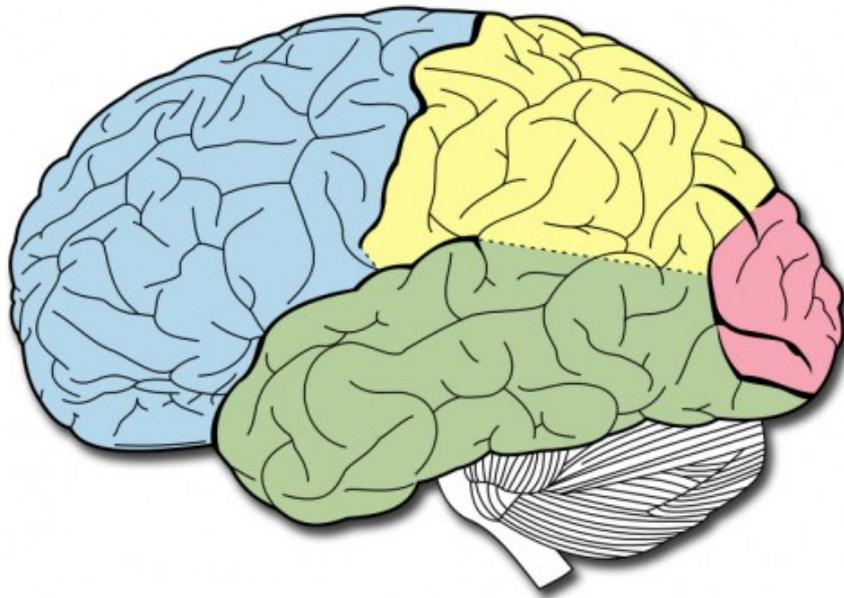




ESCLEROSIS MÚLTIPLE, UNA ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Juan José Rebollo Quintero



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo de fin de grado

Titulación: Grado en Farmacia

Titulo del trabajo: “Esclerosis Múltiple, una enfermedad desmielinizante”

Autor: Juan José Rebollo Quintero

Lugar y fecha de presentación: Sevilla

Departamento de Fisiología Humana, Facultad de Farmacia

Tutor del trabajo: Pedro Núñez Abades

Tipología del proyecto realizado: Revisión bibliográfica

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, que suele comenzar en adultos de entre 20 y 40 años de edad. La susceptibilidad genética unido a factores ambientales contribuyen a una alteración del sistema inmune que ocasiona desmielinización y degeneración axonal. Dependiendo de la zona afectada del sistema nervioso central producirá diferentes manifestaciones clínicas.

Actualmente, la esclerosis múltiple se diagnostica según los criterios de McDonald, donde la resonancia magnética juega un papel fundamental. Un diagnóstico temprano es importante para mejorar la evolución de la enfermedad, ya que nos permite iniciar el tratamiento lo antes posible y disminuir lesiones irreversibles. Aún no existe ningún tratamiento capaz de frenar totalmente la evolución de la enfermedad, pero si existe tratamientos para paliar síntomas y modificar la evolución de la enfermedad.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system, which usually begins in adults between 20 and 40 years of age. Genetic susceptibility linked to environmental contribute to an alteration of the immune system that causes demyelination and axonal and neuronal degeneration. Depending on the central nervous system affected area, it produces different clinical manifestations.

Currently, multiple sclerosis is diagnosed according to McDonald criteria, where MRI is imperative. An early diagnosis is important to improve the course of the disease, as it allows us to start treatment early and to reduce irreversible lesions. There is still no treatment capable of completely halting the course of the disease, but there are treatments to alleviate symptoms and modify the course of the disease.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág 1-3
2. OBJETIVOS.....	Pág 4
3. METODOLOGÍA.....	Pág 4
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	Pág 5- 29
4.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	Pág 5-6
4.2 TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	Pág 6-7
4.3 PATOGÉNESIS.....	Pág 7- 16
• INFLUENCIA GENÉTICA.....	Pág 7-8
• TABAQUISMO.....	Pág 8
• VITAMINA D Y B12.....	Pág 8-9
• ESTRÉS.....	Pág 9-10
• DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL, ESTRÉS OXIDATIVO Y EXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO.....	Pág 10-11
• FACTORES INFECCIOSOS.....	Pág 11-12
• HIPÓTESIS DE LA HIGIENE.....	Pág 13
• RESPUESTA INMUNE EN EM.....	Pág 13-16
4.4 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	Pág 16-19
4.5 DIAGNÓSTICO.....	Pág 19-23
4.6 TRATAMIENTO.....	Pág 24-29
▪ TRATAMIENTO DE BROTES.....	Pág 24
▪ TRATAMIENTO MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.....	Pág 24-27
▪ TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.....	Pág 27-28
▪ REHABILITACIÓN.....	Pág 28
▪ CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA, 2016.....	Pág 28-29
5. CONCLUSIÓN.....	Pág 30-31
6. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág 32-35

1. INTRODUCCIÓN

El **sistema nervioso** se divide en **sistema nervioso central (SNC)**, compuesto por la médula espinal y encéfalo, y por el **sistema nervioso periférico (SNP)**, formado por los nervios pares craneales y los nervios raquídeos procedentes de la médula espinal. Este sistema consta de dos tipos de células: **neuronas** y **células sostén** (Ira et al, 2003).

La neurona es un tipo de célula que constituye la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. Está especializada en la liberación de reguladores químicos y en dar respuesta ante estímulos físicos y químicos. Se encuentran muy diferenciada y normalmente no puede dividirse por mitosis, aunque en determinadas circunstancias pueden producir nuevas ramificaciones o regenerar una porción perdida. Una **neurona** se compone de tres partes: **soma o cuerpo neuronal, prolongaciones o dendritas** y **axón** (Figura 1). Lo más relevante del axón es que está formado por una membrana eléctricamente excitable, esto quiere decir, que ante una estimulación suficiente responde con un cambio brusco y no graduado de su potencial de membrana que se conoce como impulso nervioso o potencial de acción. Gracias a ello, las neuronas, a través de la sinapsis nerviosa, transmiten información a la siguiente neurona.

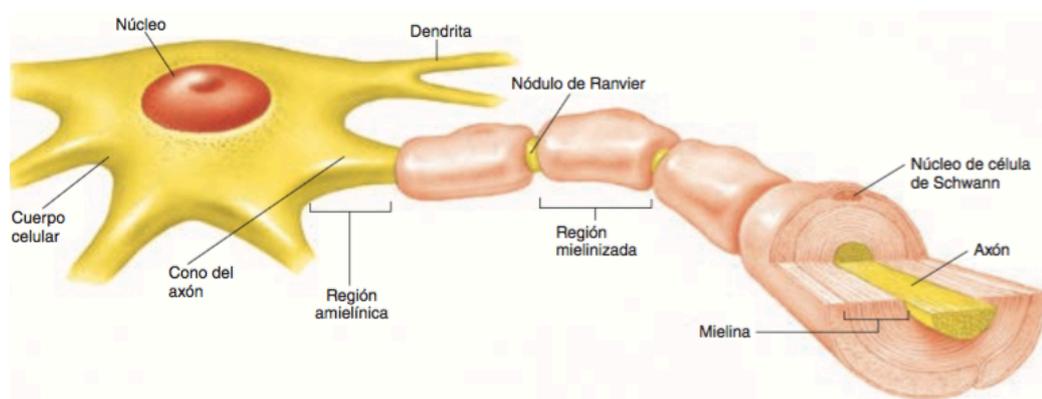


Figura 1. Partes de una neurona. Imagen tomada de Ira et al, 2003.

Hay básicamente **dos tipos de axones**: **los amielínicos**, que son aquellos que carecen del revestimiento de mielina, y **los mielínicos**, que son exclusivos de vertebrados y se caracterizan por presentar una envoltura multilamelar de composición lipoproteica llamada **mielina**, que se interrumpe de forma segmentaria en los **Nódulos de Ranvier** (Farreras et al, 2012).

Los oligodendrocitos forman las **vainas de mielina** del SNC y la mayor parte de dicho proceso ocurre después del nacimiento. Cada uno de ellos tiene extensiones, que forman vainas de mielinas alrededor de varios axones y le aportan a este tejido un color blanco; así las áreas del SNC que contienen alta concentración de axones forman la **sustancia blanca**. La **sustancia gris** del SNC está compuesta por concentraciones de cuerpos celulares y dendritas que carecen de vainas de mielina (Ira et al, 2003).

La presencia de la vaina de mielina afecta considerablemente a las propiedades eléctricas de la fibra nerviosa, aumentando la resistencia al paso de iones y disminuyendo la capacitancia (Ponz et al, 1993), haciendo posible una conducción más rápida de los potenciales de acción a través de la llamada **conducción saltatoria**.

Las enfermedades desmielinizantes constituyen una significativa proporción de las afecciones neurológicas que comprometen a adultos jóvenes y, por ello, ocupa un único lugar en la neurología (Correale et al, 2011).

La esclerosis múltiple (EM) es la causa más frecuente, a excepción de los traumatismos, de alteraciones neurológicas en adultos de mediana edad. Es una **enfermedad crónica** del sistema nervioso central (SNC) que se caracteriza por la existencia de **inflamación, desmielinización, cicatrización glial** y **daño neuroaxonal**. Todo ello, producen grados variables de lesión neurológica persistente (García et al, 2016) que suele diagnosticarse en personas de 20 a 40 años de edad y muestra predominio en mujeres sobre varones de al menos 2 a 1 (Izquierdo et al, 2014). Esta enfermedad evoluciona con remisiones y reactivaciones que destruyen progresivamente las vainas de mielina, lo que impide la conducción normal de los impulsos (Figura 2), ocasionando una pérdida progresiva de las funciones (Ira et al, 2003).

