



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

ESCLEROSIS MÚLTIPLE: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y REHABILITADOR

Alumno: Muñoz Roda, Marta

Tutor: Prof. Dr. Esteban, Francisco J
Dpto.: Biología Experimental

Mayo, 2016

ÍNDICE

1. Introducción	6
2. Etiopatogenia de la esclerosis múltiple	6
3. Signos y síntomas	8
4. Tipos de esclerosis múltiple	9
4.1 Síndrome clínico aislado	9
4.2 Esclerosis múltiple remitente recurrente	10
4.3 Esclerosis múltiple primaria progresiva	10
4.4 Esclerosis múltiple secundaria progresiva	10
4.5 Neuromielitis óptica	11
4.6 Esclerosis múltiple en niños	11
5. Neuroimagen	11
5.1 Resonancia magnética convencional: atrofia cerebral	12
5.2 Resonancia magnética convencional	13
6. Biomarcadores en la esclerosis múltiple	13
6.1 Biomarcadores radiológicos: Atrofia cerebral	13
6.2 Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo	13
6.3 Biomarcadores clínicos y pronósticos	14
7. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple	14
7.1 Tratamiento en el síndrome clínico aislado	14
7.2 Tratamiento en la EM remitente recurrente	15
7.3 Tratamiento de la esclerosis múltiple primaria progresiva	15
7.4 Tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva	16
7.5 Tratamiento de la neuromielitis óptica	16
7.6 Tratamiento de la esclerosis múltiple en niños	16
8. Tratamiento rehabilitador de la esclerosis múltiple	16
8.1 Escalas de discapacidad en EM	17
8.2 Procedimientos de rehabilitación	18
9. Conclusiones	20
10. Agradecimientos	21
11. Bibliografía	21

Resumen

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad neuroinmune, desmielinizante, crónica y discapacitante que afecta a unas 47.000 personas en España, principalmente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años. Su etiología es desconocida, si bien los últimos avances apuntan a que se trata de una enfermedad autoinmune que surge como combinación de factores medioambientales, genéticos y una serie de eventos estocásticos. El tratamiento precoz puede prevenir el daño cerebral y ralentizar su progreso, de ahí la importancia del desarrollo de sistemas de detección precoz, ya que una vez que aparecen las lesiones cerebrales estas son irreversibles. Además, y debido a la alta variabilidad con la que cursa, el tratamiento siempre es individualizado y debe estar integrado y desarrollado por un equipo multidisciplinar. Finalmente, y no por ello menos importante, se corrobora la efectividad del tratamiento rehabilitador para mejorar la calidad de vida frente a la discapacidad de estos pacientes.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, demyelinating and disabling neuro-immune disease affecting about 47,000 people in Spain, mainly young adults between 20 and 40 years. Its etiology remains unknown, even though recent research suggest an autoimmune origing that arises as a combination of genetic and environmental factors, together to a series of stochastic events. Early treatments can prevent the related brain damage and help to slow down the progress of the disease; thus, the development of early detection systems is critical, mainly taking into account the irreversibility of the derived cerebral lesions. In addition, and due to the high variability of MS progression, a personal treatment must be integrated and developed by a multidisciplinary team, including clinical and physical therapy approaches. Finally, the effectiveness of the rehabilitation treatment has been corroborated in this work showing how it improves the quality of life of MS patients.

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinmune desmielinizante, crónica y discapacitante que afecta a unas 47.000 personas en España, principalmente a adultos jóvenes de entre 20 y 40 años. Se trata de una afección compleja en la que intervienen numerosos procesos independientes tales como la inflamación, la alteración de la mielina, la neurodegeneración y la reparación axonal. Todos estos procesos hacen que la mielina, que recubre y protege los axones neuronales, se pierda en múltiples áreas del sistema nervioso central, apareciendo zonas lesionadas conocidas con el nombre de placas de desmielinización. Desde el punto de vista funcional, la capacidad de los nervios de trasladar los impulsos eléctricos desde y hasta el cerebro queda alterada, apareciendo así pues la sintomatología. En cuanto a los factores que predisponen, el sexo parece ser un factor de riesgo ya que la EM afecta principalmente a las mujeres (en una proporción que se estima de 2:1). Una edad temprana de aparición de la enfermedad es también pronóstico de evolución lenta aunque, por lo general, se alcanzará un mayor grado de discapacidad. Las mujeres en estado de gestación tienen menor riesgo de sufrir brotes, pero tanto el puerperio como la lactancia lo aumentan.

Existen varios tipos de EM, cada una de ellas con unas características concretas que se detallarán más adelante. Los tipos son: el síndrome clínico aislado, EM remitente recurrente, EM primaria progresiva, EM secundaria progresiva, neuromielitis óptica y EM en niños. El curso típico de la enfermedad se caracteriza por la aparición de brotes, con nuevos síntomas neurológicos. De esta manera, tanto el número de brotes como su frecuencia durante los dos primeros años de la afección influyen de manera considerable en el desarrollo de la enfermedad. Hasta la fecha, la EM no tiene curación en parte debido al desconocimiento de su etiología y a la complejidad del proceso. Su tratamiento se centra en paliar los síntomas producidos y en el control de la respuesta autoinmune.

2. Etiopatogenia de la esclerosis múltiple

Los importantes avances en el campo de la inmunología, así como el reciente reconocimiento de la inflamación como un factor determinante en el proceso de neurodegeneración, están dando forma a la conceptualización de la fisiopatología de la enfermedad, de modo que en la actualidad se exploran numerosas medidas para mejorar la prestación de la asistencia sanitaria a este colectivo. La causa exacta de la EM, y si ésta varía de un paciente a otro es difícil de

alcanzar. Los últimos estudios apuntan a que se trata de una combinación de factores genéticos, medioambientales y una serie de eventos estocásticos.

