

## ¿Qué es la esclerosis múltiple?

### ¿Enfermedad inmune o neurodegenerativa?

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, con un componente autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC), de etiología desconocida, que afecta a casi 2,5 millones de personas en el mundo. Esta definición bien podríamos encontrarla en cualquier texto de inmunología, neurología o temática afín, pero ¿qué significa realmente?

Que la EM sea una enfermedad con un componente autoinmune viene a decirnos que las células del propio sistema inmune atacan las células del mismo organismo. Pero, por desgracia, enfermedades autoinmunes hay muchas y por eso debemos añadir características que acoten la definición de esta patología. Hemos dicho también que es una enfermedad crónica ya que se extiende a lo largo de la vida del paciente, y es inflamatoria porque la activación del sistema inmune conlleva una respuesta de inflamación. A continuación vendrían los calificativos que van a distinguir a la EM de otras enfermedades autoinmunes crónicas inflamatorias: desmielinizante y neurodegenerativa del SNC. Pero antes, quizá,

sería conveniente dar unas pinceladas sobre el funcionamiento del SNC que nos ayuden a comprender los dos conceptos anteriores.

El sistema nervioso (SN) es seguramente el órgano más complejo de los que conforman un organismo y especialmente en el caso de los humanos. Distinguimos entre un sistema nervioso central protegido por el cráneo y la columna vertebral y un sistema nervioso periférico compuesto por los nervios que van a inervar el tejido diana. Cuando decimos que es el órgano más complejo, nos estamos refiriendo a que engloba tal cantidad de características diferenciales que es, a día de hoy, imposible conocerlas todas. El SN nos permite interactuar con el medio que nos rodea tanto recibiendo información de luz, colores, sonidos, formas o volúmenes, como de temperatura, posición o movimiento. Pero no solo interactúa con el medio externo, sino que también recibe y envía información del propio organismo, controlando funciones de las que no somos conscientes como la respiración o los movimientos peristálticos. Pero es quizá su función sobre la personalidad, las emociones o la memoria, aquellas que nos definen a cada uno como la persona que somos con nuestros gustos, miedos y fobias, lo que le convierte en uno de los sistemas más complicados de estudiar.

Para comprender lo que ocurre en la EM nos tendríamos que fijar en la variedad de estímulos que llegan y activan las neuronas de nuestro cerebro y médula espinal influyendo así en las vías nerviosas que controlan todas nuestras actividades. Si pensamos en todas las funciones que hemos descrito antes, podemos deducir que la comunicación entre las neuronas se produce a una velocidad extremadamente rápida, del orden de metros por segundo, lo cual se consigue mediante circuitos eléctricos. En esta época en la que la tecnología nos invade, en algún momento hemos tenido un cable entre las manos y hemos podido comprobar que está compuesto por un material conductor recubierto de un material

aislante. Pues algo parecido encontramos en el SN. Alrededor de las fibras nerviosas del SNC hay una sustancia aislante que actúa protegiéndolas y contribuye a que los mensajes viajen de manera más rápida y fluida. Así, la mayoría de las neuronas del SNC tienen alrededor de su axón un material lipoproteico que lo aísla del medio extracelular formando vainas que lo enrollan. Nos estamos refiriendo a la mielina. ¿Cómo se distribuye la cubierta de mielina alrededor del axón? Desde luego no de una manera continua, sino que entre los segmentos mielinizados quedan espacios no recubiertos que llamamos *nódulos de Ranvier* donde se sitúan los canales iónicos de sodio y de potasio responsables del potencial de acción. De esta manera el impulso nervioso va saltando de un nódulo a otro, lo que constituye la transmisión saltatoria de impulsos y que es la base de la rápida velocidad de la transmisión nerviosa.

Una vez que conocemos qué es la mielina podremos entender a qué nos referimos cuando decíamos que la EM es una enfermedad desmielinizante: que se produce por la destrucción de la mielina que rodea los axones. Estos “cables pelados” van a transmitir peor la información o incluso dejar de transmitirla, por lo que dependiendo de dónde se haya producido la desmielinización, la afectación y el grado de la misma será variable. Desmielinización y neurodegeneración son dos conceptos que parecen ir de la mano pues la ausencia de mielina provoca en muchas ocasiones la degeneración de la fibra nerviosa. Sin embargo, también se ha descrito el caso contrario en el que la degeneración del axón pueda ser el causante de la desmielinización del mismo.