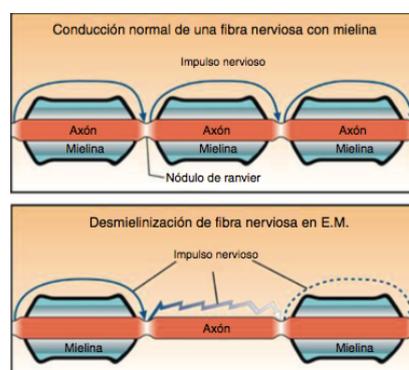


Figura 2. Diferencia entre la conducción nerviosa entre un axón mielínico y un axón con pérdida de mielina en EM. Martínez-Altarriba et al, 2015.

La enfermedad tiene un alto impacto personal, social y sanitario por su frecuencia, su tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, su repercusión laboral negativa, las necesidades de cuidado y los costes del tratamiento (García et al, 2016).

Según los datos epidemiológicos disponibles, obtenidos en el estudio de Kolbet en España en 2006, el coste total por año es de unos 1.200 millones de euros, que va a ir incrementándose al aumentar el número de pacientes que tienen indicación de tratamiento y por el mayor precio de los tratamientos utilizados. El precio por paciente tratado es de alrededor de 10.000 euros (Izquierdo et al, 2014).

Como la degeneración de mielina es extensa y puede afectar a diversas áreas del sistema nervioso, los síntomas y las manifestaciones clínicas son más variadas que en cualquier otra enfermedad neurológica y oscilan desde la de una enfermedad benigna hasta la de una enfermedad evolutiva e incapacitante.

La **causa de la EM** se desconoce, pero existe la teoría de que puede deberse a la interacción de **factores ambientales** (infecciosos virales y/o bacterianas, tabaquismo, exposición solar...) unida a una **susceptibilidad genética e inmunológica propia** de cada paciente (Figura 3) (Cuervas-García et al, 2017).

Existen estudios epidemiológicos que han determinado que las regiones más lejanas al Ecuador, tienen mayor riesgo de padecer EM, en comparación con las personas que habitan en zonas de mayor exposición a la luz solar, donde la prevalencia es menor. Esto puede deberse a que durante el invierno, en zonas lejanas al Ecuador, la luz solar no es suficiente para que el cuerpo humano produzca una cantidad adecuada de **Vitamina D** (Talavera et al 2013), cuya síntesis se inicia en la piel mediante una reacción fotosensible no enzimática (Flores-Alvarado et al, 2015). Estudios realizados por Mahon en el año 2003 reportaron que el 48 % de los pacientes con EM tienen deficiencia de Vitamina D (Talavera et al 2013).

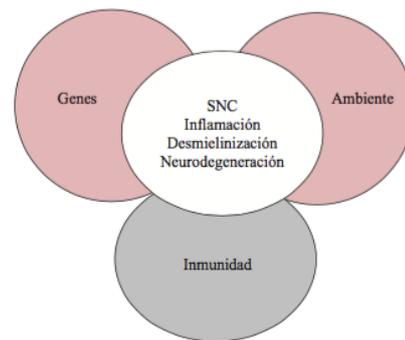


Figura 3. Patogénesis de la Esclerosis Múltiple. Imagen tomada de Fernández et al, 2010.

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, en términos de respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad, hay tener en cuenta otros factores implicados en la etiología de la enfermedad, como el **estrés** y la **función mitocondrial**.

Actualmente, se dispone de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de la EM, con fármacos capaces de modificar el curso de esta enfermedad. Esto ha supuesto un cambio importante en la historia natural de esta patología. **El uso precoz de estos tratamientos es un factor esencial para mejorar el pronóstico de los pacientes con EM** (Díaz et al, 2016).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El **objetivo** de esta revisión es conocer los aspectos generales y la posible etiología de una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central, llamada **esclerosis múltiple**, cuya prevalencia, actualmente, se encuentra en aumento. También se pretende comprender y describir las **diferentes técnicas** usadas en el diagnóstico de esta enfermedad, así como los **diferentes tratamientos** empleados tanto para tratar síntomas como para reducir el número de brotes y secuelas.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica sobre los diferentes aspectos de la enfermedad, denominada esclerosis múltiple, se realizó una búsqueda en libros de textos como:

- Ira S; Fisiología Humana.
- Correale J, Villa A, Garcea O; Neuroinmunología clínica.
- Dr Pablo Villoslada; Esclerosis Múltiple.
- Ponz F, Barber A; Neurofisiología.
- Farreras P, Rozman C; Medicina interna.
- Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J et al; Principios de medicina interna.

También se utilizó la página web de Esclerosis Múltiple España, Pubmed, Google Scholar y Fama+ para acceder a los distintos artículos empleados en la realización de esta revisión bibliográfica. De entre ellos destacan:

- Cuervas-García; Esclerosis Múltiple: Aspectos inmunológicos actuales.
- Bermúdez-Morales et al; Papel de las enfermedades infecciosas en el desarrollo de la esclerosis múltiple.
- Garcea et al, Esclerosis Múltiple; consideraciones sobre su diagnóstico.
- Diaz et al; Tratamiento de las enfermedades desmielinizantes. Esclerosis múltiple.

Las palabras claves a tener en cuenta, a la hora de buscar la información en las bases de datos, han sido entre otras: **multiple sclerosis, treatment, diagnosis, pathogeny, epidemiology**.

La búsqueda bibliográfica se ha centrado en incluir las referencias más actuales, realizando una lectura crítica de todas las consultas efectuadas tanto en español como en inglés.

4. RESULTADO Y DISCUSIÓN

4,1 EPIDEMIOLOGÍA

Existe una gran variabilidad epidemiológica de la EM (Figura 4), de acuerdo con la situación geográfica. Se propusieron 3 zonas de riesgo de EM en función de la prevalencia:

- **Zona de alto riesgo:** La prevalencia se encuentra en un rango de 80 a 300 casos por 100.000 habitantes (Bermúdez-Morales et al, 2016). Incluye poblaciones del Norte de Europa, EEUU y Canadá, Australia y Nueva Zelanda (Talavera et al, 2013).
- **Zona riesgo medio:** La prevalencia es de 5-29 casos por 100.000 habitantes y corresponde al sureste de EE.UU, sur de Europa y zona meridional de Australia.
- **Zona de bajo riesgo:** La prevalencia es de menos de 5 casos por 100.000 habitantes e incluye Asia, América Latina, África y regiones próximas al Ecuador (Talavera et al, 2013).

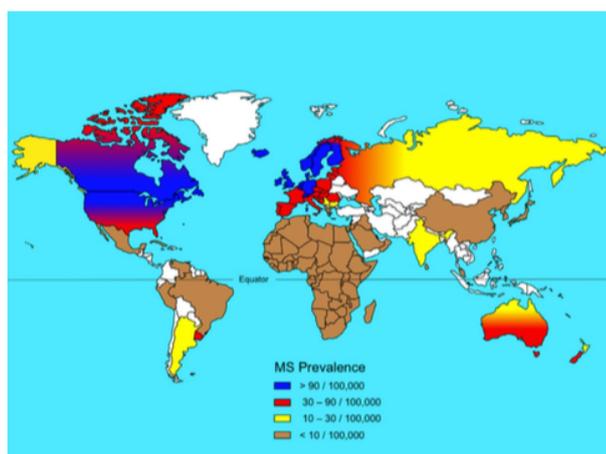


Figura 4. Prevalencia Global de EM donde se aprecia que es mayor en Europa y América del Norte. Imagen tomada de Goodin, 2016.

La EM suele diagnosticarse en personas de 20 a 40 años de edad, con su pico máximo de presentación alrededor de los 25 años. En el mundo afecta a más de 2 millones de personas en plena etapa productiva, por lo que genera un enorme impacto económico (Cuervas-García, 2017).

En la parte de Norte América y Europa, donde la enfermedad es más común, la prevalencia se encuentra entre el 0,1-0,2% de la población y la incidencia aproximadamente es de 5 o 6 personas por cada 100 000 habitantes al año (Goodin, 2016).

La prevalencia en España es alta y va en aumento. Estudios recientes confirman que actualmente es de 80-100 casos/100.000 habitantes, lo cual implica que hay cerca de 50.000 afectados (Fábregas et al, 2016).

4,2 TIPOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se ha propuesto una clasificación de cuatro subgrupos de EM (Figura 5):

Esclerosis múltiple recaída/remisión (EMRR).

En esta fase es donde se encuentra el 85% de los pacientes (Bermúdez-Morales et al, 2016). Está caracterizada por brotes claramente definidos e imprevisibles, en los que pueden aparecer síntomas en cualquier momento que duran algunos días o semanas. A menudo se produce una recuperación completa o con efectos residuales. Entre las recidivas no parece haber progresión de la EM, sin embargo, las lesiones inflamatorias en el SNC ya se están produciendo. Esta fase puede durar más de 10 años y cambiar el curso de su evolución a las variantes primaria o secundaria progresivas, según los criterios pronósticos y el tratamiento recibido.