Proporcionalmente, los factores no genéticos tienen una contribución mayor que los genéticos, los cuales agrupan un 30% del riesgo de sufrir la enfermedad (Dendrou et al., 2015). A pesar de ello, se ha hecho un menor progreso en la aclaración de los determinantes ambientales, en parte a causa de su compleja interpretación. En este sentido, para la raza caucásica, el riesgo de padecer la enfermedad aumenta conforme nos alejamos del Ecuador existiendo, por ejemplo, tanto más probabilidad de sufrir la enfermedad en Escocia que en el sur de Inglaterra, y más riesgo en las islas del sur de Nueva Zelanda que en las del norte (Swingler y Compston, 1986). Sin embargo, estudios realizados en las Islas Canarias muestran una prevalencia mayor de la esperada por la latitud en la que se encuentran (García et al., 1989). La importancia de los factores ambientales también se demuestra en aquellos estudios que indican variaciones en el riesgo de padecer la enfermedad en relación con los movimientos migratorios (Kurtzke et al., 1970; Alter et al., 1971). No obstante, la naturaleza del factor ambiental permanece sin aclarar y los datos apuntan a una prevalencia de entre 40/60 casos por cada 100.000 habitantes en zonas tropicales y de bajo riesgo.

Por otro lado, para demostrar la importancia genética en esta patología, diversos trabajos se han centrado en aquellas poblaciones que, viviendo en zonas de alto riesgo, muestran una incidencia más baja de la esperada, como es el caso de japoneses (Kuroiwa et al., 1983), esquimales (Kurtzke, 1975) o gitanos húngaros (Palffy et al., 1982), así como sobre aquellas poblaciones que, procedentes de zonas de bajo riesgo, mantienen la tendencia cuando emigran a zonas de riesgo, lo cual sugiere que existe un factor genético que de algún modo podría proteger a estas poblaciones.

Lo que sí se ha demostrado en numerosas investigaciones es la asociación de la enfermedad con el Sistema de Histocompatibilidad (HLA), el cual se encarga del control genético de los mecanismos inmunológicos. La susceptibilidad de padecer EM está relacionada con el antígeno DR2 (Dw2) en la mayoría de las poblaciones, si bien en la árabe el antígeno implicado es el DR4 (Dw4). Esto demostraría que la presencia del antígeno DR2 (Dw2) es una condición necesaria aunque no suficiente para desarrollar la enfermedad, por lo que algunas investigaciones apuntan a que sean varios los genes implicados o a que estos interactúen con los factores ambientales. En este sentido hay diversas evidencias (McDonald et al., 1986). En primer lugar, desde hace varios años se sabe que los pacientes con EM presentan un incremento de anticuerpos del sarampión, y otros virus relacionados, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo. En segundo lugar, el 90% de los pacientes con esta enfermedad presentan

una síntesis anormal de inmunoglobulina G (IgG), que tiene como una de sus principales funciones la de activar el sistema de complemento. En tercer lugar, se ha detectado que los linfocitos T se localizan en el margen externo de la placa de esclerosis. Por último, los linfocitos T supresores se encuentran elevados en sangre (Antel J, Armason BG, 1978). Aún quedan numerosas cuestiones por responder, si bien las últimas investigaciones se centran en el estudio de los astrocitos como causantes primarios de la enfermedad.

Por lo tanto, como se viene comentando, la causa de la EM sigue siendo un tema de estudio. Lo que sí es bien conocido es el proceso patológico estructural: la EM se caracteriza por presentar áreas de desmielinización tanto en la sustancia gris como en la blanca del cerebro, así como en la médula espinal. Estas áreas, o placas de lesión, indican una pérdida de vainas de mielina y oligodendrocitos. Tanto los axones como las neuronas se conservan en las etapas tempranas de la enfermedad, pero ya en el transcurso de la misma se produce una pérdida neuroaxonal que se correlaciona con la discapacidad que padecerá el paciente.

La inflamación está presente en todas las etapas de la enfermedad, siendo más pronunciada en las fases agudas. Inicialmente, y en respuesta a algún estímulo inmunológico, macrófagos y leucocitos atraviesan la barrera hematocefálica, los primeros en mayor proporción. Como consecuencia, los oligodendrocitos desaparecen y la microglía prolifera induciendo la fagocitosis de la mielina lo cual, a su vez, provoca la infiltración de los astrocitos en el área dañada y produciendo una cicatriz que se observa sobre la sustancia blanca. El número y localización de las placas determinarán los signos y síntomas, así como el intervalo de la aparición de los mismos, y marcará la evolución de la enfermedad (Khoury et al, 2009).

3. Signos y síntomas

Tal y como se ha comentado, el inicio de la enfermedad viene marcado por una serie de signos y síntomas que dependerán del número y localización de las placas, las cuales pueden presentarse de forma única o en combinaciones diferentes.

El 50% de los afectados suele presentar debilidad o pérdida del control motor como primera manifestación, seguido de un 30% que experimentará síntomas como dolor, fotofobia y disminución de la visión atribuibles a la alteración del nervio óptico. El 20% restante padecerá déficits sensoriales, temblores, epilepsia o vértigos que pueden plantear problemas en el diagnóstico diferencial, aunque el nistagmo es un signo frecuente. Las lesiones troncoencefálicas también suelen aparecer de modo precoz, produciendo diplopía.

En cuanto a los síntomas sensoriales, estos pueden ocurrir en fases tempranas de la enfermedad y son indicativos de la desmielinización de los cordones posteriores, manifestándose en forma de parestesias, disestesias y el signo de Lhermitte. La alteración de la vía corticoespinal produce fatiga muscular, rigidez, espasticidad y paresia, además de hiperreflexia, clonus, signo de Babinsky positivo y trastornos esfinterianos. De aparición más tardía es la ataxia cerebelosa, que se detecta en un 50% de los casos; se caracteriza por trastornos del equilibrio, temblor, disartria y titubeo, todos ellos generalmente progresivos e incapacitantes. Además, suelen ser comunes las alteraciones del estado de ánimo como depresión, euforia y desinhibición.

