadios precoces que no responden al tratamiento anticolinérgico.

## 2.- Tratamiento de la hiperreflexia uretral (síndromes obstructivos)

### A) Disminuir la resistencia uretral

- Alfabloqueantes: Tamsulosina (0,4 mg/día). Fenoxibenzamina, (5-10 mg/8 horas). Alfuzosina (Doxazosina (4-16 mg/día). Prazosina (1-2 mg/12 h). Terazosina (15-30 mg/día). Se debe vigilar la aparición de efectos adversos: hipotensión ortostática, síncope vasovagales y eyaculación retrógrada.

- Cateterismos intermitentes.

- Cirugía endoscópica desobstructiva: candidato a colector de por vida y, por tanto, sólo indicado en el varón y frente al fallo de cualquier otro tratamiento conservador.

### B) Aumentar la "actividad vesical"

- Aumentar el ritmo miccional.

- Potenciar la prensa abdominal.

- Parasimpático miméticos: betanecol (10-30 mg 6 horas).

- Coadyuvantes: sonda con válvula de vaciado vesical.

## □ Tratamiento de disfunciones sexuales en la EM

### Disfunción sexual masculina

El 75% de los varones con EM refieren disfunción sexual: alteración en la erección, eyaculación, dificultad para sentir orgasmos y reducción de la libido. Suele asociarse a problemas urinarios y trastorno de la marcha. En el estudio de la disfunción eréctil los potenciales evocados sómatosensoriales pueden estar alterados evidenciando alteración parasimpático suprasacral<sup>2,15</sup>.

#### Sildenafil (Viagra®)

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que determina la liberación de óxido nítrico incrementando los niveles de 3, 5 guanosín monofosfato, induciendo una relajación de la muscular lisa y una erección. Se ha ensayado en la disfunción eréctil en la EM obteniendo una respuesta positiva de hasta un 90% de los pacientes. La dosis administrada es de 25, 50, 100 mg/día. El principal efecto secundario es cefalea, congestión, dispepsia y opresión precordial<sup>2,15,16</sup>.

Nuevos agentes PDE5 inhibidores son varenafilo y tadalafilo con distintos tiempos de acción y menos efectos secundarios.



### Apomorfina (Uprima®)

Es una agonista de los receptores de D1/D2 dopaminérgicos y presentación sublingual y comienza su eficacia a los 20 minutos. La dosis recomendada es de 2 mg e ir incrementando hasta 3 mg si es tolerado. Produce erecciones espontáneas de mayor calidad. Existe escasa experiencia en EM y sólo se han comunicado casos aislados. El principal efecto adverso es la náusea y cefalea<sup>15, 16</sup>.

### Yohimbina

Un  $\alpha$ 2-agonista que produce mejoría en la sensación y en la eyaculación. Necesita dosis superiores a los 100 mg. Los efectos adversos más destacados son ansiedad, náuseas, palpitaciones y temblor<sup>15</sup>.

### Prostaglandina E1

Puede administrarse mediante una inyección intracavernosa (Caverjet) o mediante una aplicación intrauretral. Pacientes con impotencia neurógena parecen responder bien a la terapia con prostaglandina E1 intracavernosa. Los principales efectos adversos de la prostaglandina intracavernosa son la fibrosis en el lugar de la inyección, priapismo y dolor. Otras sustancias como enzimas Rho-quinasa, sustancia P, ATP, oxitocina, ACTH y GHRH se han probado en forma de inyección intracavernosa con resultados esperanzadores<sup>2, 15, 16</sup>.

### Aparato de vacío y prótesis

Se utilizarán en caso de fracaso de las otras alternativas terapéuticas descritas<sup>15</sup>.

### Disfunción sexual femenina

La prevalencia de la disfunción sexual femenina alcanza un 72% en pacientes con EM aunque dicho problema está minimizado. Síntomas tales como: reducción de la libido, reducción de la sensación, alteración o sensaciones dolorosas, dispareunia y otros tipos de dolor, déficit de la lubricación, dificultad en la obtención de orgasmos y ansiedad por incontinencia asociada. La fisiopatología de la disfunción sexual implica alteraciones vasculogénicas, neurogénicas, hormonales y psicológicas. Al igual que en los varones se han identificado lesiones en la médula espinal puestas de manifiesto en los potenciales evocados somatosensoriales sacros<sup>2, 15, 16</sup>. Se han utilizado varios tratamientos:

#### Estrógenos en crema a baja dosis con aplicación vaginal

Mejoran la sensibilidad del clítoris y reducen los dolores. La asociación con metil-testosterona mejora la libido y la lubricación vaginal; sin embargo, produce alargamiento del clítoris, aumento de peso y del vello facial, lo cual limita su uso<sup>2, 15, 16</sup>.

#### Sildenafil

Produce relajación de la musculatura lisa del clítoris y de la vagina con aceptables resultados<sup>2, 15, 16</sup>.

#### Prostaglandina E1

Se ha utilizado en su administración vaginal habiendo mostrado resultados discretos a diferencia de su utilización en el hombre.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.
- 2.- Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: a multimodal approach. *Clin Ther* 2006; 28: 445-460.
- 3.- Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7 (40): 1-111.
- 4.- Croxford JL, Miller SD. Tonwards cannabis and cannabinoid treatment of multiple sclerosis. *Drug Today* 2004; 40: 663-676.
- 5.- Duran M, Loport JR, Capella D. News about therapeutic use of cannabis and endocannabinoid system. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 390-398.
- 6.- Armutlu K, Meric A, Kirdi N, Yaky E, Karabudak R. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2003 Jun; 17 (2): 79-82.
- 7.- Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatment for fatigue in multiple sclerosis: rapid and systematic review. *Health Technol Asses* 2000; 4: 1-61.
- 8.- Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1267-1269.
- 9.- Rietberg MB, Brooks D, Uidehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD003980.
- 10.- Wishart HA, Roberts DW, Roth RM, McDonal BC, Coffey DJ, Mamourian AC, Hartley C, Flashman LA, Fadul CE, Saykin AJ. Chronic deep brain stimu-

- lation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1392-1397.
- 11.- Ehde DM, Osborne TL, Jensen MP. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16: 503-512.
  - 12.- Frohman EM, Cramer PD, Dewey RD, Kramer L, Frohman TC. Benign paroxysmal positioning vertigo in multiple sclerosis: diagnosis, pathophysiology and therapeutic techniques. *Mult Scler* 2003; 9: 250-255.
  - 13.- Rabinstein AA, Shulman LM. Acupuncture in clinical neurology. *Neurologist* 2003; 9: 137-148.
  - 14.- Kames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 619-649.
  - 15.- Das Gupta R y Fowler C J. Blazer, Bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis. Management strategies. *Drugs* 2003; 63: 153-166.
  - 16.- Joseph PA, de Seze M. Genital and sphincter disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157: 1051-1059.