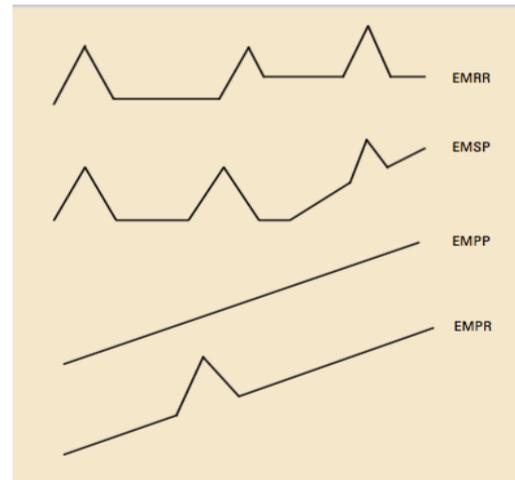


Figura 5. Formas evolutivas de EM. Imagen tomada Díaz et al, 2016.

Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP).

Normalmente, aparece tras 10 o 20 años después de la forma EM recaída/remisión con una frecuencia de entre un 30 y 50%. Suele ocurrir entre los 35 y 45 años. Se caracteriza por una progresión continua con o sin recidivas ocasionales y fases de estabilidad. Las remisiones se vuelven menos frecuentes y suelen quedar secuelas neurológicas. Origina un grado mayor de discapacidad neurológica que la recaída/remisión.

Esclerosis primaria progresiva (EMPP).

Es menos frecuente y explica alrededor del 15% de los casos (Longo et al, 2012). Se caracteriza por ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas. Sólo hay fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes.

Comparada con el EM recaída/remisión, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad se inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico) (Longo et al, 2012).

Esclerosis progresiva remitente (EMPR).

Es una forma atípica que comprende alrededor de 5% de los casos de EM (Longo et al, 2012), en la que hay progresión desde el comienzo con ataques agudos claros, a diferencia de los pacientes EMSP, con o sin recuperación completa.

4.3 PATOGÉNESIS

INFLUENCIA GENÉTICA

Se ha demostrado que el **antígeno leucocitario humano (HLA)**, localizado en la región del brazo corto del cromosoma 6, contiene un grupo de genes asociados con un mayor riesgo de EM (Ghasemi et al, 2017) y que corresponde al 10,5% de las variaciones genéticas relacionadas con el riesgo de padecer la enfermedad (Dulamea, 2017). Los genes **HLA de clase II y I** son modificadores relevantes del riesgo de la enfermedad: Los variantes de los **genes clase II** codifican productos que presentan antígenos a linfocitos T CD4 + y los de **clase I** a los linfocitos CD8+ (Olsson et al, 2016). Un reciente estudio en un modelo murino con expresión del HLA DRB1*15:01 demuestra que este alelo está asociado al desarrollo de anticuerpo contra dos proteínas: la proteína básica de la mielina (PBM) y la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (GOM). Por ello se concluye que, el alelo HLA DRB1*15:01 incrementa dos a tres veces el riesgo a padecer la enfermedad (Flores-Alvarado et al, 2015) y se relaciona a un inicio de enfermedad más temprano, a un mayor riesgo de lesión en la sustancia blanca y en una mayor reducción del volumen del parénquima cerebral respecto al normal (Dulamea, 2017).

Dentro de la clase I la variante HLA-A*02 se encuentra asociada con la protección contra la enfermedad (Olsson et al, 2016).

Recientes estudios han puesto de manifiesto algunos genes de susceptibilidad no relacionados con HLA, como IL7RA que se localiza en el cromosoma 5p13.2 y codifica la proteína del receptor α de la IL 7, es decir, la CD127. IL 7 interactúa con CD127 y forma un complejo de señalización que es vital para la diferenciación, proliferación y supervivencia de linfocitos T, sobre todo las células T CD4+ (Liu et al, 2017).

Dada la predominancia de la enfermedad en el sexo femenino también se ha estudiado el papel del cromosoma X en la EM y se concluye que es improbable que el cromosoma X porte un locus independiente de susceptibilidad o uno que interactúe con HLA (Leyva et al, 2012).

TABAQUISMO

El **tabaquismo** se considera un factor de riesgo ambiental de padecer EM, ya que afecta a una serie de mediadores biológicos de la inflamación, a través de su acción sobre células inmunoinflamatorias, originando un estado inmunosupresor (Dulamea, 2017).

El tabaquismo interacciona considerablemente con los alelos de HLA relacionados con EM: el poseer antígeno leucocitario DRB1*15 y la ausencia de antígenos A*02 aumenta el riesgo en un factor de 2,8, en comparación de un factor 1,4 entre los que no tenían la enfermedad (Dulamea, 2017).

Además, se sugiere que fumar favorece la peroxidación mitocondrial, degeneración neuronal, daño oligodendrocitos y desmielinización, debido a que contiene óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO) (Ghasemi et al, 2017).

VITAMINA D y B12

La **vitamina D** tiene un papel importante en la expresión génica y ejerce diferentes efectos sobre el sistema inmune, tales como un efecto inhibitorio directo sobre la proliferación de los linfocitos T, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (como IFN- γ e IL-2) y la inducción de apoptosis en linfocitos B.

La vitamina D actúa uniéndose a su receptor VDR, que se encuentra en las células de todo el cuerpo, incluido en las células del SNC como 1 alfa-hidroxilasa y la 2,4 hidroxilasa, microglías, astrocitos, oligodendrocitos. Por ello el SNC puede ser un sitio de acción, metabolismo y catabolismo de la vitamina D.

El complejo receptor-ligando forma un heterodímero junto con el receptor retinoide X y se une a una secuencia corta de bases de ADN (VDRE), localizado en la región promotora de muchos genes nucleares como en el antígeno leucocitario humano (HLA) DRB1*1501 alelo, disminuyendo su expresión en células dendríticas (Goodin, 2016).

Goldberg sugirió que puede haber un vínculo entre el metabolismo de lípidos de la mielina y la vitamina D, donde una cantidad insuficiente de esta última podría producir anomalías durante la mielinización en la estructura de mielina como, por ejemplo, cambios en la concentración de ciertas clases de lípidos como cantidades elevadas de cerebrósidos, cambios en la conformación de fosfatidil etanolamina (Talavera et al 2013).

La vitamina D confiere también beneficios de regulación de la homeostasis del calcio neuronal y confiere protección a las neuronas cuando existen cantidades excesivas de calcio en el cerebro.

La forma activa de la vitamina D, el calcitriol, participa en la regulación de γ -glutamyl transpeptidasa (γ -GT) que, a su vez, regula al alza el glutatión (GTH) que concentra y reduce la producción de especies reactivas de nitrógeno en los astrocitos, protegiendo a las neuronas contra la toxicidad.

La forma activa de la vitamina D también puede inhibir la síntesis de sintasa inducible de óxido nítrico, que es una enzima que se produce en respuesta a estímulos inflamatorios y tiene efectos dañinos sobre el SNC.

Por último, la vitamina D protege la estructura e integridad de las neuronas a través de neutrofinas, que son proteínas necesarias para la supervivencia neuronal en el envejecimiento y condiciones patológicas (Talavera et al, 2013).

La vitamina B12 es un factor importante en la generación de componentes de la capa externa de la mielina, por lo que su deficiencia puede ser una causa de enfermedades neurológicas como la EM (Ghasemi et al, 2017).

ESTRÉS

La evidencia científica apoya que existe una asociación entre estrés y la probabilidad de padecer brotes o empeoramientos de la enfermedad. Mohr y Pelletier (2006) describieron tres hipótesis de cómo la exposición al estrés en afectados de EM, contribuye a la exacerbación de los síntomas de la enfermedad:

- Es la resolución del estrés la que empeora la enfermedad y no el inicio de éste y esto es debido a la reducción del cortisol.

- El mantenimiento de niveles elevados de glucocorticoides por estrés crónico reduce el número de receptores para estas hormonas y, por tanto, las células inmunitarias de los afectados son menos sensibles a los efectos del cortisol ante la inflamación.
- El estrés incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Con ello, aumenta la infiltración al SNC de células circulantes en sangre y leucocitos, por lo que se promueve procesos inflamatorios (Fábregas et al, 2016).

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL, ESTRÉS OXIDATIVO Y EXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO

Las mitocondrias son orgánulos intracelulares eucariotas que tienen su propio ADN (ADNmt), cuyas funciones más importantes son producir adenosina trifosfato (ATP), regular el calcio intracelular, desempeñar un papel en la apoptosis y en el metabolismo de lípidos (Rajda et al, 2017).

Durante el proceso inflamatorio, las microglías activadas y los macrófagos infiltrados producen especies reactivas de oxígeno (EROS), NO y aumentan la producción de glutamato. Las células han desarrollado diversos mecanismos de protección contra radicales libres y EROS. Normalmente, son capaces de neutralizar estas moléculas mediante la acción combinada de antioxidantes (vitamina D, vitamina E, glutatión, melatonina) y enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa...), pero cuando estas células son incapaces de mantener el efecto antioxidante se presenta una situación de “estrés oxidativo” que conlleva daño y/o apoptosis celular que dañan el tejido nervioso (Varhaug et al, 2017). Además, pueden inducir la disfunción mitocondrial neuronal, ya que causan un daño irreparable al ADNmt. Particularmente, el genoma mitocondrial no está protegido por histonas, por lo que la tasa de mutación es mayor que en el ADN (Islam, 2016).

Como resultado de niveles elevados de EROS, se produce un aumento de la peroxidación lipídica que genera lesiones en la membrana de la mitocondria (Rajda et al, 2017).

El SNC requiere gran cantidad de energía para llevar a cabo la sinapsis, la generación de potenciales de acción, transmisión sináptica y, por ello, el SNC es particularmente susceptible a la disfunción mitocondrial. Esta última podría tener implicación en la progresión de la enfermedad. Los oligodendrocitos poseen bajos niveles de enzimas antioxidantes, alto contenido de hierro y una relación lípido/proteína alta, por lo que son especialmente sensibles a las altas concentraciones de EROS (Flores-Alvarado et al, 2015).

