

Reportaje

Esclerosis Múltiple, una alteración neurológica de múltiples facetas

Dr. Rodrigo Ramos Zúñiga

Depto. De Neurociencias. CUCS. Universidad de Guadalajara.

Sistema Nacional de Investigadores

La esclerosis múltiple afecta alrededor de 2.5 millones de personas en el mundo entero. Es uno de las enfermedades neurológicas más comunes que causan discapacidad en los adultos jóvenes, especialmente en Europa y Norteamérica. Hay un conjunto de estudios epidemiológicos de Asia y Latinoamérica donde la prevalencia reportada es baja, sin embargo con la disponibilidad de más especialistas y estudios diagnósticos de neuroimagen, como Resonancia Magnética; cada vez, un mayor número de pacientes han sido diagnosticados. Aun cuando algunas personas experimentan poca discapacidad durante toda su vida, cerca del 60% no son capaces de deambular completamente 20 años después del establecimiento de la enfermedad; con implicaciones significativas en su calidad de vida y el costo financiero al individuo y a la sociedad. Si bien, no existe a la fecha un tratamiento curativo, sí existen propuestas de tratamiento sintomático, prevención de recaídas, el tratamiento integral de secuelas y de la enfermedad primaria, en la que la inmunomodulación e inmuno-depresión, como tratamiento modificado han demostrado mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La mielina

La mielina es una sustancia fundamental para la función del sistema nervioso humano. Representa la estructura básica del recubrimiento de la mayor parte de fibras nerviosas como los denominados axones, a partir de los cuales, tiene lugar la conducción eléctrica y de señales en los circuitos neuronales. Este mecanismo de transmisión química y eléctrica, representa a su vez la forma en que el cerebro se comunica entre sí y con sus estructuras más distantes.

La mielina se encuentra constituida por una mezcla peculiar de lípidos (70%) y proteínas (30%). Es producida por un tipo de células especiales denominadas de Schwann en el sistema nervioso periférico, y los oligodendrocitos la producen en sistema nervioso central.

La conformación estructural de la mielina la hace susceptible de algunas reacciones por parte del sistema de defensas del organismo y esta reacción inmune puede ser uno de los eventos involucrados en el origen de la inflamación, destrucción y degeneración de la mielina.

La Esclerosis Múltiple (EM)

La EM es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central que generalmente es considerada de naturaleza inmune. En personas con EM, el disparador inmune es desconocido, pero el blanco son los tractos mielínicos del sistema nervioso central (SNC). En las regiones de inflamación ocurren cambios estructurales en las membranas de las fibras nerviosas, así como la destrucción de la sustancia mielínica con daño axonal, gliosis y la formación de placas escleróticas.

Las placas pueden formarse en la sustancia blanca del sistema nervioso central, en cualquier localización, y también en la sustancia gris; así, la manifestación clínica puede ser diversa y

puede expresarse clínicamente en muchas formas de síndromes neurológicos. La formación de la lesión puede evolucionar y tener un carácter progresivo en la EM lo que lleva a la discapacidad física y, frecuentemente, al deterioro cognitivo.

Los mecanismos más reconocidos para la desmielinización son: 1) Muerte de las células productoras. 2) Interferencia con la síntesis de mielina. 3) Interferencia con la regeneración. 4) Destrucción de la mielina por factores inmunes.

Por ello se considera que la esclerosis múltiple se caracteriza por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatrizal); su evolución puede incluir recaídas-remisiones, o ser progresiva. Las lesiones suelen estar diseminadas en tiempo y sitio. Las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a otro de evolución incapacitante y progresión rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida.

Epidemiología

La frecuencia de esclerosis múltiple es aproximadamente el doble en mujeres que en varones. Suele comenzar entre 20 y 40 años (un poco más tarde en varones que en mujeres). En raras ocasiones el cuadro se manifiesta incluso desde la infancia, o bien hasta el octavo decenio de la existencia.

La incidencia y prevalencia de EM ha sido estudiada extensivamente. Algunas características de la enfermedad vigentes son:

- La frecuencia de EM varía por región geográfica a través del mundo, aparentemente incrementando con una distancia del ecuador en ambos hemisferios, sin embargo se considera actualmente que esta condición no es determinante.
- La enfermedad es más común entre mujeres que en hombres.
- El pico del inicio es cerca de los 30 años de edad.
- La enfermedad es menos común entre individuos no-blancos que en blancos.