La fatiga, de etiopatogenia aún desconocida, es uno de los síntomas más comunes ya que afecta al 80% de los pacientes con EM, y puede ser grave entre el 65-70% de ellos al persistir una vez que aparece (Tellez et al., 2006). La fatiga debe diferenciarse de la depresión, con la que puede coexistir en algún momento de la enfermedad. Hasta la fecha no hay consenso para la definición de este síntoma, si bien Lapierre y Hum la han definido recientemente como “la falta subjetiva de energía física y/o mental percibida por la persona o cuidador y que interfiere en el desarrollo normal de las ocupaciones diarias” (Lapierre y Hum 2007). Cabe destacar que la fatiga aparece con más frecuencia entre aquellos pacientes que están en el inicio de la enfermedad, lo que sugiere que la fatiga no está relacionada con el deterioro neurológico (Tellez et al., 2006).

Por último, cabe destacar que ante circunstancias tales como el cambio de la temperatura, llevar a cabo determinados movimientos o por la aparición de estados de ansiedad, pueden detectarse alteraciones transitorias de duración breve tales como el fenómeno de Uhthoff o el prurito, además de los ya mencionados como la epilepsia o la disartria, tanto durante el comienzo como en el curso clínico de la enfermedad (Hernández y Fernández, 1993).

4. Tipos de esclerosis múltiple

Tal y como previamente se ha comentado, la EM puede cursar en diferentes tipos. A continuación se describen las principales características de cada uno de ellos.

4.1 Síndrome clínico aislado

Se trata del evento neurológico inicial en el proceso de EM y es inherente al proceso desmielinizante (Polman et al., 2011). Las características generales de este síndrome incluyen síntomas típicos de la EM, brotes, con una duración de horas o días y remisión de los mismos en pocas semanas. La resonancia magnética muestra ya imágenes compatibles y

características de esta enfermedad, si bien pueden existir formas que presenten pruebas de resonancia normales al presentar un bajo riesgo de conversión a EM (Montalbán et al., 2010).

El síndrome clínico aislado presenta 3 subtipos bien diferenciados:

- Episodio monofocal: el paciente padece un único síntoma o signo, como puede ser la pérdida de agudeza visual, cuando la lesión está localizada en una sola zona (Miller et al., 2008).
- Episodio multifocal: el paciente presenta lesiones en varias áreas, de modo que experimenta más de un signo o síntoma, como pueden ser la pérdida de agudeza visual y la debilidad en una extremidad (Thrower, 2007).
- Riesgo de conversión: cuanto mayor sea la carga lesional apreciada en la resonancia magnética, mayor será el riesgo de que el paciente desarrolle una EM clínicamente definida. La probabilidad aumentará, además, si hay lesión del cuerpo calloso y si en el líquido cefalorraquídeo se detectan bandas oligoclonales (Minneboo et al., 2004)

4.2 Esclerosis múltiple remitente recurrente

Se trata de la forma de EM más frecuente y está caracterizada por la presencia de recaídas o brotes, definidos estos como la aparición de nuevos síntomas neurológicos, o agravamiento de los que ya se padecía, siempre que (i) involucren al sistema nervioso central, (ii) tengan una duración superior a 24 horas, (iii) se produzcan en ausencia de fiebre o infecciones y (iv) con una separación de al menos 30 días entre una recurrencia y otra. Otro rasgo característico de este tipo es que siempre existirá una recuperación total o parcial del enfermo tras las recaídas o brote, así como por los periodos de remisión. (Chataway, 2008).

4.3 Esclerosis múltiple primaria progresiva

En este tipo, el paciente muestra desde el inicio una evolución progresiva, con discapacidad en aumento y con leves intervalos de estabilización, sin que se puedan identificar recaídas o brotes. Además, dentro de este grupo, se puede identificar la forma progresiva recurrente, en la que se reconocen episodios de brotes o recaídas con o sin recuperación, con una progresión continua entre estos episodios (Calabresi, 2004).

4.4 Esclerosis múltiple secundaria progresiva

Este tipo se define como aquella en la que el paciente ha presentado, al menos una recaída o brote en los dos años previos y después cursa de modo progresivo (Gasperini, 2001). Cuando aparecen recaídas o brotes superpuestos en un curso progresivo se denomina EM secundaria progresiva con recaídas.

4.5 Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica solo se ha diferenciado de la EM en la última década. Se trata de una enfermedad desmielinizante inflamatoria de naturaleza autoinmune del sistema nervioso central (Wingerchuk y Weinshenker, 2008). En ella se afectan de forma selectiva los nervios ópticos y la médula espinal, y el 90% de los pacientes sufren ataques recurrentes de la enfermedad. Como ya se ha comentado en anteriores puntos, la enfermedad que nos ocupa es altamente prevalente en zonas caucásicas, mientras que la neuromielitis óptica se presenta con más frecuencia en zonas de bajo riesgo como Asia, El Caribe y América del Sur (Cabré et al., 2006).

4.6 Esclerosis múltiple en niños

Se define como la condición desmielinizante que ocurre antes de los 18 años, sin límite inferior de edad, y que cumple los criterios de desmielinización en espacio y tiempo según el Consenso Pediátrico Internacional (Krupp et al., 2007). Las formas de inicio precoz se detectan con una frecuencia de entre un 7 y un 28% y suelen tener un curso benigno.

5. Neuroimagen

La falta de biomarcadores diagnósticos y pronósticos es un problema común en aquellas patologías que carecen de una etiología bien conocida, como es el caso de numerosas afecciones neurológicas relacionadas con el sistema nervioso central tales como el Parkinson, el Alzheimer y, como no, la que nos ocupa en este trabajo, entre otras. En el caso concreto de la EM, un tratamiento precoz puede prevenir la atrofia cerebral y ralentizar el progreso de la enfermedad (Noyes et al., 2013). Es por ello que, conscientes de la importancia de la detección precoz en esta patología, investigadores de la Universidad de Jaén han creado un sistema que permite detectar la EM en una fase muy temprana de la enfermedad (Esteban et al., 2009) con el objetivo de que los afectados puedan comenzar cuanto antes con el tratamiento para evitar, en la medida de lo posible, la aparición de las lesiones cerebrales, pues una vez que aparecen son ya irreversibles.

En este sentido, la resonancia magnética se ha convertido no solo en la técnica más importante para el diagnóstico de la EM sino también en un buen marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad.