La desmielinización axonal impide la conducción normal de los impulsos y como compensación se produce aumento de la producción y distribución de canales de sodio, que se extiende a lo largo del axón (Varhaug et al, 2017), por lo que se requiere una mayor demanda de energía. Sin embargo, dentro de los axones, se reduce la síntesis de ATP, debido a la disfunción mitocondrial (Cicarelli et al 2014) y ello contribuye a la degeneración axonal y necrosis tisular (Varhaug et al, 2017).

Como consecuencia de la desmielinización, la actividad K-ATPasa falla y se produce una acumulación de sodio intracelular, cambiando los equilibrios iónicos entre los espacios intracelular y extracelular, promoviendo el intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$. Como resultado el calcio intracelular se acumula, lo cual daña a las mitocondrias y activa la óxido nítrico sintasa, proteasas y lipasas dañinas, lo que conduce a muerte celular neuronal (Cicarelli et al 2014).

El glutamato (Glu) es uno de los principales neurotransmisores excitatorios en el SNC. Los receptores de glutamato (NMDA) están presentes en las neuronas, oligodendrocitos y astrocitos (Cicarelli et al 2014), los cuales usan Glu para comunicarse entre sí. En condiciones normales, las vesículas presinápticas liberan Glu en la hendidura presináptica, pero debido a su toxicidad es necesario que se elimine rápidamente antes de que se acumule. Debido al proceso inflamatorio que tiene lugar en la enfermedad, se produce un aumento del Glu, dándose una situación de excitotoxicidad (Rajda et al, 2017), ya que se produce una sobreestimulación de los receptores NMDA, que ocasiona un aumento del calcio axonal, y conduce a la muerte neuronal (Cicarelli et al, 2014).

FACTORES INFECCIOSOS

Diversos estudios epidemiológicos parecen indicar que la **EM** tiene un componente etiológico infeccioso, en el que un virus o una bacteria pueden estar asociados al desarrollo de la enfermedad a través de un proceso denominado **mimetismo molecular**, en el cual existe una relación cruzada entre la proteína básica de mielina (PBM) con proteínas de microorganismos virales y bacterianos. A consecuencia de este proceso, se va a producir un daño indirecto, a través de las células inmunes activadas que secretan citocinas proinflamatorias y radicales libres. Todo ello contribuye al desarrollo y exacerbación de la enfermedad (Bermúdez-Morales et al, 2017).

Existe una alta prevalencia de anticuerpos IgG en el LCR de pacientes con EM, que se relaciona con una respuesta inmunológica contra un antígeno específico.

También existen agentes infecciosos que están involucrados en la exacerbación de la enfermedad mediante daño directo de un tejido blanco como axones mielina y oligodendrocito.

Algunos agentes infecciosos víricos

Retrovirus: En cultivos celulares mononucleares, plasma, suero, LCR de pacientes con EM se han identificado tres tipos de secuencias: HERV-H, HERV-W y HERV-K. Su relación con la enfermedad se puede deber a la expresión de las proteínas Env y Gag, ya que poseen efectos neuropatogénicos.

Herpes virus 6: Su seroprevalencia en el mundo es de casi el 100 %. Normalmente la infección ocurre durante la infancia o niñez temprana y puede persistir latente en el SNC durante toda la vida o reactivarse debido a otra infección. Se detectaron anticuerpos en suero y LCR contra HHV-6A en pacientes con EM y se ha relacionado con las exacerbaciones de la enfermedad.

Virus de Epstein-Baar: Existe una correlación positiva entre el número de anticuerpos para el antígeno nuclear EBV-1 y el riesgo a padecer EM. La asociación está relacionada con el fenómeno de mimetismo molecular.

Virus de la varicela zóster (VZV): El genoma del VZV se ha detectado en sangre de pacientes afectados por la enfermedad y se ha asociado con las recaídas agudas. La infección suele ocurrir durante la infancia y, posteriormente, el virus puede permanecer de forma latente durante un largo periodo de tiempo en neuronas ganglionares del tubo neural. Las alteraciones inmunológicas de la enfermedad pueden reactivar al virus.

Algunos agentes infecciosos bacterianos

Chlamydia pneumoniae: Se aisló la bacteria del LCR de pacientes con EM entre un 64-90% comparado con el 11% del grupo control. Estos hallazgos aún son inconsistentes, pues en otros estudios no se han encontrado asociación entre títulos anti-C. pneumoniae y riesgo de desarrollar EM.

Clostridium perfringens Tipo B: Este bacilo secreta la toxina épsilon, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de unirse a oligodendrocitos o mielina. Se examinaron sueros y el LCR y se encontró que la inmunoreactividad para esta toxina, es 10 veces más frecuente en personas con EM que en sanas.

Tras la activación periférica de los linfocitos T, éstos se expanden clonalmente, producen diferentes citocinas e incrementan la expresión de moléculas complementarias presentes en las células endoteliales, VCAM e ICAM, que se adhieren a la barrera hematoencefálica (BHE) favoreciendo la permeabilidad celular a través de ésta.

La célula T autorreactiva periférica se une a la pared endotelial mediante la interacción de las moléculas VLA-4 y LFA-1 (expresadas en los linfocitos) con VCAM e ICAM (Correale et al, 2011) y gracias a la acción de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), se permite el paso masivo de leucocitos al SNC, produciendo edema, que por sí sólo es capaz de dañar al axón (Cuevas-García, 2017).

Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie un fragmento de proteína de la mielina reconocida como autoantígeno, como es el caso de la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (GMO) y la proteína básica de mielina (PMB).

Una vez formado el complejo trimolecular (receptor de célula T o TCR, antígeno y molécula HLA clase 2) las células Th1 liberan citocinas proinflamatorias y quimiocinas (Fernández et al, 2007), ocasionando un lento proceso de desmielinización local que llevará al bloqueo de la conducción nerviosa. Tanto GMO como PMB son específicas de los oligodendrocitos, esto explica por qué no atacan a las células Schwann (Cuevas-García, 2017).

Las **microglías** y los **macrófagos** residentes del SNC constituyen aproximadamente 10 % de las células de ese sistema y son activadas por **las citocinas** producidas por las células T y por los **productos de la degradación de mielina** y, como consecuencia, liberan **citocinas** (que contribuyen a la diferenciación de células Th1 y Th17), **quimiocina CCL-2** (que afecta a la integridad de la barrera hematoencefálica y atraen macrófagos periféricos al SNC) y factor de necrosis tumoral (**TNF α**) que induce apoptosis en las neuronas promoviendo la secreción de glutamato. También producen **IL-1 β** estimulando la síntesis de óxido nítrico (NO), que junto con las especies reactivas de oxígeno (ERO) se encuentran involucrados en la lipoxidación de lípidos y proteínas de la mielina y favorecen la neurotoxicidad.

Durante el curso de la EM, las citocinas y los productos de degradación de la mielina activan a los astrocitos, los cuales son una fuente importante de quimiocina CCL-2, TNF α , NO, ERO, glutamato y ATP.

El **peroxinitrito** desempeña un papel importante en la patología de la EM al inducir la liberación de MMP (Cuevas-Garcia, 2017), que van a degradar la membrana basal de la BHE, permitiendo el paso de los linfocitos al SNC. Estas proteasas son producidas por linfocitos T, macrófagos, astrocitos, células microgliales y células endoteliales involucradas en la remodelación de la matriz extracelular en diversas condiciones fisiológicas o patológicas.

Las MMP están reguladas por inhibidores tisulares (TIMP), por lo cual la falta de éstas últimas causan un aumento de MMP. También están estimuladas por la presencia de quimiocinas (Correale et al, 2011).

Los linfocitos T producen citocinas que generan la diferenciación celular de linfocitos T CD4+:

- IL-2 da lugar a la expresión de Linfocitos Th1, a través de la estimulación de la transcripción STAT-4.
- IL-4 e IL-10 favorecen la estimulación de Th2, a través de la activación de STAT-6 y STAT 3 respectivamente.
- IL-23 y TGF- β da lugar a la producción de Th17 (Correale et al, 2011).

Th1 se caracteriza por la expresión del factor de transcripción Tbet, el cual controla un programa de expresión génica que resulta en la producción de interferón gamma (IFN- γ) y otras moléculas efectoras (Cuevas-García, 2017).

IFN- γ induce la expresión de Fas en los oligodendrocitos, facilitando la interacción entre éstos y los linfocitos T CD8+. Como consecuencia, se produce destrucción de oligodendrocitos (Correale et al, 2011). También modula la actividad del receptor AMPA GluR1, incrementando la muerte neuronal por excitotoxicidad.

Th1 y Th17 secretan IFN- γ , TNF- α , IL-17 e IL-6 que producen daño directo hacia las vainas de mielina, promueven la desmielinización mediada por acción celular y activan a los astrocitos, macrófagos que expresan TNF- α en las lesiones activas.

IL-17 es un inductor potente de IL-1 β y de TNF- α (Flores-Alvarado et al, 2015).

Los linfocitos Th2 contribuyen a la activación de células B (Correale et al, 2011). El principal aporte de las células B en la EM es la producción de citocinas proinflamatorias como linfotóxina y TNF- α y su capacidad para activar células T.

Las células T CD8⁺ son entre 3 y 10 veces más abundantes que las CD4⁺ en placas crónicamente inflamadas en el SNC de enfermos con EM. En cultivos se han observado que las células TCD8⁺ inducen a la muerte neuronal.