¿Cuál es la causa de la desmielinización? Es algo que todavía se desconoce a día de hoy, aunque sí se ha avanzado mucho en el conocimiento de lo que ocurre durante la desmielinización. Existen bastantes hallazgos científicos que indican que el sistema inmunitario ataca la mielina que rodea las fibras nerviosas, produciendo lo que se conoce como *lesiones o placas desmielinizantes*. Como consecuencia, se van a ralentizar o

distorsionar los mensajes transmitidos por las fibras nerviosas desde el cerebro y la médula espinal al resto del organismo. Sin embargo, en la actualidad se cuestiona si el daño a la mielina es el mecanismo primario de la enfermedad. Debe tenerse en cuenta que la etiología de la EM es desconocida y que a día de hoy el desencadenante de la enfermedad continúa sin conocerse.

Hay distintas teorías en relación con el detonante de la EM que intentaremos reconciliar y explicar en este libro, que adelantamos que no son excluyentes. Por ejemplo, nadie pone en duda hoy día que la pérdida de los axones es la principal causa de discapacidad funcional en los pacientes con EM; sin embargo, hasta hace relativamente poco tiempo la EM no entraba en el catálogo de enfermedades neurodegenerativas, de manera que investigadores y neurólogos se referían a la misma como una enfermedad neurológica mediada por el sistema inmunitario. La pregunta que cabe hacerse es si el daño axonal es consecuencia del daño a la mielina o bien si existe un daño axonal primario que daría lugar al proceso desmielinizante. Hay que reconocer que resolver esta incógnita nos permitiría plantear nuevas estrategias terapéuticas. Hay datos científicos en apoyo de cualquiera de las dos hipótesis. No obstante, como veremos en siguientes capítulos, las terapias utilizadas hasta el momento son en su mayoría inmunomoduladoras, en lugar de, específicamente, neuroprotectoras; si bien desde la inmunomodulación se puede llegar a desarrollar neuroprotección.

Sin profundizar mucho en este momento en los mecanismos patogénicos de la enfermedad, adelantaremos algunos aspectos. Sabemos que la respuesta autoinmune es fruto de la pérdida de tolerancia frente a componentes normales del propio organismo. O, lo que es lo mismo, que algunas de nuestras células inmunes, que en teoría están seleccionadas para tolerar las células y moléculas propias del organismo, por alguna razón dejan de hacerlo y las reconocen como extrañas, provocando

su ataque y destrucción. En la EM lo que se postula es que se ha perdido la tolerancia frente a determinados componentes de la mielina y por eso es atacada. En este sentido, se ha descrito una gran variedad de proteínas y lipoproteínas de mielina frente a las cuales existen clones de linfocitos autorreactivos que pueden variar para cada paciente y que varían en diferentes momentos de la enfermedad. Este hecho lo conocemos como *difusión* o *expansión antigénica*.

La destrucción de la mielina conlleva un contexto inflamatorio en el que es fácil entender que los axones desnudos son tremendamente frágiles y vulnerables y, en último término, pueden conducir a la muerte de la neurona. Son muchos los actores que intervienen en el proceso inflamatorio tanto con un origen inmunológico, principalmente células de la estirpe monocito/macrófago, como células intrínsecas del SNC como la microglía, los macrófagos del SNC, que aparte de acciones citotóxicas también ejercen funciones reparativas, fagocitando o engullendo los restos de mielina.

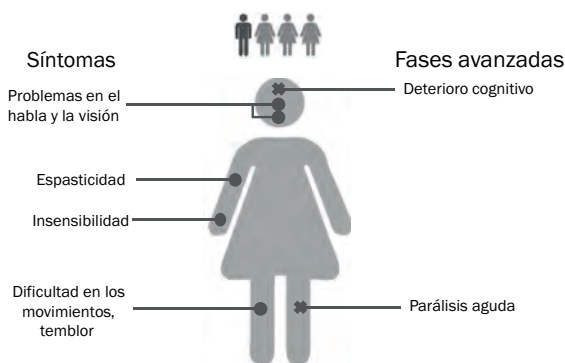
## **¿Qué síntomas aparecen en la esclerosis múltiple?**