5.1 Resonancia magnética convencional: atrofia cerebral

En la actualidad, se conoce que la atrofia cerebral se produce desde las fases iniciales de la enfermedad pero tiene mayor relevancia en sus fases más avanzadas (Simon, 2006).

Durante los nueve primeros meses, tras un Síndrome Clínico Aislado, existe una disminución importante del volumen cerebral en aquellos pacientes que se convertirán en casos de EM clínicamente definidos. El número de lesiones progresa entorno a un 5-10% al año (McFarland et al., 1996).

Sin embargo, las medidas de atrofia cerebral se relacionan mejor con el deterioro cognitivo y con la discapacidad física que presente el paciente que con las medidas obtenidas a partir de las secuencias de resonancia magnética. Hay que tener en cuenta que la detección de atrofia cerebral puede verse alterada por el propio efecto inflamatorio que conlleva la enfermedad (Prinster et al., 2010).

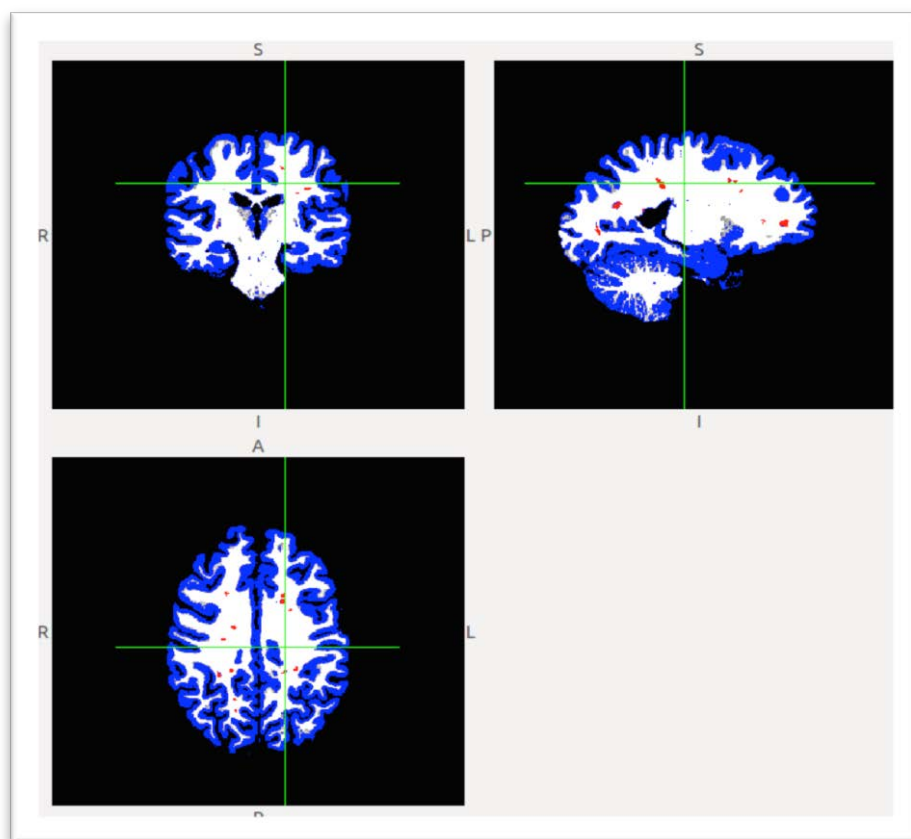


Imagen de resonancia magnética mostrando la sustancia gris (azul), sustancia blanca (blanco) y lesiones cerebrales (rojo) de un paciente con EM tipo remitente-recurrente. Cedita por el Prf. Dr. Francisco J. Esteban (Departamento de Biología Experimental. Universidad de Jaén).

5.2 Resonancia magnética convencional

Se caracteriza por presentar una serie de ventajas con respecto a la resonancia convencional, ya que aporta información cuantitativa y más específica sobre los daños presentes tanto en la sustancia blanca como en la gris.

Por otro lado, el hándicap de esta técnica con respecto a otras radica en el hecho de que aún son necesarios más procesos de estandarización y optimización, así como la falta de valores de referencia y la variabilidad existente entre diferentes observadores y centros.

6. Biomarcadores en la esclerosis múltiple

Los Biomarcadores se definen como la característica de una enfermedad que puede ser medida de manera objetiva y evaluada como un indicador de procesos biológicos (Bielekova et al., 2004). Se han definido de la siguiente manera:

- Tipo 0: Define el curso de la enfermedad y se correlacionan con índices clínicos conocidos.
- Tipo 1: Pone de manifiesto el efecto de una determinada acción terapéutica de acuerdo con su mecanismo de acción.
- Tipo 2: Biomarcador que trata de servir como sustituto de una variable clínica de importancia con el objetivo de predecir el efecto de una intervención terapéutica.

Por otro lado, la variable clínica mide la relevancia clínica de como el paciente se siente, funciona o vive.

6.1 Biomarcadores radiológicos: Atrofia cerebral.

Como ya se comentó en el apartado anterior, la atrofia cerebral ocurre de manera más rápida en los pacientes afectados de EM que en los sanos. Es por ello que la resonancia magnética se ha convertido en la técnica más importante tanto para el diagnóstico como el pronóstico en las fases iniciales de la enfermedad, sugiriendo que la atrofia cerebral podría ser un Biomarcador relevante en la valoración de la neurodegeneración (Zivadinov et al., 2004).

6.2 Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo

En la actualidad, el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido excluido casi por completo de los criterios diagnósticos de esta patología, quedando únicamente como criterio menor en el diagnóstico de la EM Primariamente Progresiva (Polman et al., 2011). Anteriormente, debido a su relación con la patología del sistema nervioso central, el estudio de LCR había sido de gran utilidad para la detección de biomarcadores que marcan el curso de

la enfermedad (Corcione et al., 2005). La presencia de bandas oligoclonales (BOC) de inmunoglobulinas G (IgG) en este fluido, permiten identificar la naturaleza de la enfermedad como desmielinizante. Por otro lado, la presencia de inmunoglobulinas M (IgM) en el LCR es un biomarcador de mal pronóstico en estos enfermos (Villar et al., 2003). En cuanto a los neurofilamentos, cabe destacar que existe una correlación entre niveles elevados de neurofilamentos de cadena ligera (NFL) y un peor pronóstico (Salzer et al., 2010).

