



EVIDENCIAS EN
SALUD

ESCLEROSIS MÚLTIPLE, UN PANORAMA ACTUAL SOBRE ESTA ENTIDAD NEURODEGENERATIVA ¿QUÉ SABÍAMOS Y QUÉ SABEMOS AHORA?

MULTIPLE SCLEROSIS: A CURRENT OVERVIEW OF THIS NEURODEGENERATIVE ENTITY - WHAT DID WE KNOW AND WHAT DO WE KNOW CURRENTLY?

Juan Pablo Jiménez-Pérez
(ORCID 0009-0002-7786-4176)¹

Evelin Zulema Camacho-Castillo
(ORCID 0009-0000-0122-9032)¹

Darío Ángel del Toro Chávez
(ORCID 0009-0009-7253-163X)¹

Dulce María Buenrostro-Villanueva
(0009-0006-0835-9255)¹

Gerardo Luevanos-Villalpando
(0009-0004-9235-1859)¹

Arantxa Libertad Lomelí-Gómez
(ORCID 0009-0009-4699-6791)¹

Sofía Acuña-Vaca
(ORCID 0009-0004-9329-8789)²

Daniela LC Delgado-Lara
(ORCID 0000-0002-1968-4815)^{2*}

¹Médico Cirujano y Partero. Centro Universitario de Ciencias de la Salud.
Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

²Departamento de Formación Universitaria. Ciencias de la Salud.
Universidad Autónoma de Zapopan, Jalisco, México.

Autor de correspondencia: daniela.delgadolar@gmail.com

RESUMEN

Históricamente, la esclerosis múltiple ha sido caracterizada por una comprensión limitada de su etiología y mecanismos patogénicos, con diagnósticos y tratamientos basados en métodos convencionales. Los avances recientes han revolucionado este campo con el uso de técnicas de imagen avanzadas, la identificación de biomarcadores específicos y el desarrollo de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad. Estos avances han permitido diagnósticos más precisos y tratamientos más efectivos, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes. El objetivo principal de esta revisión es proporcionar un panorama actual de la enfermedad, una entidad neurodegenerativa compleja, donde se comparan los conocimientos previos con los avances recientes en diagnóstico, tratamiento y

comprensión de su etiología. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica relevante, incluyendo artículos de investigación, revisiones y guías clínicas publicadas en las últimas dos décadas. Entre los resultados más relevantes destaca el continuo uso de los criterios de McDonald y la resonancia magnética, así como la reciente evaluación de biomarcadores como miRNA150, Lipid654 y CD163 para diagnósticos más precisos. Se evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad y nuevas opciones como el inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton y la vitamina D. En conclusión, aunque se han logrado avances significativos en la comprensión y tratamiento de la EM, es crucial continuar investigando para desarrollar terapias aún más efectivas y personalizadas.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Autoinmunidad, Enfermedades Neurodegenerativas.

ABSTRACT

Historically, multiple sclerosis has been characterized by a limited understanding of its etiology and pathogenic mechanisms, with diagnoses and treatments based on conventional methods. Recent advances have enhanced this field with the use of advanced imaging techniques, the meticulous identification of specific biomarkers, and the development of new disease-modifying therapies. These advances have enabled more precise diagnoses and more effective treatments, significantly improving the quality of life for patients. The primary objective of this review is to provide a current overview of the disease, a complex neurodegenerative entity, by comparing previous knowledge with recent advances in diagnosis, treatment, and understanding of its etiology. A

profound review of relevant scientific literature was conducted, including research articles, comprehensive reviews, and clinical guidelines published through the last two decades. Among the most relevant results are the continued use of the McDonald criteria and magnetic resonance imaging, as well as the recent evaluation of biomarkers such as miRNA150, Lipid654, and CD163 for more precise diagnoses. Disease-modifying therapies and new options such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors and vitamin D are evaluated as well. In conclusion, although significant advances have been achieved regarding the understanding and treatment of MS, ongoing research to develop even more effective and personalized therapies.