Etiología y factores de riesgo

La distribución de EM por geografía, sexo, edad y raza o etnicidad han sido todas exploradas por las pistas de la etiología (orígenes). Los estudios más nuevos se enfocan en el rol posible de un factor ambiental que varía con la latitud. Hasta la fecha no hay un factor de riesgo para la enfermedad que haya sido identificado con precisión, aunque los investigadores continúan en la creencia que sí existe. Hay una evidencia substancial de una predisposición genética a la enfermedad basada en estudios familiares, y algunos debaten sobre si la genética o la exposición a un disparador ambiental primariamente cuenta para su distribución geográfica. Entre otros factores que han sido estudiados más de cerca son:

- Infecciones, incluyendo un número de infecciones virales como el sarampión y el virus Epstein Barr.
- Condiciones climatológicas y solares.
- Condiciones de vida.
- Dieta y elementos de toxicidad.

Ahora está generalmente aceptado que la etiología de EM envuelve algunos factores ambientales o genéticos que interactúan. La evidencia de resistencia racial o étnica, el riesgo incrementado entre EM en miembros de la familia, y la tasa elevada de concordancia en gemelos homocigóticos, todos favorecen a la teoría de una contribución genética para la adquisición de la enfermedad. Los estudios de los cuales esta evidencia es derivada, también

indican que la herencia no puede explicar completamente la ocurrencia de EM. Algunos factores ambientales, como un virus o una toxina, deben estar jugando un rol adicional. Afecta en mayoría poblaciones blancas: la EM es menos frecuente entre indios norteamericanos, latinoamericanos y gente de la región del pacífico del oeste, que entre blancos.

Consideraciones Genéticas

Existe susceptibilidad genética a la esclerosis múltiple, como lo atestiguan las observaciones siguientes:

- La prevalencia de EM es diferente en grupos étnicos que residen en el mismo entorno.
- Los familiares de primero, segundo y tercer grados de pacientes de EM están expuestos a un mayor riesgo de la enfermedad. Los hermanos de sujetos afectados tienen un riesgo permanente de 2 a 5%, en tanto que el riesgo para padres o hijos de individuos atacados es un poco menor.
- Los estudios de gemelos demuestran índices de concordancia de 25 a 30% en el caso de los monocigotos en comparación con 2 a 5% solamente en los dicigotos (semejante al riesgo en hermanos no gemelos).

Es imposible explicar el mecanismo de herencia de la esclerosis múltiple por un simple modelo genético. La susceptibilidad probablemente es poligénica y cada gen contribuye con una fracción relativamente pequeña del riesgo total.

Manifestaciones clínicas

Como la definición sugiere, la EM puede llevar a una gran variedad de síntomas, afectando diferentes partes del cuerpo, y con variedad en la severidad. El diagnóstico de la EM ha sido siempre basado en la clínica, pero muchos estudios (como la resonancia magnética [RM] y más criterios diagnósticos específicos) están ahora disponibles para ayudar al clínico. La imagen de la RM, el examen de líquido cefalorraquídeo y los potenciales visuales evocados ayudan a confirmar la sospecha clínica de EM.

Típicamente el clínico realiza una historia neurológica detallada y un examen neurológico para determinar como el SNC ha sido afectado. Para establecer el diagnóstico de EM, el neurólogo debe demostrar que la afectación del SNC ha sido diseminado en tiempo y espacio y debe excluir cualquier otra probabilidad diagnóstica. Los criterios definidos son utilizados para concluir si los diagnósticos clínicos completan las características y permitan mayor precisión, disminuyendo así la probabilidad de un diagnóstico incorrecto. Actualmente, las líneas de diagnóstico más ampliamente aceptadas para EM son los “criterios de McDonald”. Estos criterios incorporan la RM para proveer evidencia de la diseminación en tiempo y espacio y posibilitan al clínico para hacer un diagnóstico temprano de EM. También facilitan el diagnóstico de EM después del primer ataque (Síndrome Aislado Clínico) y en enfermedad con progresión insidiosa (la forma progresiva primaria para EM).