6.3 Biomarcadores clínicos y pronósticos

Se ha descrito que el número de brotes y su frecuencia durante los dos últimos años de la enfermedad influirán de manera considerable en el desarrollo de la misma. Sin embargo, también se ha observado que la aparición y el número de brotes tras los dos primeros años de la enfermedad no parecen ejercer un impacto considerable, concluyendo que los brotes por si solos no son buenos marcadores pronósticos de la discapacidad independientemente del momento en el que se produzcan (Scalfari et al., 2010). Para los biomarcadores clínicos pronósticos, una revisión sistemática puso de manifiesto que el género parece ser un factor pronóstico, ya que se asocia a discapacidad, aunque los datos no fueron del todo concluyentes (Langer-Gould et al., 2006). La edad de comienzo, como ya se comentó en la introducción del presente trabajo, también es un factor importante. Un inicio temprano se relacionaba con una evolución más lenta, pero este efecto es ficticio ya que los pacientes que comienzan la enfermedad al ser más jóvenes tardan más tiempo en alcanzar una discapacidad, aunque lo hacen a una edad similar o más temprana que aquellos que tienen un inicio más tardío (Confavreux et al., 2006).

7. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple

Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo para la EM, si bien sí que son efectivos aquellos que tratan de mejorar los síntomas de la enfermedad y los destinados a reducir el ataque inmune de los leucocitos sobre la mielina. Por lo general, el tratamiento tiene un doble objetivo. Por un lado, trata de detener la enfermedad y evitar que continúe su progresión. Por otro, intenta mejorar las lesiones producidas en el sistema nervioso. A continuación, se abordará de manera más específica el tratamiento indicado en la actualidad para cada tipo de EM.

7.1 Tratamiento en el síndrome clínico aislado

Este estado se tratará mediante la administración de esteroides, con una cantidad similar a la utilizada para el tratamiento de una recaída (1 gramo al día de metilprednisolona durante 3-5

días). Cuando el riesgo de conversión a EM es elevado, el tratamiento mediante inmunomoduladores con interferón está recomendado, pues se ha demostrado una reducción significativa en la tasa de conversión a EM claramente definida (O'Connor et al., 2009).

7.2 Tratamiento en la EM remitente recurrente

El objetivo del tratamiento en este tipo de Esclerosis consiste en prevenir la recurrencia de las recaídas y evitar la acumulación de la discapacidad. Para ello, se recomienda que el tratamiento se inicie desde los primeros estadios de la enfermedad. Los fármacos recomendados han demostrado disminuir la tasa de recaídas así como la acumulación de lesiones y la progresión de la enfermedad en comparación con aquellos pacientes que han sido tratados con placebo (Casetta et al., 2007).

FÁRMACO	DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN	TIEMPO
Interferón β-1a	22-44 μ g/vía subcutánea	Tres veces por semana
Interferón β-1a	30 μ g/vía intramuscular	Una vez por semana
Interferón β-1b	250 μ g/vía subcutánea	En días alternos
Acetato de glatiramer	20 mg/vía subcutánea	Todos los días
Natalizumab	300mg/endovenosa	Cada cuatro semanas
Fingolimod	0,5 mg/ vía oral	Una vez al día

Tabla I. Fármacos que muestran efectividad terapéutica en el tratamiento de la EM.

7.3 Tratamiento de la esclerosis múltiple primaria progresiva

En la actualidad, no hay evidencia sobre ningún esquema terapéutico que evite la progresión y produzca mejoría clínica en este subtipo de la enfermedad (Gasperini 2001).

Para la mejora de la calidad de vida del paciente se recomienda la rehabilitación física para evitar en lo posible el deterioro de las funciones motoras así como el tratamiento de otras posibles complicaciones.

7.4 Tratamiento de la esclerosis múltiple secundaria progresiva

En la fase activa de la enfermedad, ante la presencia de recaídas o de actividad inflamatoria en la resonancia magnética, el tratamiento de elección es aquel que se basa en el uso de interferón (Fernández et al., 2012). Como segunda opción está aprobado el uso de mitoxantrona (Levin et al., 2003) o de azatioprina.

7.5 Tratamiento de la neuromielitis óptica

Cuando nos encontramos en la fase aguda de la enfermedad, ya sea en el ataque inicial o en posteriores recaídas, se recomienda el uso de corticoides intravenosos. Si esto no fuese suficiente, se pueden utilizar otras estrategias de tratamiento como la plasmaféresis, en aquellos casos de rápido empeoramiento o cuando los signos y síntomas sugieran gravedad de la enfermedad. Algunos estudios ya ponen de manifiesto la mejoría clínica de los signos y síntomas con el uso de esta técnica (O'Brien et al., 1999).

7.6 Tratamiento de la esclerosis múltiple en niños

Tan solo el uso de natalizumab ha demostrado reducir las recaídas y la carga lesional en estudios de resonancia magnética cerebral (Huppke et al., 2008). Sobre el consumo de ciclofosfamida existe un único estudio en el que se demuestra la reducción de recaídas y la progresión de la enfermedad en casos graves (Gorman et al., 2009). Sin embargo, el efecto beneficioso fue transitorio y con algunos efectos negativos graves, por lo que no se recomienda su uso en niños.

8. Tratamiento rehabilitador de la esclerosis múltiple

La alta prevalencia de la EM en nuestro país hace que esta patología sea atendida con frecuencia en los centros de neurorehabilitación, de ahí la importancia de conocer el abordaje adecuado sobre estos pacientes. Como ya se viene comentando a lo largo del presente trabajo, estaremos ante individuos que mostrarán el efecto acumulativo de múltiples lesiones y a diferentes niveles, variando en cada paciente y momento evolutivo y produciendo, en su conjunto, una multiplicidad de déficits que marcarán el grado de discapacidad y minusvalía la cual es, en la mayor parte de los casos, progresiva.