Keywords: Multiple Sclerosis, Autoimmunity, Neurodegenerative Diseases.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM), es una de las principales enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC). Durante décadas se ha postulado que la EM es el resultado de una relación entre factores genéticos y del medio ambiente, como lo son el tabaco, la vitamina D, el virus de Epstein Barr y la exposición al sol, entre otros, mismos que llevan al organismo a una respuesta inmunológica desregulada, provocando con ello inflamación y degeneración de neuronas y axones (1).

Se estima que, en el mundo, hay alrededor de 2,4 millones de personas afectadas, con un mayor impacto en las mujeres. Según datos de la Secretaría de Salud, la EM afecta a 20.000 personas de 20 a 35 años(2) . La historia natural de la enfermedad es un proceso crónico y se caracteriza por un deterioro en la transmisión neuronal y con ello, alteraciones cerebrales que dan origen a una gran cantidad de signos y síntomas, pudiendo variar entre síntomas muy leves hasta discapacitantes (1).

A pesar de ser una entidad de gran importancia neurológica y de la cual se ha investigado en distintas áreas, la prevalencia mundial de la EM ha ido al alza en las últimas décadas. Hay datos que sugieren un aumento real de la prevalencia de la enfermedad, y este crecimiento parece ser consecuencia en parte por mejoras en la atención médica o la amplia disponibilidad de pruebas de resonancia magnética (3).

La EM supone un alto impacto en varios aspectos, principalmente en el sanitario, económi-

co y social. Lo anterior hace prioritario conocer cifras en cuanto a su frecuencia, lo cual eventualmente supondrá una mayor disponibilidad de nuevos fármacos con mejores beneficios en el curso natural de la enfermedad.

Para la salud pública en México no sólo implica un aumento en la morbi-mortalidad a causa de la EM sino que de acuerdo con datos del Senado de la República solo un 40% de los enfermos cuenta con seguridad social para recibir tratamiento (4). De acuerdo con datos de la Asociación Mexicana de Neurología consideran que en el país existen alrededor de 15 mil personas con esta enfermedad y que las mujeres presentan una mayor incidencia en las mujeres (5). Flores Escalera refirió que el tratamiento para dicho padecimiento implica un gasto mínimo de 240 mil a 480 mil pesos al año por paciente, y mientras el diagnóstico sea más tardío los costos para su atención aumentan (5).

El conocimiento de la fisiopatología de la EM abre las puertas para que en el futuro puedan implementarse nuevas opciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida y reduzcan los años de vida ajustados por discapacidad de los pacientes que padecen esta enfermedad. El objetivo de realizar esta revisión de la literatura médica de la EM es examinar el panorama actual que se tiene en aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, inmunopatológicos clínicos, de diagnóstico tratamiento y posibles futuras terapias farmacológicas prometedoras (5).

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los datos publicados en la Organización de las Naciones Unidas en el 2023, se calcula que más de 1,8 millones de personas pa-

decen esclerosis múltiple en todo el mundo. Mundialmente se observó que los países con mayor incidencia son: Argentina, China, Egipto, Ale-

mania, Irak, Israel, Serbia, Sri Lanka, Tailandia y Estados Unidos (6). Además, uno de los factores de riesgo para el desarrollo de EM es el origen caucásico; las familias que vienen de Europa del Este, el norte de Estados Unidos y México, en donde se tiene un alto nivel de mestizaje, hace a tales territorios tener mayor predisposición e

ETIOLOGÍA

Existen factores asociados con la aparición de la EM, entre los que están: infección viral, existencia del alelo DRB1*15 que confiere un OR de EM de 2.7, deficiencia de vitamina D, obesidad, detección de anticuerpos anti-EBNA1. La exposición a otros virus, como citomegalovirus o herpes virus simple no parecen tener relación clara. Sin embargo, en la actualidad la causa de la EM sigue siendo desconocida. La teoría más aceptada señala que la EM comienza como un proceso inflamatorio mediado por una reacción inmune (9). La inmunología celular de la EM incluye interacciones alteradas entre linfocitos T, linfocitos B, células mieloides, entre otras células inmunes (10). También se ha visto que la epigenética y en especial la acetilación de histonas promueve la