La citotoxicidad por células T CD8⁺ es mediada *in vivo* por dos mecanismos:

- **La secreción de gránulos líticos** que contienen perforina y granzimas, las cuales pueden disparar la ruptura de la membrana celular o la apoptosis.
- **La interacción del ligando Fas (FasL)** con receptor Fas expresado en neuronas y oligodendrocitos e inicia el proceso de apoptosis, afectando y reduciendo la síntesis de vainas de mielina.

Las células T CD8⁺ también producen grandes cantidades de TNF α , IFN γ y IL17.

El daño de la mielina es acompañado por una disminución de la velocidad de conducción y cuando es importante, da lugar a un bloqueo de la conducción del impulso nervioso (Correale et al, 2011).

4.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como la degeneración de mielina puede afectar a diversas áreas del sistema nervioso, los síntomas y las manifestaciones clínicas son más variadas (Figura 7) que en cualquier otra enfermedad neurológica.

Las manifestaciones clínicas más comunes son:

- **Neuritis óptica:** Es un síntoma central que suele presentarse con un dolor agudo que se acentúa con los movimientos oculares y produce una pérdida de visión variable. Normalmente, la recuperación es buena y hasta el 90% de los pacientes recuperan la visión tras un periodo de dos a seis meses, pero también puede progresar a una pérdida de la agudeza visual (Bermejo et al, 2011).
- **Alteraciones de los movimientos oculares:** Estas lesiones están relacionadas con lesiones del tronco del encéfalo y del cerebelo. Se puede dar oftomoplejía internuclear (alteración de los movimientos oculares horizontales) y nistagmo pendular adquirido (oscilaciones pendulares rápidas en posición de la mirada). Este último se encuentra en pacientes de EM en un 2-4% (Bermejo et al, 2011).

- **Alteraciones de la sensibilidad:** El 45 % de los pacientes con EM sufren alteraciones de sensibilidad (Farreras et al, 2012). Se presentan en la mayoría de pacientes en algún momento de la enfermedad y pueden ser debido a lesiones de las vías talamocorticales, haces espinotalámicos y columnas posteriores de la médula. Se pueden presentar de diversas formas (Bermejo et al, 2011):
 - Parestesias y entumecimiento que suele comenzar en el pie y en horas o en días asciende (Longo et al, 2012).
 - Adormecimientos
 - Frialdad
 - Disminución de la sensibilidad vibratoria, posición.

- **Dolor:** Es un síntoma común en pacientes con EM (40%). Puede ser neuropático (en extremidades, signo Lhermitte, neuralgia de trigémino) y no neuropático (neuritis óptica, lumbalgia, cefalea) (Bermejo et al, 2011). La neuralgia de trigémino se caracteriza por un dolor facial que afecta normalmente a pacientes de más de 50 años, aunque en raras ocasiones se debe a EM (Longo et al, 2012). El signo de Lhermitte se encuentra entre un 20-40% de los pacientes con EM y salvo que no haya un traumatismo nos debe hacer sospechar de EM (Farreras et al, 2012).

- **Síntomas motores:** Las alteraciones más frecuentes son las motoras, que se extiende en el 90% de los pacientes con EM (Farreras et al, 2012). Es frecuente la afectación de los miembros inferiores, ya que las vías descendentes motoras de estas extremidades tienen más extensión en la médula espinal. Corresponde a espasticidad, hiperreflexia, atrofia muscular... La afectación motora de los miembros inferiores contribuye al desarrollo de la discapacidad a largo plazo en enfermos de EM (Bermejo et al, 2011).

- **Alteraciones de coordinación y de estabilidad:** Dificultad para la marcha, vértigo. Pueden ocurrir por lesiones de las vías cerebelosas y ello se presenta en el 25% de los enfermos de EM (Farreras et al, 2012). Es frecuente requerir bastones, muletas o silla de ruedas (Longo et al, 2012).

- **Problemas sexuales y esfinterianos:** Son muy comunes en pacientes con EM y se relaciona con la afectación motora de las extremidades inferiores.

- **Hipersensibilidad al calor o fenómeno de Uhthoff:** Consiste en empeoramiento de signos y síntomas debido a pequeños aumentos de temperatura. Probablemente se deba al bloqueo de la conducción de impulsos nerviosos cuando sube la temperatura corporal (Bermejo et al, 2011).
- **Fatiga:** Es muy frecuente en la EM, apareciendo en un 78% de los pacientes con EM. Se agudiza de forma considerable con el calor y esto es una diferencia respecto a sujetos sanos (Farreras et al, 2012).
- **Epilepsia:** Es más frecuente en pacientes con EM que en la población general, afectando a un 2-3% de los sujetos con esta enfermedad (Bermejo et al, 2011).
- **Deterioro cognitivo:** Se da en un 40-70% de los pacientes con EM. Se ven alterados con más frecuencia la memoria, el razonamiento, la fluencia verbal, la percepción espacial visual y el lenguaje (Farreras et al, 2012).
- **Incontinencia urinaria y con menor frecuencia intestinal.**
- **Depresión:** Es frecuente y suele ser secundaria al deterioro clínico provocado por la EM (Longo et al, 2012).

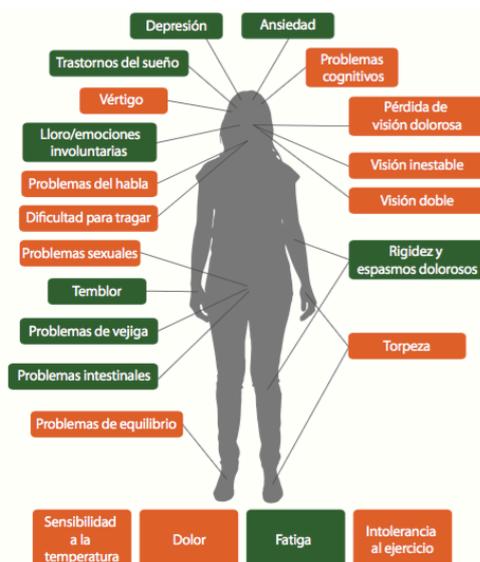


Figura 7. Manifestaciones clínicas de la EM, en verde se encuentra los síntomas a los que hay que prestarle más atención. Imagen tomada de Pepper et al, 2016.

En los primeros estadios se puede dar aumento del tono motor (espasticidad), hiperreflexia, respuesta extensora plantar, reflejo Hoffman, ausencia del reflejo abdominal superficial y todos ellos, son indicativos de enfermedad de haz piramidal.

En EM avanzada es frecuente las alteraciones cognoscitivas como la pérdida de memoria, alteración del juicio y una jocosidad inadecuada (Longo et al, 2012).

4.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EM es clínico y se basa principalmente, en demostrar la existencia de lesiones en la sustancia blanca en el espacio y tiempo, descartando otros posibles diagnósticos mediante el uso de pruebas complementarias, ya que esta enfermedad presenta una gran variedad de síntomas y formas atípicas.

Actualmente, los criterios clínicos usados son los de **McDonald** que fueron redactados en el año 2001 y modificados posteriormente en el año 2005 y 2010. Los nuevos criterios diagnósticos sacrifican especificidad pero ganan en sensibilidad de forma considerable (Rio et al, 2014), simplificando y permitiendo el diagnóstico de EM antes de la aparición de un segundo brote clínico (Bermejo et al, 2011). Estos criterios definen un brote como signos y síntomas de disfunción neurológica de más de 24h o deterioro significativo de síntomas preexistentes después de haber estado estables durante un periodo superior de 30 días, en ausencia de fiebre o infección (Delgado et al, 2015).

El diagnóstico de brote se debe realizar en ausencia de fiebre u otra enfermedad concomitante, ya que el calor, la fiebre y las infecciones pueden dar lugar a pseudobrotos (Delgado et al, 2015) que corresponden a la agravación de signos y síntomas previos, debido a un bloqueo de la conducción dependiente de la temperatura a través de segmentos de mielina de los axones (Ortiz et al, 2017) y su reconocimiento tiene implicancias terapéuticas.

Los criterios de McDonald defienden la diseminación en el tiempo y espacio como un elemento clave en el diagnóstico de la enfermedad y el uso de resonancia magnética (RM) para su evaluación (Figura 8), pues es capaz de detectar el 95% de las lesiones desmielinizantes en pacientes con EM clínicamente definida (Saldívar-Uribe et al, 2016) y no es invasiva.

La inflamación producida durante los episodios agudos ocasionan un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y una hiperseñal de las lesiones ponderadas en T1 obtenidas tras la administración de gadolinio (que no atraviesa en condiciones normales la BHE).

Para determinar **diseminación en el espacio** debe presentarse una o más lesiones en T2 al menos dos de las siguientes cuatro áreas: periventricular, juxtacortical, intratentorial y medular (Rio et al, 2014).

En cuanto a los **criterios de diseminación en tiempo** existen dos formas que demuestran diseminación en tiempo a través de las imágenes:

- Una nueva lesión en T2 o que se realce con gadolinio con respecto a la RM basal.
- Presencia simultanea de lesiones que se realzan con gadolinio y lesiones que no realzan (Rio et al, 2014).

De acuerdo con el grado de satisfacción de dichos requerimientos se asigna un nivel de confianza diagnóstica:

- El diagnóstico de “EM” se cumple, si se verifican todos los criterios diagnósticos.
- Se establece el diagnóstico de “EM posible” si existe sospecha pero no se cumplen todos los criterios.
- El diagnóstico de “no EM” se produce si los criterios son explorados y no se cumplen (Bermejo et al, 2011).