Es por ello que, unido al tratamiento farmacológico, debe estar el tratamiento rehabilitador, entendiendo este como un proceso en el que mediante el uso combinado y coordinado de medidas médicas, sociales, educativas y vocacionales ayudamos, a individuos que presenten algún tipo de discapacidad, a conseguir su mayor grado de funcionalidad y a integrarse en la sociedad mejorando de esta manera su calidad de vida. El objetivo de la terapia rehabilitadora será el de prevenir y reducir la discapacidad así como el de minimizar los déficits (Schneiders J y Cobble N, 1993), centrándose en las consecuencias de la enfermedad más que en el diagnóstico médico.

Debido a la variabilidad con la que cursa la enfermedad, el tratamiento siempre deberá ser individualizado y estar integrado dentro de un equipo interdisciplinario, ya que se efectuarán diversas intervenciones terapéuticas con diferentes objetivos cada una de ellas, dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad y siendo todas las áreas afectadas susceptibles de ser tratadas en cualquier momento. Los objetivos que se pretenden alcanzar con el tratamiento se establecerán en función de los déficits del paciente y del pronóstico basándonos en factores extrínsecos (situación sociolaboral) e intrínsecos (pronóstico), así como en la situación clínica del paciente (fase de brote, remisión o progresión) y el estadio de la enfermedad, todo ello debido a que serán diferentes entre aquellos pacientes que presenten una discapacidad mínima y los que se encuentran ya en fases muy avanzadas.

8.1 Escalas de discapacidad en EM

Así pues, es indispensable realizar una evaluación de los déficits, deficiencias y discapacidades del paciente antes de pasar a diseñar un programa rehabilitador adaptado al paciente, al cual se basará en la Clasificación Internacional del Déficit, Discapacidad y Minusvalía (ICIDH) elaborado por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 1997).

En este sentido, la evaluación de los sistemas funcionales que pueden verse afectados en la EM se realiza mediante los sistemas funcionales de Kurtzke (Kurtzke, 1983). En el caso de la discapacidad, utilizaremos la Medida de Independencia Funcional (FIM) (Granger et al., 1990), así como la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) (Kurtzke, 1983), basada esta última en valoración de la marcha y la exploración neurológica de Kurtzke, puntuando de 0 a 10.

Con respecto a la evolución se utiliza la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) (Societies IFoMS, 1994). Se trata de una escala desarrollada de manera reciente y que da una medida de evolución clínica más sensible, pues se basa en la determinación de tres medidas objetivas: la función de las extremidades superiores (mediante el *Nine Hole Peg Test* que mide

el tiempo que consume el paciente para colocar nueve palos dentro de sus agujeros correspondientes y sacarlos), de las inferiores (valorando el tiempo que tarda en caminar 7.62 metros) y de la función cognitiva (evaluada mediante el PASAT a los tres minutos).

Para la evaluación de la minusvalía disponemos de la *Enviromental Status Scale* (MRD) (Kurtzke, 1983) basada en la medición de tres aspectos: estado laboral, económico y del hogar, refiriéndose este último a las modificaciones que han sido necesarias en el domicilio como consecuencia de la enfermedad. Con el mismo objetivo se crea la escala de discapacidad Londres (Harwood et al., 1994) que evalúa seis aspectos: movilidad, orientación, ocupación, integración social, independencia física y autosuficiencia económica con una puntuación que va de 0 a 6.

En la medición de la fatiga, la escala más utilizada es la *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS) (Fisk et al., 1994) basada en 21 cuestiones con una puntuación que oscila entre el 0 y el 4 y que están divididas en tres categorías: físicas, cognitivas y psicosociales.

Por último, para la obtención de los datos referentes a la calidad de vida del paciente, muy importantes para la valoración global de este, los cuestionarios más utilizados son el SF-36 validado para la EM y el *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (Ford et al., 2001) desarrollado a partir del anterior.

8.2 Procedimientos de rehabilitación

Como ya se ha comentado, la rehabilitación tendrá unos objetivos diferentes dependiendo del grado, la gravedad y la progresión de los síntomas, con los siguientes principales objetivos:

- 1 Entrenar nuevas habilidades para que el paciente mantenga determinadas funciones, potenciando los sistemas sanos o la capacidad funcional de los sistemas afectados.
- 2 Ayudar al paciente a conseguir la mayor independencia posible.
- 3 Promover la participación de los familiares.
- 4 Compensar con ayudas técnicas aquellas funciones que no se pueden reeducar.
- 5 Establecer un programa de ejercicios que mejore la fuerza, la resistencia y el control de los músculos.
- 6 Prevenir déficits secundarios como pueden ser las contracturas musculares derivadas de la espasticidad.
- 7 Adaptación del entorno laboral y social.

Los estudios publicados demuestran la efectividad del tratamiento rehabilitador y que es útil para mejorar la calidad de vida y la discapacidad. Lo ideal es que el paciente acuda dos veces por semana a la sesión de rehabilitación (separadas ambas sesiones al menos por un día), la primera de ellas para reforzar lo aprendido la semana anterior, así como para el inicio de nuevas variantes de ejercicios, y la segunda para reforzar las novedades. Al inicio de la sesión, es muy importante entablar una conversación con el paciente que nos permita conocer el estado en el que se encuentra cuando asiste a la consulta, pues de ello dependerá la evolución de la misma para centrarnos en aquellas actividades en las que presente más deficiencias.

En primer lugar, se comienza con el manejo de la fatiga, ya que todos los afectados por la EM la van a padecer en algún momento de la enfermedad (Hadjimichael O, et al.,2008). Para ello es muy importante que el paciente organice su jornada comenzando el día con aquellas actividades que más pueden fatigarlo (aseo personal, tareas domésticas así como cualquier tipo de tarea cognitiva), tomando ya en la segunda parte del día un descanso prolongado y llevando a cabo aquellas actividades que requieran un menor esfuerzo. Todas estas actividades se pueden adaptar y modificar dependiendo del estado diario en el que se encuentre el paciente y que, a su vez, también dependerá en gran medida del descanso nocturno. El 50% de los pacientes con EM experimentarán fatiga intensa y otros síntomas neurológicos cuando se exponen al calor (ya sea por fiebre, alta temperatura o tras un ejercicio físico intenso) por lo que para su tratamiento es importante realizar el control de la temperatura ambiental así como la realización de sesiones de hidroterapia con una temperatura media del agua que debe oscilar entre los 24-27,5 grados.