PATOGENESIS

La EM es una enfermedad heterogénea con características clínicas y patológicas variables, donde la inflamación, desmielinización y degeneración axonal son los principales mecanismos patológicos que causan las manifestaciones clínicas (12). Las lesiones de EM pueden aparecer en todo el SNC y se reconocen más fácilmente en la sustancia blanca como áreas focales de desmielinización, inflamación y reacción glial (13). En las etapas tempranas los macrófagos contienen fragmentos de mielina y posteriormente contienen proteínas y lípidos como resultado de la degradación de la mielina. Este proceso tarda

incidencia, que en otros países de Latinoamérica (7). En México se calcula que existen cerca de 20 mil pacientes diagnosticados con EM, ya que la prevalencia es de aproximadamente 15 a 17 pacientes por cada 100 mil habitantes, sin embargo, dicha cifra es baja comparada con otras naciones (8).

unión de factores transcripcionales al DNA, la desacetilación inhibe la transcripción, influyendo en el proceso inflamatorio. Los cambios epigenéticos postranscripcionales mediante ARN no codificante modulan la diferenciación celular, proliferación y apoptosis, si esto se desregula se activa la autoinmunidad e inflamación (11). Otras teorías menos estudiadas señalan a una posible etiología inmune (pero no autoinmune) debido a una infección viral crónica, aunque no se ha logrado asociar ningún virus a la patología. Por último, se ha propuesto un modelo etiológico no inmune y no inflamatorio asociado a procesos degenerativos neurogliales determinados genéticamente.

algunas semanas. A medida que el tiempo avanza comienza el proceso de gliosis y las placas alcanzan un estadio terminal donde los axones desmielinizados forman una cicatriz glial (placa inactiva) (11).

Los oligodendrocitos restantes intentan formar nueva mielina. Si el proceso inflamatorio se detiene en una etapa temprana, las placas pueden ser parcialmente remielinizadas (placa sombra). En estadios más avanzados, la remielinización es inefectiva debido a que la gliosis crea una barrera entre las células productoras de mielina y sus objetivos axonales (14,15).

Cuando se habla de una desmielinización activa temprana de la sustancia blanca, se puede clasificar en:

Patrones I y II: este se caracteriza por un fondo de fagocitos mononucleares con infiltración de células T perivasculares y parenquimatosas; el patrón II además se distingue por la deposición de inmunoglobulina y complemento.

Patrón III: Se manifiesta por la apoptosis de oligodendrocitos. Estas lesiones se asemejan a procesos virales, tóxicos e isquémicos y pueden ser destructivas.

Existen lesiones latentes, las cuales se observan con mayor frecuencia en la EM progresiva. La lesión cortical subpial, que también es más común en la EM progresiva, se caracteriza por la desmielinización de la corteza superficial, posiblemente asociada con inflamación en las leptomeninges suprayacentes y microglía dispersa en el borde entre el neuropilo desmielinizado y mielinizado.

Entre los nuevos y recientes hallazgos se ha postulado que los linfocitos T helper 17(Th17) desestabilizan la barrera hematoencefálica y de

esta manera los autoanticuerpos puedan llegar al SNC para al final desencadenar daño tisular y liberación de antígenos a la periferia ocasionando así un ciclo entre inmunidad innata mediante fagocitosis por parte de macrófagos y después nuevamente una infiltración de linfocitos al SNC (16). Se cree que el sistema inmune crea clones de los linfocitos Th17 debido a que el calciferol o coloquialmente conocida como vitamina D, inhibe el locus de la IL-17 mediante la modificación de la histona desacetilasa 2 en la región promotora de la IL-17^a, lo que favorece el perfil CD4⁺ Th17(8). En presencia de un microambiente favorecedor (factores genéticos, hormonales, infecciones, inmunodeficiencias, etc.), aumentará la proliferación de linfocitos autorreactivos que producen anticuerpos o activan células T citotóxicas antígeno específicas. Por el contrario, si el cuerpo no es capaz de llevar control sobre las células T autorreactivas mediante su contraparte de células reguladoras, este desbalance se verá reflejado como una enfermedad autoinmune (8) (Ver imagen 1).