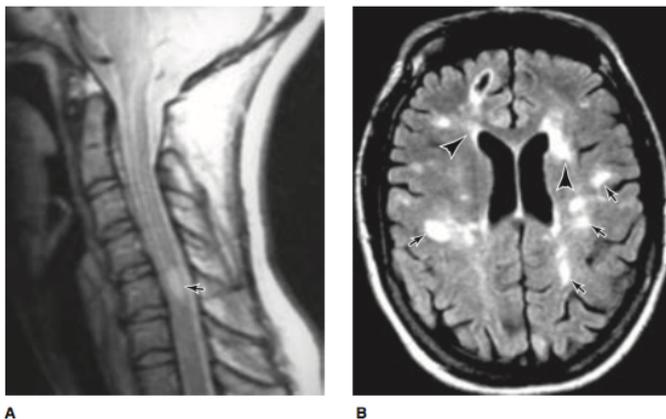


Figura 8. RM sagital potenciada en T2 de la médula espinal cervical de una paciente con EM. Se observa una región de alta intensidad (A). RM axial potenciada en T2 de una paciente de EM en la sustancia blanca (localización periventricular) (B). Imagen tomada de Simon et al, 2012.

Los criterios de McDonald analizan y consideran cinco presentaciones clínicas y los pasos a seguir para llegar a un diagnóstico de EM (Tabla 1) (Garcea et al, 2010).

Ataques clínicos	Lesiones objetivas	Requerimientos adicionales para hacer el diagnóstico
Dos o más Dos o más	Dos o más Una	Ninguno. Evidencias clínicas son suficientes. Diseminación en el espacio por RM o LCR positivo y dos o más lesiones en RM consistentes con EM o ulterior ataque clínico involucrando un sitio diferente.
Una Una (monosintomática)	Dos o más Una	Diseminación en tiempo por RM o segundo ataque clínico Diseminación en el espacio por RM, o LCR positivo y dos o más lesiones en RM consistentes con EM y diseminación en tiempo por RM o segundo ataque clínico.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM		Un año de enfermedad progresiva (determinado retrospectivamente o prospectivamente) y dos de los siguientes: RM de encéfalo positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivo) RM medular positiva (2 lesiones focales en T2) LCR positivo.

Tabla 1: Criterios de McDonald- revisión 2005, Esquema diagnóstico. Tabla extraída de Garcea et al, 2010.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque el diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico, las pruebas complementarias son necesarias en la mayoría de los casos, ya sea para apoyar el diagnóstico de EM o bien para excluir otros diagnósticos. Las pruebas complementarias de mayor importancia, actualmente, son el **análisis del LCR**, **pruebas de neuroimagen** y los **potenciales evocados**. (Bermejo et al, 2011).

Neuroimagen

La tomografía computarizada (TC) cerebral únicamente detecta placas desmielinizantes. Se administra contraste yodado para demostrar la rotura de la barrera hematoencefálica. Cuando ésta se produce, se obtiene una imagen de captación de contraste en anillo si la placa es grande y corresponde al primer brote. Esta imagen se puede confundir con tumores o abscesos cerebrales y, por ello, es muy importante diferenciarlos, ya que el anillo de contraste de las placas de EM suele ser asimétrico, de mayor grosor en la parte más cercana de los ventrículos y menor grosor en la parte más cercana a la corteza cerebral. Los anillos suelen ser uniformes en abscesos y en los tumores son más completos (Bermejo et al, 2011).

Análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis del LCR consiste en la determinación de IgG en las barras oligoclonales (BOC). Las cuales están formadas por clones de anticuerpos que aparecen como bandas en un gel de agarosa (Figura 9), (Bermejo et al, 2011) que deberán ser evaluadas utilizando la técnica de enfoque eléctrico y deberán hallarse sólo en LCR y no en suero (Garcea et al, 2010). Esta prueba es particularmente útil en la EMPP (Martínez-Altarriba et al, 2016). Las BOC de IgG están presentes entre el 85% y el 95% de los pacientes con EM clínicamente definida (Bermejo et al, 2011) y ello, pone de manifiesto una alteración inmunológica e inflamatoria en el SNC (Garcea et al, 2010).

De manera adicional, se puede realizar la prueba del índice de IgG, que aporta una información de importancia similar a las BOC. El índice de IgG se considera normal cuando su valor es inferior a 0,7. Este valor se encuentra alterado en un 70% y un 90% de los pacientes con EM clínicamente definidos (Bermejo et al, 2011).

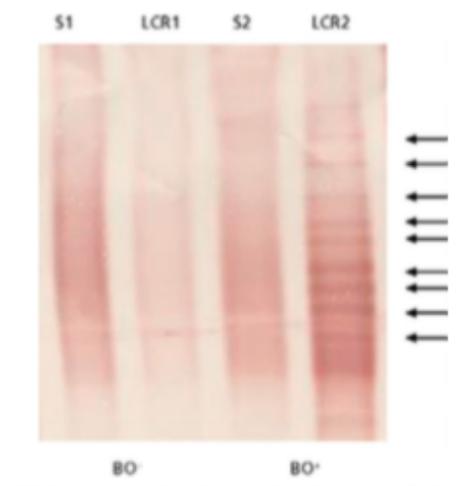


Figura 9. Bandas oligoclonales, presentes en LCR (LCR2) y no en el suero (S2). El otro paciente no presenta bandas oligoclonales en LCR ni en suero (S1, LCR1). Imagen tomada de Farreras et al, 2012.

Potenciales evocados

Esta prueba nos informa sobre el funcionamiento de las vías sensoriales, visuales, auditivas, somatosensitivas y motoras, contribuyendo así al diagnóstico de diseminación espacial de las lesiones en el SNC. Se lleva a cabo mediante una estimulación periférica de un órgano sensorial.

Los tres potenciales evocados utilizados con más frecuencia son los visuales, somatosensoriales y los auditivos de tronco (Bermejo et al 2011), pero sólo el primero es considerado por los criterios de McDonald como elemento diagnóstico neurofisiológico (Garcea et al, 2010).

Los pacientes con EM clínicamente definida tienen alterados los potenciales evocados visuales hasta en un 85% de los casos. Para implementarlos correctamente es necesario descartar una patología ocular o retiniana (Bermejo et al 2011).

Diagnóstico diferencial

Hay una gran diversidad de enfermedades que se podrían confundir con EM, para ello debemos tener en cuenta la presentación clínica y las características de las distintas enfermedades. Algunas de ellas se exponen en la Tabla 2.

Tipos de enfermedades	
Genéticas	Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebrovascular hereditaria, paraparesia espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enfermedad por depósitos lisosomales, enfermedad mitocondrial, deficiencia nutricional, academia orgánica, enfermedad de los peroxisomas, enfermedad de Wilson.
Infecciosas	Infecciones por virus, incluyendo polio, rubéola, VIH y herpes. Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por <i>Brucella</i> y espiroquetas.
Inflamatorias	Enfermedad de Behcet, enfermedad colágeno-vascular, <i>miastenia gravis</i> , sarcoidosis del sistema nervioso.
Metabólicas	Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E.
Neoplásicas	Linfoma intravascular, cáncer metastásico, síndrome paraneoplásico, tumor cerebral primario.
Estructurales	Quiste aracnoideo, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia.
Vasculares	Síndrome antifosfolípido, CADASIL, enfermedad de Eales, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retrocolear de Susa, migraña, vasculitis.
Intoxicaciones	Óxido nitroso, mielinólisis pontina central, leucoencefalopatía posquimioterapia, neuropatía por radiación, toxicidad por clioquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica, tricloroetileno.
Miscelánea	Síndrome de fatiga crónica, leucoencefalopatía con desvanecimiento de materia blanca, neuritis sensitiva migratoria, neuroretinitis, neuropatía periférica, desorden de los plexos braquial o lumbosacro, histiocitosis sistémica.

Tabla 2: Enfermedades que pueden mostrar síntomas semejantes a los de EM. Tabla extraída de Martínez-Altarriba et al, 2016.

4.6 TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento que tenga efecto sobre las lesiones ya establecidas ni que frene completamente la evolución de la EM. Por ello, es importante iniciar el tratamiento antes de que aparezcan discapacidades irreversibles. Podemos dividir el tratamiento en varias categorías: **tratamientos de brotes**, **modificadores de la enfermedad**, **sintomático** y además, **rehabilitación** (Martínez-Altarriba et al, 2016).

TRATAMIENTO DE BROTES

Los glucocorticoides representan la primera línea de aparición de un brote, ya que posee numerosas acciones a nivel del sistema inmunológico con eficacia demostrada en diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas, la EM (Delgado et al, 2015). Este tratamiento tiene como objetivo disminuir síntomas y la duración de las reagudizaciones.

En los años 70 se demostró la eficacia de la hormona corticotropina (ACTH) en brotes agudos de EM. Pero, actualmente, se usa la metilprednisolona, pues presenta menos efectos adversos y menor variabilidad interindividual (Delgado et al, 2015). La metilprednisolona ha demostrado eficacia clínica y también mediante técnicas de neuroimagen. Sin embargo, su uso no ha demostrado disminuir a largo plazo la discapacidad y aparición de nuevos brotes (Delgado et al, 2015), sólo acelera la recuperación tras el brote (Díaz et al, 2016).

El tratamiento habitual se realiza con metilprednisolona de 1g intravenosos durante 3 o 5 días, aunque recientes estudios parecen confirmar que el tratamiento de este fármaco a altas dosis por vía oral también sería efectivo. Sus efectos tardan días en aparecer (Díaz et al, 2016).