Por otro lado, el control del tronco es uno de los primeros que suele afectarse en los pacientes neurológicos, debido tanto a la sensación de inestabilidad como a la sobrecarga del cuello, pues se realiza un sobreesfuerzo para tratar de mantener el equilibrio del cuerpo. En este sentido, es imprescindible no centrar nuestro trabajo en la zona cervical, pues el paciente perdería su principal referencia y es más beneficioso trabajar en conjunto. Para ello, dependiendo de la etapa evolutiva del paciente (niños, adultos jóvenes o adultos) se puede trabajar en sedestación, bipedestación o realizando un trabajo dinámico, utilizando para ello ayudas exteroceptivas.

También se refuerzan en estas sesiones de neurorehabilitación las transferencias unidas a trabajo cognitivo, así como el esquema corporal para reforzar la orientación dificultando poco a poco la actividad. Primero se trabaja sobre una silla firme, luego sobre una pelota y combinando esto con ojos abiertos y ojos cerrados, cambiando continuamente la orden que se

le transmite a la paciente para que no lo haga de forma mecánica y se realiza trabajo cognitivo y motor de manera simultánea.

Sobre una esterilla también se puede trabajar el apoyo monopodal, siempre sin zapatos, y comenzando la actividad por el lado dominante para tomar confianza. Por último, se trabaja en escalones subiendo de manera alterna ambos pies y permaneciendo sobre este el tiempo que el paciente puede soportar. Es muy importante que el paciente vea sentido a los ejercicios que se le van proponiendo, pues es necesario que se muestren colaborativos y motivados para que la terapia tenga éxito.

En estadios más avanzados de la enfermedad, cuando hay afectación de la corteza motora, puede ser necesario el tratamiento de la espasticidad, que incluye movilizaciones articulares y ejercicios de estiramiento, así como la crioterapia y la estimulación eléctrica como medidas físicas que pueden ayudar a reducir este signo.

Por último, muchos pacientes dejan patente su deseo de seguir trabajando en casa, algo muy recomendable siempre que se realice la actividad de manera responsable y sea esta de una dificultad menor de la que se realiza en la sesión de rehabilitación.

9. Conclusiones

Durante los meses en los que se ha realizado este trabajo he tenido la oportunidad de conocer más de cerca la historia personal y la realidad del día a día de varios pacientes diagnosticados de EM residentes en la provincia de Jaén, todos ellos con un denominador común: la falta de respuestas cuando esta enfermedad aparece en sus vidas, de modo que se ven obligados a buscar ayuda, tanto para ellos como para sus familias, fuera de su lugar de residencia con el consiguiente impacto psicológico y económico que esto supone. Es por ello que aún queda mucho trabajo por hacer ya que, aunque se han producido grandes avances en la detección precoz, de nada sirven estos si no implementan en la práctica clínica y cuando se detecta la EM se suele encontrar en un estado a veces de imparable avance.

Sin embargo, no todo lo que estos pacientes transmiten es negativo, pues la mayor parte de ellos han encontrado en la fisioterapia a su mejor aliado para tratar de paliar sus síntomas y retrasar en lo posible el transcurso de la enfermedad. Como este trabajo ha mostrado, no estamos hablando de una fisioterapia muy innovadora o que requiera de un aparataje sofisticado. Se trata más bien de aquella fisioterapia que se basa en el trabajo personalizado y constante con el paciente y que, unido a la motivación para hacer frente a la enfermedad,

hacen que sea una de las terapias más eficaces y que tanto los pacientes como sus familiares puedan tener una vida lo más plena posible.

10. Agradecimientos

En primer lugar a mi tutor del Trabajo Fin de Grado, Francisco J. Esteban por sus consejos, correcciones y explicaciones; pero sobre todo por su modo de guiar este trabajo, ya que gracias a él he conseguido cumplir el principal objetivo que perseguía: una formación adecuada que me prepare para mi futuro profesional basado en la ayuda a los demás.

A todo el equipo de la Clínica Neurobase, y en especial a su Neuropsicólogo Ángel Martínez Nogueras, y a su Fisioterapeuta Ángela Ruiz López, por facilitarme mi quehacer diario, explicarme todo aquello que quedaba fuera de mi formación académica y por dejarme ser testigo del fabuloso trabajo que realizan con los pacientes.

Y por último, pero no por ello menos importante, a todas aquellas personas que me han relatado su experiencia y me han hecho partícipe de sus alegrías y temores. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

11. Bibliografía

- Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in México. An epidemiologic study. Arch Neurol. 1971; 23(5):451-9.
- Antel J, Armason BG. Suppressor cell function in multiple sclerosis. Ann Immunol (Paris). 1978; 129(2-3):159-70.
- Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. Nature. 2011; 127:1463-78.
- Cabré P, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Merle H, Olindo S, et al. Descriptive epidemiology of neuromyelitis óptica in the Caribbean Basin. Rev Neurol (Paris). 2006; 165(8-9):676-83.
- Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. AM fam Physician. 2004; 70(10):1935-44.
- Casetta I, Filippini G, Luliano G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4):CD003982.

- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006; 129(Pt3):595-605.
- Corcione A, Aloisi F, Capello E, Mancardi GL, Pistoia V, Serafini B et al. B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2005; 4(8):549-54.
- Chataway . When the MRI scan suggest multiple sclerosis but the symptoms do not. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(2):112-3.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(9):545-58.
- Esteban FJ, Bejarano B, De Mendizábal NV, De Miras JR, Goñi J, Quesada JM, Sepulcre J, Villoslada P. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 282(1-2):67-71.
- Fernández O, Alvarez-Cermeño JC, Arroyo-Gonzalez R, Brieva LL, Calles-Hernández MC, Casanova-Estruch B, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXVII congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2012; 1;52(5):289-99.
- Fisk JD, Archibald CJ, Murray TJ, Pontefrac A, Ritvo PG. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994; 21(1):9-14.
- Ford HL, Gerry E, Haigh R, Johnson MH, Tennat A, Whalley D. Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2001; 15(3):247-58.
- Garcia JR, Batista E, Betancor P, Corujo E, Font de Mora A, Hernández E, et al., Prevalence of multiple sclerosis in Lanzarote (Canary Island). *Neurology*. 1989; 39:265-267.
- Gasperini C. Differential diagnosis in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001; 22Suppl 2:593-7.
- Gorman MP, Chitnis T, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(1):54-9.
- Granger CV, Cotter AC, Fiedler FG, Hamilton BB, Hens MM. Functional assessment scales: a study of persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1990; 71(11):870-5.
- Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey, M, North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:100.
- Harwood RH, Dickinson E, Ebrahin S. The London handicap Scale: a new outcome measure for chronic disease. 1994; 3(1):11-16.