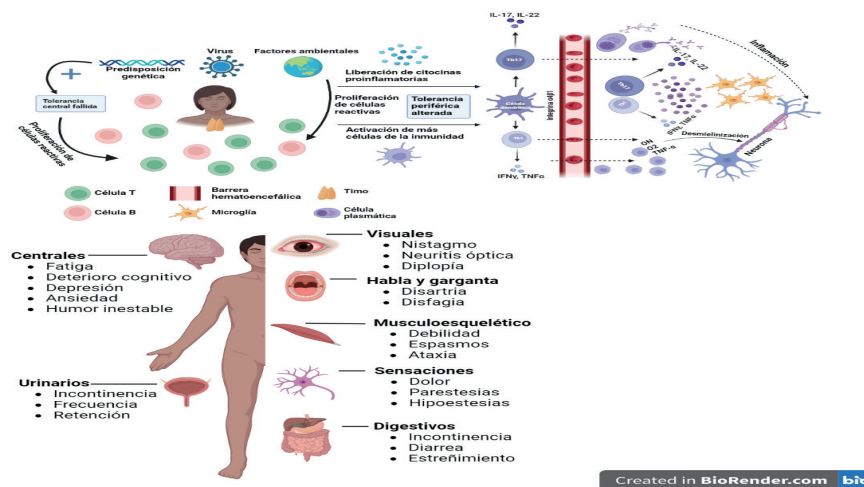


Imagen 1. Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple. Los diferentes factores tanto intrínsecos como extrínsecos favorecerán a la proliferación de las células reactivas que desencadenarán una cascada inflamatoria que llegará a infiltrar la barrera hematoencefálica, causando un daño en las neuronas y la desmielinización de estas. Modificado de Cuevas-García CF, et al. 2018 (8).

De tal manera, la neuroinflamación se presenta cuando los leucocitos periféricos migran al SNC y liberan citocinas como IL-1, IL-6 y TNF que actúan sobre la microglía para producir más citocinas y perpetuar así la inflamación y,

a su vez, los astrocitos producen quimiocinas que atraen neutrófilos que causan daño tisular. El TNF induce apoptosis lo que condiciona la remielinización de los axones (8).

CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN DE LA EM

Los fenotipos principales de la EM son el remitente-recurrente y el progresivo. El curso de la enfermedad posteriormente se puede subdividir en múltiples subtipos clínicos, entre los cuales destacan los siguientes:

1. Síndrome clínico aislado (SCA): Se refiere al primer episodio clínico sugestivo de EM, caracterizado por los siguientes puntos: (en conjunto, comprenden la definición de un ataque según la última actualización de los Criterios de McDonald de 2017) (17).

- Se presenta como un episodio clínico monofásico con síntomas y hallazgos objetivos que evidencian un evento inflamatorio-desmielinizante focal o multifocal en el sistema nervioso central.
- Se desarrolla de manera aguda o subaguda, con una duración mínima de 24 horas, con o sin recuperación.
- Ocurre en ausencia de fiebre o una infección.
- Imita a una recaída típica de EM (ataque), pero ocurre en un contexto en el cual el paciente no se sabe con la patología.

Las presentaciones típicas del SCA incluyen las siguientes (18):

- Neuritis óptica unilateral que se manifiesta con dolor, pérdida visual monocular consistente de escotomas o visión borrosa.
- Diplopía indolora debido a oftalmoplejía internuclear (ocasionalmente bilateral).
- Síndrome cerebeloso manifestado con diplopía, ataxia, nistagmus, vértigo, insensibilidad facial, disartria paroxística, etcétera.

Los síntomas usualmente se desarrollan en el transcurso de horas a días para posteriormente remitir gradualmente en las siguientes semanas a meses, aunque la remisión puede ser incompleta después de años. Se cree que el SCA es el precursor de la EM en la mayoría de los pacientes. Cabe señalar que ataque, recaída, exacerbación, brote y SCA son sinónimos (18).

2. Esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR): Es el fenotipo más común de EM, sobre todo en poblaciones jóvenes. Se distingue por ataques claramente definidos que su recuperación puede ser completa o no. De acuerdo con la evidencia, la progresión entre cada recaída es mínima, aunque cada una por sí sola puede generar en aquellos que la sufren una incapacidad residual, que en ocasiones puede ser severa (19).