En caso de enfermos con brotes graves e intolerancia a los corticoides o ineficacia de los mismos, la plasmaféresis puede ser una alternativa (Díaz et al, 2016).

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Su principal objetivo es frenar la evolución de la enfermedad y reducir tanto el número de brotes como sus secuelas.

Interferones β (Betaferon [®], Extavia [®], Avonex [®], Rebif [®])

Actualmente, existe tres enfoques en el uso de IFN- β : Dosis baja de IFN- β -1a (Avonex[®]), dosis alta de IFN- β 1a (Rebif[®]) y dosis altas de IFN- β 1b (Betaseron[®], Extavia[®]). Además hay una variante que consiste en IFN- β 1a ligado a polietilenglicol, llamado Plegridy[®], que permite que el efecto terapéutico sea más duradero y por tanto se requiera un número menor de inyecciones comparado con Avonex[®], Rebif[®], Betaseron[®] y Extavia[®] (Dargahi et al, 2017).

Son fármacos con efectos antivirales, inmunomodulador y antiproliferativo que se desarrollan a través de ingeniería genética. Fue el primer tratamiento que demostró una reducción en el número de recaídas y de nuevas lesiones en la RM cerebral. Su acción es principalmente antiinflamatoria ya que:

- Reduce la adhesión al endotelio y la migración de linfocitos T activados a través de la BHE, evitando su penetración en el SNC.
- Disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias por los linfocitos Th1 y Th2. También reduce la población de Th17 y la citocina 17.
- Regula la penetración antigénica al disminuir la expresión de moléculas HLA de clase II (Díaz et al, 2016).

Pueden ocasionar en algunos pacientes síndrome gripal, con fatiga, mialgia o fiebre. Por ello, se recomienda administrar el fármaco antes de dormir junto con un paracetamol. También se pueden dar aumento de las transaminasas, alteraciones de hormonas tiroideas (por lo cual se recomienda realizar de forma periódica cada 6 meses un análisis sanguíneo) e irritación en la zona de punción. Parece existir mayor frecuencia de depresión en pacientes con EM tratados con INF- β .

Acetato de glatirámico (Copaxone [®])

Es un péptido sintético formado por 4 aminoácidos (ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina) que se administra por vía subcutánea, cuyo mecanismo se desconoce actualmente, pero parece ser que compite por los lugares de unión de las moléculas HLA de clase II con la proteína básica de mielina e induce la formación de linfocitos supresores (Díaz et al, 2016).

Raramente este fármaco produce elevaciones de transaminasas y citopenias, aunque sí suelen producir disnea, dolor torácico y palpitaciones, además de reacciones locales en la zona de inyección.

Teriflunomida (Aubagio ®)

Este fármaco es un agente de administración oral que inhibe la síntesis de novo de pirimidinas. Por lo que ejerce acciones antiproliferativas e inmunoreguladoras, reduciendo así la proliferación de linfocitos T y B (Vidal-Jordana et al, 2017). Se tolera bien, presentando como efectos adversos principales la elevación de las enzimas hepáticas y alopecia (Fernández et al, 2015). Se recomienda un monitoreo cercano de la función hepática (Vidal-Jordana et al, 2017).

Su uso se encuentra contraindicado en personas con insuficiencias hepáticas o renales, síndrome nefrótico y deterioro grave de la médula ósea.

Dimetilfumarato (Tecfidera ®)

Es un éster del ácido fumárico que ha demostrado reducir la actividad de las células inmunitarias y la liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a estímulos inflamatorios.

Su mayor inconveniente es que puede producir linfopenia grave, además puede causar problemas gastrointestinales como diarreas, dolor abdominal, náuseas o epigastralgia.

Nataluzimab (Tysabri ®)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la integrina VLA-4 y se encuentra altamente expresada en la superficie de los leucocitos. En consecuencia, bloquea la unión con receptor endotelial VCAM-1, limitando la migración de los leucocitos mononucleares a través de la BHE hacia el SNC (Díaz et al, 2016). Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, fatigas, infecciones de las vías respiratorias bajas, dolores articulares y malestar abdominal (Fernández et al, 2015). En pacientes seropositivos para el virus JC aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (Díaz et al, 2016).

Fingolimod (Gilenya ®)

El Fingolimod actúa como agonista del receptor de esfingosina 1-fosfato (SP1), causando la internalización del receptor (Dargahi et al, 2017). El mecanismo de acción consiste en secuestrar los linfocitos en órganos linfoides periféricos para impedir su migración hacia el SNC.

Su administración en el paciente con EM puede ocasionar bradicardia, retraso de la conducción auriculoventricular y prolongación del intervalo QT. Los pacientes deben recibir la primera dosis de fingolimod bajo monitorización cardíaca (Vidal-Jordana et al, 2017).

Su uso está contraindicado en pacientes con inmunodeficiencia conocida o con riesgo elevado de infecciones oportunistas, alteración hepática grave y en procesos neoplásicos activos.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado. Se une al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, células Natural Killer, monocitos, macrófagos y la mayoría de los granulocitos, a excepción de los neutrófilos (Vidal-Jordana et al, 2017). Como consecuencia de esta unión, se produce una depleción rápida y prolongada de estas células (Fernández et al, 2015).

Hasta el 90% de los pacientes que toman Alemtuzumab pueden presentar fiebre, dolor de cabeza y reacciones cutáneas. Los efectos adversos más graves fueron los eventos autoinmunes tiroideos, renales y plaquetarios que pueden afectar hasta el 30% de los pacientes. Los eventos autoinmunes pueden aparecer mucho después de la última dosis de Alemtuzumab, por ello se debe realizar un monitoreo (Vidal-Jordana et al, 2017).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los síntomas asociados a los brotes tienen una importante repercusión en la calidad de vida y en la capacidad funcional de los pacientes. Por ello se deben combatir desde una perspectiva multidisciplinar:

- **Epasticidad:** Se puede tratar con baclofeno, gabapentina, tizanidia, toxina botulínica o rizotomía como última opción.
- **Fatiga:** Evitar los factores que la agravan, como las elevadas temperaturas o el dolor y realizar una adecuada planificación de actividades diarias intercaladas con pausas para descansar. La amantadina ha demostrado ser eficaz.
- **Dolor:** Dependiendo del tipo de dolor se pueden usar tanto antiepilépticos como carbamacepina o antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina.

- **Disfunción vesical:** Se administrarán anticolinérgicos para evitar la hiperreflexia del detrusor. También puede usarse la toxina botulínica o la desmopresina. En cuanto a la hiperreflexia uretral, los fármacos de primera línea son los alfa-bloqueantes como la tamsulosina o la doxazosina.
- **Ataxia y temblor:** Se usarán isoniacida, carbamacepina o levetiracetam.
- **Depresión:** Los fármacos elegidos son los antidepresivos tricíclicos o los ISRS, como fluoxetina o paroxetina junto con terapia cognitivo conducta (Martínez-Altarriba et al, 2016).

REHABILITACIÓN

Aporta importantes beneficios tanto a nivel físico como psicológico, mejorando así el estado general del paciente. También previene las complicaciones y retrasa la evolución de la discapacidad.

La rehabilitación debe ir asociado a un programa de educación adecuado, adaptándose al entorno social y laboral del paciente y familiares, con el fin de conseguir un desarrollo óptimo de las capacidades en las distintas etapas de la enfermedad (Martínez-Altarriba et al, 2016).

CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ESPAÑA, 2016.

Debido a la incorporación de nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad y la complejidad de su uso, la Sociedad Española de Neurología ha elaborado el actual consenso para el tratamiento de la EM en España (García et al, 2016).

Síndrome desmielinizante aislado (SCA)

El objetivo para el tratamiento del SCA, que es el primer episodio desmielinizante, es prevenir el desarrollo de EM y la acumulación de discapacidad. Para esta indicación está aprobado el uso de los tres interferones β no pegilados y acetato de glarítámero, ya que han demostrado su eficacia en distintos estudios.

La teriflunomida ha demostrado ser eficaz en estos pacientes, aunque actualmente no cuenta con aprobación específica.

Esclerosis múltiple recidivante remitente.

Los 4 interferones beta, acetato de glatirámico, la teriflunomida y dimetil fumarato cuentan con la autorización como primera línea de tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante remitente. Los medicamentos de segunda línea, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab pueden asimismo ser utilizados inicialmente en pacientes con formas graves de inicio (García et al, 2016).

El objetivo de este tratamiento es controlar y prevenir la aparición de nuevos brotes, el desarrollo de atrofia cerebral, la acumulación de discapacidad y nuevas lesiones en RM. Los ensayos se realizaron en pacientes adultos con capacidad de andar sin ayuda y con una enfermedad activa (García et al, 2016).

Esclerosis múltiple secundariamente progresiva con brotes.

Los únicos medicamentos que han demostrado utilidad para esta variante de EM en ensayos específicos, han sido interferón beta 1 b y beta 1 a subcutáneo (García et al, 2016).

La mitoxantrona aprobada para la EM secundariamente progresiva con actividad inflamatoria, ha caído en desuso por su cardiotoxicidad y riesgo de leucemia aguda.

Esclerosis múltiple primaria progresiva.

En Marzo de 2017, Food and Drug (FDA) aprobó el ocrelizumab como tratamiento para la EM primaria progresiva, convirtiéndose en el primer tratamiento autorizado para este tipo de EM en EEUU (Dargahi et al, 2017).

El ocrelizumab (Ocrevus[®]) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al marcador CD20 de las células B. No sólo mostró efectos beneficiosos en pacientes con esclerosis múltiple remitente (EMRR) sino también en esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) en tres ensayos clínicos (Hohlfeld et al, 2017).