- Hernández Pérez MA, Fernández O. El dilema en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. Nuevas perspectivas en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. 1993; 1-4.
- Huppke B, Bruck W, Gartner J, Huppke P, Stark W, Zurcher G. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. Arch Neurol. 2008; 65(12):1655-8.
- Kuroiwa Y, Itoyama Y, Kira JL, Shibasaki H, Tabira T, Tobimatsu S. Clinical course and corticosteroid therapy of multiple sclerosis among Japanese patients. Rinsho Shinkeigaku. 1983; 23(8):646-54.
- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1975; 51(2):137-57.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology. 1983; 33(11):1444-52.
- Kurtzke JF, Auth TL, Beebe GW, Kurland LT, Nagler B, Neftzger MD. Studies on the natural history of multiple Sclerosis. Arch Neurol. 1970; 22(3):215-25.
- Khoury SJ, Bakshi R, Berger AM, Buckle GJ, Duan Y, Egorova S, Guttmann CR, Glazman BL, Liptak Z, Weiner HL. Rate of brain atrophy in benign vs early multiple sclerosis. Arch Neurol. 2009; 66(2):234-7.
- Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 2007; 68(16 Suppl 2):S7-12.
- Langer-Gould A, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Huang SM, Popat RA, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Arch Neurol. 2006; 63(12):1686-91.
- Lapierre Y, Hum S. Teatring fatigue. Int MS J. 2007; 14(2):64-71.
- Levin N, Ben-Hur T, Mor M. Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. ISR Med Assoc J. 2003; 5(7):489-90.
- Miller DH, Fillippi M, Banwell BL, Kira J, Montalbán X, Polman CH, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008; 14(9):1157-74.
- Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdegaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial finding suggestive of multiple sclerosis. Arch Neurol. 2004; 61(2):217-21.

- Montalbán X, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Swanton J, Tintore M et al. MRI criteria for MS in patients with Clinical isolated syndromes. *Neurology*. 2010; 74(5):427-34.
- McDonald WI, Batchelor JR, Brazier DM, Downie AW, Francis DA, Hern JE,. Gm allotypes in multiple sclerosis: influence susceptibility in HLA- Dowl positive patients from de North-East of Scotland. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986; 41(3):409-16.
- McFarland HF, Bash CN, Calabresi PA, Frank JA, Maloni H, Stone LA. MRI Studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. *Mult Scler*. 1996; 2(4):198-205.
- Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J manag care*. 2013; 19(17 Suppl):S321-31.
- O'Brien PC, Dodick DW, Luchinetti CF, Noseworthy JH, Petterson TM, Weinshenker BG, et al. A randomized trial of plasma Exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neruol*. 1999; 46(6):878-86.
- O' Connor P, Kinkel RP, Kremenchutzky M. Efficacy of intramuscular interferon beta 1-a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Mult Scler*. 2009; 15(6):728-34.
- Palfy G, Benczur M, Foldes I, Gyodie E, Hollán SR, Petranyi G, Talas M. Association between HLA B7, DR2 and dysfunction of natural- and antibody- mediated cytotoxicity without connection with the deficient interferon production in multiple sclerosis. *Hum Immunol*. 1982; 4(3):209-17.
- Polman CH, Banwell B, Cohen JA, Clanet M, Filippi M, Reingold SC et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. Revision to McDonald criterion. *Ann Neruol*. 2011; 69(2):292-302.
- Prinster A, Brecia Morra V, Brunetti A, Carotenuto B, Lanzillo R, Lus G, et al. Atorvastatin combined to interferon to verify the efficacy (ACTIVE) in relapsing-remitting active multiple sclerosis patients: a longitudinal controlled trial of combination therapy. *Mult Scler*. 2010; 16(4):450-4.
- Salzer J, Sundstrom P, Svenningsson A. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16(3):287-92.
- Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*. 2006; 12(6):679-87.
- Societies IFoMS. Minimal record on disability. *Acta Neurol Scand*. 1994; 101:S169-217.

- Scalfari A, Daumer M, Degenhardt A, Muraro PA, Neuhaus A, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapsed and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(Pt7):1914-29.
- Schnedies J, Cobble N. Psychological and Neuobehavioral Disorders in MSA health-oriented rehabilitative perspective *Neurorehabilitation*. 1993; 3(2):26-39.
- Swingler RJ, Compston D. The distribution of multiple sclerosis in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49(10):1115-24.
- Tellez N, Rio J, Tintorré M, Nos C, Galan I, Montalbán X. Fatigue in multiple sclerosis persists over time: a longitudinal study. *J Neurol*. 2006; 253(11):1466-70.
- Thrower BW. Clinically isolated syndrome: predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology*. 2007; 68(24 Suppl4):S12-5.
- Villar LM, Gonzalez- Porque P, Masjuan J, Plaza J, Roldan E, Sadaba MC, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003; 53(2):222-6
- Wingerchuk DW, Weinshenker BG,. Unusual presentations and variants of idiopathic central nervous system demyelinating diseases. *Saunders Elsevier*. 2008; 10(7):e0127757.
- World Health Organization. ICDH-2. International classification of impairments, activities and participation: a manual of dimensions of disablement and functioning. Geneva. WHO. 1997.
- Zivadinov R, Bakshi R. Central nervous system atrophy and Clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004; 14(3Suppl):27S-35S.