Mientras estos criterios han probado ser útiles en poblaciones típicas caucásicas adultas de origen étnico europeo del oeste, su validez está en aprobación en otras regiones como Asia y Latinoamérica, donde algunos estudios todavía utilizan los criterios de Poser. Con la experiencia que se ha desarrollado con la RM en la EM, es de esperarse que los criterios de McDonald con modificaciones y adecuaciones al contexto, puedan volverse aplicables en el mundo entero. Siempre es esencial que otras condiciones que imiten a la EM sean excluidas.

La esclerosis múltiple puede comenzar en forma repentina o lenta. Los síntomas pueden ser intensos o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. En otros casos, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con el cuadro, puede revelar signos de EM asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC donde se encuentran las lesiones. En la exploración, por lo común, se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

La debilidad de las extremidades se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga, o trastornos de la marcha.

Evolución de la enfermedad

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple:

1. Esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), que comprende 85% de los casos de EM en el comienzo y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas. A menudo se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes. Sin embargo, si se afecta gravemente la ambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán al parámetro de su condición previa. En el lapso intercrítico están estables sus funciones neurológicas.

2. Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Casi siempre comienza en la misma forma que la EMRR. Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recidivante cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). Origina un grado mayor de discapacidad.

3. Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataque sino un deterioro funcional constante desde que comienza la enfermedad. En comparación con lo que ocurre en la forma EMRR, hay mayor igualdad en la distribución entre los dos sexos, la enfermedad comienza en etapa más tardía de la vida (media casi 40 años) y la discapacidad se presenta con mayor rapidez.

4. Esclerosis múltiple progresiva-recidivante (EMPR), que se sobreañade a EMPP y EMSP y que comprende alrededor de 5% de los casos de EM. Tienen un deterioro incesante en su cuadro desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la EMSP, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva.

La organización mundial de la salud, ha proporcionado, recientemente, información sobre la EM como una condición emergente en las patologías neurológicas en el mundo, y al respecto emite sus propias consideraciones sobre el curso de la enfermedad.

Los síntomas de EM son variados, así también el curso de la enfermedad. Sin embargo, algunas personas experimentan poca discapacidad durante toda su vida, cerca del 60% ya no son completamente ambulatorios 20 años después del establecimiento. En casos raros la EM es tan malignamente progresiva que es terminal. Pero la mayoría de las personas con EM tienen una expectativa de vida cerca de lo normal.

No se cuenta con un método definitivo para diagnosticar EM. Actualmente se consideran los Criterios de McDonald en el diagnóstico, sin embargo se ha considerado que requieren de adecuaciones y adaptación para el contexto latinoamericano (V. Rivera. Comunicación Personal).

Tratamiento

El tratamiento actual de la esclerosis múltiple se divide en varias categorías:

- El tratamiento de los ataques agudos a medida que ocurren. Este tratamiento se considera básicamente con el uso de corticoesteroides y su reducción gradual. Eventualmente se ha considerado la plasmaféresis (separación y eliminación del enfermo de un volumen igual o superior a su volumen plasmático con el fin de eliminar un constituyente anormal plasmático o aportar un constituyente normal, en el que el enfermo sea deficitario).
- La administración de agentes que modifican la enfermedad y que disminuyen la actividad biológica de la EM. Entre ellos, se encuentran el interferón, A. de glatirámero, otros como mitoxantrona, y algunos agentes quimioterapéuticos. Recientemente se ha presentado con una mayor expectativa la propuesta de anticuerpos monoclonales, y en investigación aún, el trasplante de células hematopoyéticas, así como factores inductores de la regeneración.
- Medidas sintomáticas. Esta área representa una amplia variedad de fármacos para el control de los síntomas de los pacientes, de tal forma que permitan mejorar su calidad funcional y de vida.

Calidad de vida

La EM usualmente tendrá un efecto adverso sustancial en la calidad de vida de la persona. Mejorar la calidad de vida debería ser una meta clave. Un paso clave reciente ha sido la publicación por MSIF (Federación Internacional de Esclerosis Múltiple) de los principios de su calidad de vida. Los principios son designados a ser usados por organizaciones internacionales, sociedades nacionales de EM, personas con EM y sus familias, gobiernos, proveedores de salud, social y cuidado continuo, empleados, investigadores, negocios y otros a evaluar los servicios existentes y propuestos y a programar y avocar las mejoras. Las áreas incluidas son:

- Independencia y preservación de su autonomía.
- Cuidado médico.
- Cuidado continuo (a largo plazo o social).
- Promoción de la salud y prevención de enfermedad.
- Apoyo a los miembros de la familia.
- Transporte.
- Actividades de empleo y voluntariado.
- Beneficios y apoyos para la incapacidad y asistencia económica.
- Educación.
- Vivienda y accesibilidad a edificios en la comunidad.

