

Esclerosis múltiple. Una visión general

ISABEL BOSCA Y BONAVENTURA CASANOVA

Unitat d'Esclerosi Múltiple. Servei de Neurologia. Hospital Universitari La Fe. València. España.



Roger Ballbrera

Puntos clave

- En tan sólo 10 años, la esclerosis múltiple (EM) ha pasado de ser una enfermedad para la cual no había tratamiento, a disponer de unos recursos terapéuticos complejos que pueden cambiar el curso de la enfermedad, si bien esto requiere de un seguimiento estricto de los pacientes, lo que ha dado lugar a la aparición de unidades específicas de diagnóstico y tratamiento de la EM.
- El concepto de EM ha evolucionado, pasando de considerar la afectación exclusiva de la mielina como causa de disfunción, a incorporar la afectación neuroaxonal como causa principal de discapacidad.
- La tecnología actual permite no sólo un diagnóstico precoz, sino también ayuda a establecer un pronóstico, lo que es un hecho clave para tomar decisiones respecto a qué pacientes deben tratarse de modo temprano.
- La tendencia actual es iniciar el tratamiento inmunomodulador de modo temprano, incluso en el primer brote, en pacientes con sospecha de enfermedad más activa, e intentar cambiar la evolución natural de la enfermedad, de modo que se acumule menos discapacidad a largo plazo.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso que afecta fundamentalmente a personas jóvenes, y es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes en nuestro medio. Se caracteriza por la aparición de brotes de disfunción neurológica y por la acumulación progresiva de discapacidad. Los tratamientos de que disponemos pretenden limitar la aparición de brotes y disminuir, a la vez que retrasar, la discapacidad neurológica.

Concepto de esclerosis múltiple y epidemiología

En 1868, Charcot¹ describió la EM como una enfermedad caracterizada por la presencia de zonas (placas) escleróticas en el sistema nervioso central (SNC) intercaladas con tejido normal. La EM se inicia con más frecuencia entre los 20 y 35 años de edad y afecta predominantemente a mujeres (proporción 2:1). La prevalencia es relativamente baja (50-70 personas por cada 100.000 habitantes). En la actualidad puede haber alrededor de 30.000 personas afectadas de EM en España, con una incidencia en torno a 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año². Se considera que la EM no limita la esperanza de vida, pero sí condiciona la calidad de vida.

Desde el punto de vista epidemiológico, es más frecuente en los países del norte de Europa y América, y se ha observado que la incidencia se iguala a la del país de acogida en hijos de inmigrantes o inmigrantes niños. La observación de epidemias de EM, así como la mayor incidencia en gemelos monocigóticos que en dicigóticos o hermanos, hacen pensar que a partir de una base genética susceptible actuarían agentes ambientales, posiblemente una infección viral a una determinada edad, que condicionaría la aparición de la enfermedad años después.

Formas clínicas e hipótesis patogénicas

El curso de la EM se puede considerar como la expresión de 2 fenómenos clínicos: brotes y progresión. Los brotes son episodios de disfunción neurológica de más de 24 h de duración y que tienden a remitir de modo espontáneo tras semanas o meses. Pueden producir síntomas variados, los más frecuentes son debilidad en uno o más miembros, neuritis óptica, parestesias, diplopía y vértigo. La progresión hace referencia a la discapacidad neurológica, que aumenta lentamente y entre otras produce: dificultades para la marcha, incoordinación, alteraciones sensitivas, esfinterianas, visuales, cognitivas, etc., lo que condiciona una grave limitación de las actividades diarias.

A partir de las características clínicas, se han descrito varias formas evolutivas en la EM³ (fig. 1A). La forma más frecuente de inicio es la EM remitente-recurrente, que evoluciona con brotes que pueden recuperarse total o parcialmente. Sin embargo, se ha observado que en esta forma de presentación, hasta un 50% de pacientes a los 10 años y un 80% a los 40 años alcanzan una forma progresiva denominada EM secundaria progresiva. El 10% de pacientes presenta exclusivamente una progresión lenta de la discapacidad desde el inicio, es la llamada EM primaria progresiva. Otras formas menos frecuentes son la EM progresiva recurrente y la EM transicional.

Clásicamente, la EM se consideraba como una enfermedad inflamatoria de la mielina. Actualmente se sabe que la expresión clínica de la enfermedad es el resultado de la asociación de 2 actividades biológicas subyacentes: inflamación (focal, aguda, recurrente, daría lugar a los brotes) y neurodegeneración (difusa, crónica, progresiva desde las fases iniciales de la enfermedad, ocasionaría la progresión) (fig. 1B). Aunque no se conoce con exactitud la patogenia de la enfermedad, hay un acuerdo básico en considerar la EM como una enfermedad, al menos en parte, mediada por mecanismos inmunes en los que la alteración en la inmunidad tanto celular como humoral están implicadas en los procesos de desmielinización y remielinización, y posiblemente de degeneración axonal. Su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias (psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus tipo 1), y el hecho de que algunos tratamientos inmunomoduladores puedan empeorar o incluso desencadenar una EM (con especial mención a los tratamientos con anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, utilizados en otras enfermedades de base inmunológica), apoyan el origen inmunitario de la enfermedad.