La sintomatología de la EM es múltiple y variada pues va a depender tanto del grado de desmielinización de los axones como de la localización de los mismos, lo cual en gran parte dificulta su estudio. En ocasiones, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad, la percepción de los síntomas puede ser a veces muy leve, de manera que con cierta frecuencia pasan desapercibidos por el paciente durante un periodo de tiempo más o menos variable. Esta diversidad en el grado y localización de la desmielinización son dos características básicas de la EM que le han proporcionado a esta patología el nombre de “la enfermedad de las mil caras”, ya que manifiesta síntomas tan variables como pérdida de visión, alteraciones motoras, pérdida de coordinación muscular o ataxia, disfunción

o alteración sensorial (a veces de tipo hormigueo), rigidez muscular o espasticidad, fatiga, disfunción urinaria, disfunción sexual, o alteraciones gastrointestinales (figura 1). Así, por ejemplo, las alteraciones en la visión se asocian con neuritis óptica; las alteraciones sensoriales o disfunción motora pueden ser consecuencia de una mielitis transversa; la ataxia se debe a lesiones en el cerebelo. Es decir, en función de la estructura anatómica del SNC en la que se produzca la desmielinización se manifestará una sintomatología u otra. Sin embargo, también se ha descrito afectación tanto de la función cognitiva como de la labilidad emocional.

**FIGURA 1**

**Mayor incidencia de esclerosis múltiple en mujeres y principales síntomas asociados a la enfermedad.**



La primera sintomatología en la EM suele aparecer con lesiones o placas desmielinizantes aisladas, en forma de brotes, que provocan uno o varios síntomas, tratándose pues de un episodio agudo que afecta a una o varias áreas del SNC; es lo que conocemos como *síndrome clínicamente aislado* (CIS, *clinically isolated syndrome*). La mayoría de los pacientes con un CIS a los que se les han identificado lesiones desmielinizantes por resonancia magnética presentan un segundo episodio, a

partir del cual podrá considerarse este compatible con el desarrollo de la EM. Conviene señalar que pueden darse síntomas aislados que no corresponden con la EM como tal.

## **¿A quién afecta la esclerosis múltiple?**

Una de las características de la EM que nos debe hacer reflexionar es que mayoritariamente comienza en individuos entre los 20 y 40 años de edad, suponiendo la mayor causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, lo que hace que tenga un enorme impacto en la calidad de vida de los pacientes, importantes repercusiones sociales y un elevado coste sanitario. Presenta una mayor incidencia en mujeres, con un ratio mujer-hombre de 3:1, proporción que ha ido aumentando en los últimos años.

Aunque es mucho menos frecuente, la EM también puede afectar a niños. Hoy día en las reuniones científicas especializadas hay simposios que tratan sobre EM pediátrica también conocida como esclerosis múltiple de inicio pediátrico (POMS, *pediatric onset multiple sclerosis*), esclerosis múltiple de inicio temprano o esclerosis múltiple juvenil.

Generalmente se define como una EM con un inicio antes de los 16 años. Entre el 3 y el 10% de los pacientes tienen menos de 16 años y en menos del 1% tienen una edad inferior a los 10 años. No obstante, la EM pediátrica tiene algunas características distintivas de la EM que aparece en el adulto joven, ya que el curso de la enfermedad muestra diferencias. Este último aspecto se detallará en el siguiente capítulo, pero avanzamos que la EM es una enfermedad dinámica cuyo comienzo presenta brotes y remisiones para desarrollar posteriormente formas progresivas en la mayoría de los pacientes. Hay un pequeño porcentaje cercano al 10% que inicia directamente la enfermedad en su forma progresiva.

Los niños tienen menos probabilidades de desarrollar EM progresiva primaria o secundaria en la infancia. El 98% de los pacientes pediátricos con EM presentan un curso remitente recurrente, en comparación con el 84% de los pacientes adultos. Las recaídas parecen ser más frecuentes en pacientes con POMS en comparación con la EM de inicio en adultos. Lo destacable es que la EM pediátrica ha sido durante mucho tiempo subdiagnosticada y por tanto, sin tratamiento; reconforta saber que esta situación ha cambiado drásticamente en la última década.

El hecho de que no se conozca cuál es la causa de la EM hace que su sintomatología y signos clínicos sean claves para poder diagnosticarse. Por lo tanto, conocer las distintas caras que puede presentar la enfermedad resulta crucial para poder abordar su tratamiento.

Retornando a la definición de esta enfermedad, que como hemos señalado produce un déficit funcional que puede afectar a múltiples niveles del SNC, lo que mejor la caracteriza es su heterogeneidad en las presentaciones clínicas. Este tema lo abordaremos a continuación, reseñando algunos aspectos históricos.