En México, a través de la Asociación Mexicana de grupos de Esclerosis Múltiple, han manifestado de forma unánime el desempleo como una problemática real. Postulan en consecuencia, lograr participaciones y apoyo con empleos para personas con capacidades diferentes y acordes a su condición física. Este proyecto que ahora se considera en las estrategias de empresas y empleadores bajo el concepto de “Socialmente responsables” deberá de considerarse a nivel de gestión legislativa.

Retos del tratamiento (OMS)

No hay duda de que existe una brecha diferencial en el tratamiento de la EM entre los países (y posiblemente dentro de los países). Hasta que una cura se encuentre, las personas con EM tienen que limitarse a la reducción de la inflamación durante una fase aguda por el uso de corticosteroides y proveer alivio sintomático. Los agentes modificantes de la enfermedad como el interferón beta y el acetato glatiramero pueden ser ofrecidos para disminuir las recaídas y la carga de la enfermedad.

Idealmente este programa de tratamiento requiere contar con un pronto diagnóstico, recursos humanos adecuados y equipo necesario. La situación es especialmente problemática en países en vías de desarrollo, donde no se cuenta con los instrumentos por ejemplo para disponer de aparatos de RM ya que son muy caros. Los agentes modificantes de la enfermedad son también muy costosos y más allá del alcance de muchos pacientes. Además para muchas personas que sufren de EM no están disponibles centros de rehabilitación.

Investigación

Así como muchas enfermedades neurológicas, la EM es difícil de estudiar. Incluso después de varias décadas de investigación intensa, permanece una condición misteriosa sin patógeno conocido y determinantes aceptados de su severidad de curso. No obstante, el optimismo entre la comunidad de investigadores de EM es alto.

Los avances en técnicas no invasivas de investigación, particularmente RM, ha llevado a mejoría significativa en la habilidad a crear imágenes y pistas del curso de la enfermedad. Áreas clave de la búsqueda actual alrededor de la inmunología, genética, virología/bacteriología y la biología de las células que hacen, mantienen y reparan la mielina en SNC (incluyendo desarrollo en células madre neurales STEM). El resultado clave del esfuerzo de búsqueda hasta la fecha ha sido un mayor entendimiento de la patología y la evolución de la enfermedad y, como consecuencia, nuevos acercamientos al tratamiento incluyendo la reparación y la neuroprotección.

En suma a los avances hechos en el nivel terapéutico, se han hecho mejoras significantes en el manejo de la enfermedad. En gran parte, esto ha sido estimulado por los investigadores adoptando un acercamiento más centrado en el paciente, permitiendo así encontrar factores determinantes en la calidad de vida en personas con EM, como políticas de cuidado de salud, de empleos y de asistencia social, en el impacto más amplio de la enfermedad. Afortunadamente, hay grupos de apoyo de EM activa en varias regiones del mundo que están envueltas en la calidad de vida de pacientes con EM.

Conclusiones y recomendaciones (OMS)

- 1.** EM es la enfermedad inflamatoria desmielinizante más prevalente (presente) y discapacitante en el sistema nervioso central en adultos jóvenes.
- 2.** La causa aún es desconocida.
- 3.** Inicialmente, la EM más a menudo lleva un curso de recaída/remisión, después se vuelve progresiva.
- 4.** Dependiendo del sitio y la extensión de la lesión, una gran variedad de síntomas puede ocurrir, a menudo en paralelo.
- 5.** Muchos de los síntomas pueden ser tratados efectivamente con fármacos y medidas de rehabilitación.

- 6.** Terapias inmuno-moduladoras pueden reducir la frecuencia de las recaídas y la progresión de anormalidades estructurales en RM.
- 7.** La rehabilitación es la más importante y su propósito es llevar al individuo a adaptarse a su estilo de vida.
- 8.** La carga y el costo, incluidos los costos de tratamiento, son considerables para las personas afectadas y sus familias. Deben considerarse estrategias adicionales en un apoyo centrado en la calidad de vida del paciente.