5. CONCLUSIONES

- La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune crónica del SNC, caracterizada por la existencia de inflamación, desmielinización, cicatrización glial y daño axonal.
- La degeneración de la mielina puede afectar a distintas áreas del SNC, por ello, las manifestaciones clínicas son muy diversas.
- Suele diagnosticarse en adultos jóvenes de 20 a 40 años de edad, con predominio en mujeres sobre varones. La prevalencia es mayor en zonas lejanas al Ecuador como Norte América y Europa, donde la prevalencia se encuentra entre el 0,1%- 0,2% de la población.
- La enfermedad afecta a más de 2 millones de personas en etapa productiva por lo que junto al costo de tratamiento y las necesidades de cuidado genera un gran impacto económico.
- El 85 % de los pacientes con esclerosis múltiple se encuentra en la fase de recaída/remisión. El 30-50% de los estos pacientes evolucionarán a la forma progresiva secundaria.
- La etiología de la enfermedad se desconoce, pero parece ser que puede deberse a la interacción entre factores genéticos (poseer el gen HLA DRB1*15*01), ambientales (fumar, estrés, exposición solar, infecciones virales y/o bacterianas) e inmunológicos.
- La exposición solar se relaciona con la síntesis de vitamina D, la cual tiene repercusiones en el sistema inmunitario (disminuye la citocinas proinflamatorias, apoptosis de linfocitos B...), interviene en la expresión génica del HLA DRB1*15*01, metabolismo lipídico de las mielinas, homeostasis del calcio neuronal...
- La patogenia de la enfermedad esta centrada en el sistema inmunológico, donde factores infecciosos procedentes de virus y/o bacterias, mediante un proceso llamado mimetismo molecular, produce activación periférica de linfocitos T. Estos atraviesan la BHE y llegan al SNC , dañando a los oligodendrocitos y mielina. A su vez, activan a microglías y astrocitos que liberan citocinas proinflamatorias. Como resultado ocasiona inflamación, daño axonal, desmielinización y radicales libres.

- Los radicales libres favorece la peroxidación de estructuras lipídicas (como la mielina) y disfunción mitocondrial (que genera un desequilibrio entre la generación de energía y la demanda), contribuyendo a la degeneración axonal.
- El glutamato también interviene en la progresión de la enfermedad, ya que las neuronas, oligodendrocitos y astrocitos poseen receptores NMDA. Éstos se encuentran sobreestimulados por el exceso de glutamato que conlleva el proceso inflamatorio, provocando muerte neuronal.
- Actualmente, el diagnóstico de la esclerosis múltiple se realiza siguiendo los criterios de McDonald (2010), los cuales se basan en la clínica, usando la resonancia magnética para determinar lesiones en la sustancia blanca en el tiempo y espacio. Así mismo, se usan pruebas complementarias para apoyar el diagnóstico o excluir otros posibles. La principal aportación de este criterio es que permite diagnosticar EM antes de que se produzca un segundo brote clínico.
- No hay ningún tratamiento que frene la evolución de la EM, ni tampoco los efectos de las lesiones establecidas, pero es importante comenzar lo antes posible el tratamiento para evitar que se produzcan dichas lesiones.
- La terapéutica se puede dividir en tratamiento de brotes, para los cuales solemos usar glucocorticoides, tratamientos para los síntomas y tratamientos modificadores de la enfermedad, cuyo objetivo es reducir el número de brotes y sus secuelas (Tabla 3).
- La rehabilitación es muy importante, pues aporta beneficios a nivel psicológico y físico previniendo complicaciones y retrasando la evolución de la discapacidad.

	Primera línea	Segunda línea
SCA	INF- β y acetato de glatirámero	
EMRR	INF- β , acetato de glatirámero, teriflunomida, dimetilfumarato	Nataluzimab, fingolimod, alemtuzumab
EMSP	INF- β	Mixantrona
EMPP	Ocrelizumab	

Tabla 3: Tratamiento en los distintos estados de evolución de la enfermedad. Información tomada de García et al, 2016.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo P, Blasco M, García A. Esclerosis múltiple. Criterios diagnóstico y pruebas complementarias. *Medicine*. 2011. Vol 10: 5087-5093.
- Bermejo P, Blasco M, Sánchez L, García M. Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2011. Vol 10: 5079-5086.
- Bermúdez-Morales V, Castrejón-Salgado R, Torres-Poveda K, Flores-Rivera J, Flores-Aldana M, Madrid-Marina V et al. Papel de las enfermedades infecciosas en el desarrollo de la esclerosis múltiple: evidencia científica. *Neurología Argentina*. 2017. Vol 9: 40-48.
- Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, Stefano N, De Gola X, Nicola K, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: Insights from molecular and metabolic imaging. *The Lancet Neurology*. 2014. Vol 13: 807-822.
- Correale J, Villa A, Garcea O. Neuroinmunología Clínica, 1ª ed. *Editorial médica panamericana*. Argentina. 2011.
- Cuevas-García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Rev Alerg Mex*. 2017. Vol 64: 76-86.
- Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou M, de Courten M, Matsoukas J et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci*. 2017. Vol 7:1-27
- Díaz M, Jiménez M. Tratamiento de las enfermedades desmielinizantes. Esclerosis múltiple. *Medicine*. 2016. Vol 12: 1337-1349.
- Dulamea A. Role of Oligodendrocyte Dysfunction in Demyelination, Remyelination and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside*; 2017. Vol 958: 91-127.
- Esclerosis Múltiple España, Qué es, Tipos de EM 2017 [en línea]. Consultado en 2017. Disponible en <http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es/>.

- Fábregas L , Planes M , Gras E , Ramió Ll. Impacto del estrés y de las variables psicosociales en el curso clínico y en la calidad de vida de los afectados por la esclerosis múltiple. *Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace*. 2016. Número 118: 36-48.
- Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 17^a ed *ELSEVIER*. Barcelona, 2012.
- Fernández A, Fernández V, Guerrero M, Fernández Ó. Papel de las infecciones en la esclerosis múltiple. 2010. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. Vol 2: 10–16.
- Fernández Ó, Fernández V, Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015. Vol 11: 4622-4633.
- Fernández Ó, Fernández V. Manifestaciones Investigaciones. *Medicine*. 2007. Vol 9: 4867–4877.
- Flores-Alvarado L, Gabriel-Ortiz G, Pacheco-Moisés F, Bitzer-Quintero O. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación Clínica*. 2015. Vol 56: 201–214.
- García A, Ara J, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología*. 2016. Vol 32: 113-119.
- Garcea O. Esclerosis múltiple: consideraciones sobre su diagnóstico; *Neurología Argentina*. 2010. Vol 2: 102-108.
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal*. 2016. Vol 19: 1-10.
- Goodin D. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handbook of Clinical Neurology*. 2016. Vol 138: 173-206
- Hohlfeld R, Meinl E. Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2017. Vol 16: 259-261.

- Izquierdo G. Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Medicina Clínica*. 2014. Vol 143: 7-12.
- Ira S. Fisiología Humana, 7ª ed. *McGraw-Hill*. Madrid. 2003.
- Islam M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*. 2017. Vol 39: 73-82.
- Leyva L, Otaegui D. Genética de la esclerosis múltiple. Pablo Villoslada. Esclerosis Múltiple. Barcelona. *Marge books*. 2010.63-74.
- Liu H, Huang J, Dou M, Liu Y, Xiao B, Liu X et al. Variants in the IL7RA gene confer susceptibility to multiple sclerosis in Caucasians: evidence based on 9734 cases and 10436 controls. *Scientific Reports*. 2017. Vol 7: 1207.
- Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J et al. Principios de medicina interna. 18 ed. *McGraw Hill*. Madrid. 2012.
- Martínez-Altarrriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2015, Vol 41: 261–265.
- Martínez-Altarrriba M, Ramos-Campoy O. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2016. Vol 41: 324-328.
- Olsson T, Barcellos L, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*. 2016. Vol 13: 25-36.
- Ortiz P, Bareño J, Cabrera L, Rueda K, Rovira A. Resonancia magnética con gadolinio en la fase aguda de las recaídas en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2017. Vol 64: 241-246.
- Pepper G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Giovannoni G, Havrdová E, Hobart J et al. Salud del cerebro, Guía para las personas con esclerosis múltiple. *Oxford PharmaGenesis*, 2016.

- Ponz F, Barber A. Neurofisiología. 13a ed. *Editorial síntesis*. España.1993.
- Quintana F. Mecanismos inmunopatológicos en la esclerosis múltiple. *Medicina*. 2014.Vol 74: 404–410.
- Rajda C, Pukoli D, Bende Z, Majláth Z, Vécsei L. Excitotoxins, Mitochondrial and Redox Disturbances in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol 18: 25–36.
- Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*. 2014.Vol 143: 3-6.
- Saldivar-Uriber C, Portilla-Villanueva M, Mendoza García A. Comparar la actividad de las lesiones de esclerosis múltiple (EM) al minuto y a los 20 minutos de la aplicación de gadolinio en la resonancia magnética (RM) del cerebro. *Gac Med Mex*. 2017. Vol 153: 88-91.
- Simon R, Greenberg D, Aminoff M, Neurología Clínica; 7a ed. *McGraw-Hill*. México. 2012.
- Varhaug K, Vedeler C, Tzoulis C, Bindoff L. Multiple sclerosis - a mitochondria-mediated disease? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017. Vol 137: 284-287.
- Vidal-Jordana A, Montalbán X. Multiple Sclerosis Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017.Vol 27: 195-204.