Diagnóstico y pronóstico

No hay un marcador específico de EM, por lo que el diagnóstico todavía es esencialmente clínico, apoyado por pruebas complementarias. El diagnóstico se fundamenta en la demostración de alteraciones a diferentes ámbitos del SNC, por ejemplo, el nervio óptico y la medula espinal, en episodios separados (diseminación en espacio y en tiempo)^{4,5} tras descartar cualquier otra causa que explique los síntomas. Los datos clínicos que hacen sospechar una EM son, por un lado, los brotes o la progresión y, por otro lado, la exploración neurológica exhaustiva en la que se buscan signos de afectación neurológica a diferentes niveles (p. ej., signo de Babinski en paciente con neuritis óptica). Las pruebas complementarias que ayudan al diagnóstico son la resonancia magnética (muestra diseminación espacial al encontrar lesiones en diferentes ámbitos del SNC⁶ y diseminación temporal si aparecen nuevas lesiones o lesiones

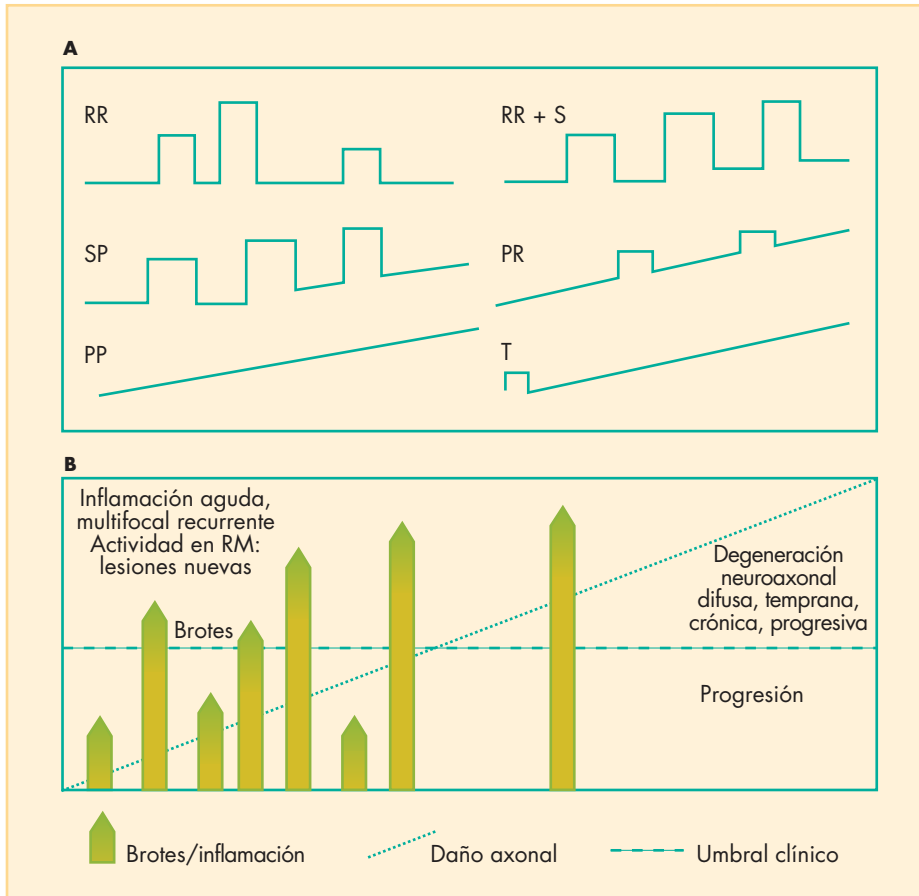


Figura 1. Formas clínicas y teoría patogénica.

A. Formas clínicas.

PP: primaria progresiva;
PR: progresiva recurrente;
RR: remitente-recurrente;
RR + S: remitente-recurrente con secuelas;
SP: secundaria progresiva;
T: transicional.

B. Representación esquemática de brotes y progresión, inflamación y degeneración neuroaxonal difusa en la esclerosis múltiple.
RM: resonancia magnética.

- captantes tras más de 3 meses de la primera resonancia magnética [RM]⁵) y los potenciales evocados multimodales (visuales, auditivos de tronco y somatosensoriales, cuya alteración apoya la diseminación espacial). El estudio de LCR puede mostrar síntesis aumentada de inmunoglobulina (Ig) G y bandas oligoclonales en LCR, como expresión de la actividad de la inmunidad humoral en la enfermedad.
- Algunas características clínicas iniciales, como sexo masculino, brote piramidal o cerebeloso, grado de recuperación del primer brote, tiempo entre primer y segundo brote y número de brotes en los primeros 5 años, se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad⁷. Estudios de RM apuntan a que una mayor carga lesional al principio de la enfermedad se relacionaría con una evolución peor⁸, al igual que la presencia de bandas de IgM en LCR⁹.

Tratamiento

- En tan sólo 10 años, la EM ha pasado de ser una enfermedad para la cual no había tratamiento, a disponer de unos recursos terapéuticos complejos que mejoran el curso de la enfermedad y condicionan el tratamiento de los pacientes, y dan lugar a la aparición de unidades específicas de diagnóstico y tratamiento de la EM. La estrategia terapéutica en la EM debe incluir

- 2 aspectos: el tratamiento del brote y el tratamiento de base de la enfermedad, que pretende disminuir el número de brotes y modificar el curso evolutivo. Las formas progresivas no disponen de ningún tratamiento claramente eficaz. El tratamiento más utilizado para el brote es la megadosis de esteroides (1 g/día de metilprednisolona durante 3-5 días) que resulta en un acortamiento de la duración de los síntomas asociados al brote. Para brotes más graves que no responden a esteroides, se emplea la plasmaféresis. Las inmunoglobulinas intravenosas se han mostrado eficaces en casos de mielitis transversa y neuritis óptica.
- El tratamiento de base de la enfermedad, que intenta modificar el curso de la EM, se basa en el uso de inmunomoduladores e inmunodepresores, que disminuyen la actividad inflamatoria (evidencia clase A). La primera línea de tratamiento la forman los inmunomoduladores. Éstos actúan en puntos concretos de la cascada inmunológica y “modulan” la respuesta inmunológica sin suprimirla y son generalmente bien tolerados. Los inmunodepresores, más potentes, se reservan como segunda línea de tratamiento por la elevada incidencia de efectos secundarios. Actualmente, se sabe que el tratamiento temprano es el más deseable, comenzando con inmunomoduladores, pero no hay consenso sobre cuándo la respuesta a tratamiento es subóptima y se debe aplicar un tratamiento más radical¹⁰ (tabla 1).

Tabla 1. Fármacos inmunomoduladores e inmunodepresores aprobados actualmente para la esclerosis múltiple

Fármaco	Aprobado para forma clínica	Efecto RM (%)	Efecto brotes (%)	Referencia
Inmunomoduladores				
IFNB 1 b s.c. (Betaferon®)	RR	-60 a 75	-33	IFNB Study Group (1995) ECC
IFNB 1 a s.c. (Rebif®)	RR	-75	-27 a 33	PRISMS Study Group (1998) ECC
IFNB 1 a i.m. (Avonex®)	RR	-50	-31	Jacobs et al (1996) ECC
IFNB 1 b s.c. (Betaferon®)	SP	-65	-31	D. H. Miller et al (1999) ECC
Acetato de glatiramero (Copaxone®)	RR	-29	-33	Comi et al (2001) ECC
IFNB 1 a i.m. (Avonex®)	SCA	N/A	-44	Jacobs et al (2000) ECC
Inmunodepresores				
Natalizumab (Tysabri®)	RR/SP	-90	-50	D. H. Miller et al (2003) ECC
Mitoxantrone	RR/SP	-85	-60	Hartung et al (2002) ECC
Azatioprina	RR/SP	N/A	N/A	Yudkin et al (1991) MET

ECC: ensayo clínico controlado; IFNB: interferón beta; i.m.: intramuscular; MET: metaanálisis; N/A: no aplicable; RM: resonancia magnética; RR: remitente recurrente; SP: secundaria progresiva; s.c.: subcutáneo; SCA: síndrome clínico aislado (primer brote).

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaque. Gazette Hospital (Paris). 1868;41:554-66.
2. Aladro Y, Alemany MJ, Pérez-Vieitez MC, Amela R, Conde M, Reyes MP, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. Neuroepidemiology. 2005;24:70-5. EPI
3. ● Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46:907-11.
4. ● Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983;13:227-31.
5. ●● McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50:121-7.
6. ● Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain. 1997;120:2059-69.
7. ● Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain. 2003;126:770-82.
8. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med. 2002;346:158-64.
9. Villar LM, Masjuan J, González-Porque P, Plaza J, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2003;53:222-6.
10. Rieckmann P, Toyka KV, Basetti C, Beer K, Beer S, Buettner U, et al, and the Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis-new aspects and practical application. J Neurol. 2004;251:1329-39.