La diferencia fundamental entre la EMRR y el SCA yace en que el fenotipo remitente-recurrente muestra disfunción del SNC en momentos temporales diferentes. Los síntomas y signos relacionados con las recaídas generalmente alcanzan picos alarmantes durante días o semanas, seguidos de una remisión en la que los síntomas suelen desaparecer hasta cierto punto (20).

La EMRR puede clasificarse como activa, es decir, con recaídas y/o evidencia nueva de actividad por resonancia magnética, o bien inactiva / agravada si el paciente se encuentra cada vez más incapacitado posterior a cada recaída.

3. Esclerosis múltiple progresiva secundaria: Se caracteriza por iniciar como una EM remitente-recurrente que posteriormente se agravó con recaídas más constantes y remisiones fluctuantes que pueden ser menores e incompletas, así como periodos de estabilidad y recaídas con degeneración neurológica progresiva (21).

4. Esclerosis múltiple progresiva primaria: Se caracteriza por una acumulación progresiva de incapacidad desde el inicio de la enfermedad, con mesetas ocasionales, mejoras temporales mínimas y/o ataques agudos sin remisión. La forma de manifestación más común es un síndrome espinal, evidenciándose con paraparesia espástica asimétrica, resultado de meses y años de empeoramiento de la enfermedad. Síntomas menos comunes son la ataxia cerebelosa y raramente pueden presentar síntomas visuales y cognitivos

(22). De manera general, las manifestaciones clínicas y las características patológicas de esta enfermedad se resumen en las siguientes:

- Características sugestivas: recaídas y remisiones, inicio de la sintomatología entre los 15 y 50 años, problemas relacionados con la agudeza visual y sugestivos de neuritis óptica, signo de Lhermitte, cansancio y fatiga, fenómeno de Uhthoff.
- Características atípicas: inicio antes de los 10 años, déficit cortical (afasia, apraxia, alexia), distonía, convulsiones, demencia temprana.
- Signos y síntomas (de mayor a menor incidencia): sensibilidad aumentada en las extremidades, pérdida visual, diplopía, problemas de balance, sensibilidad aumentada en cara, signo de Lhermitte, vértigo, problemas vesicales, ataxia, dolor (Ver imagen 2).

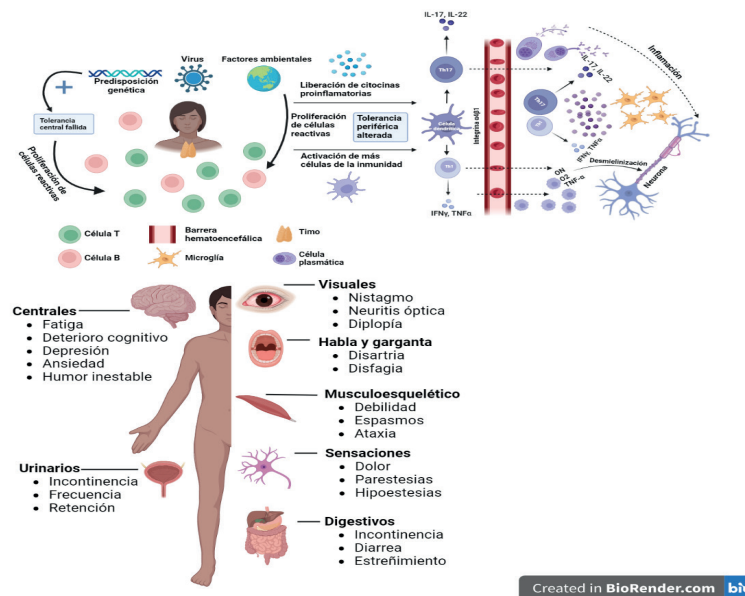


Imagen 2. Síntomas de la esclerosis múltiple (22).

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

Las técnicas de diagnóstico de la EM han evolucionado con el tiempo para mejorar la

precisión del diagnóstico y la comprensión de la enfermedad. El diagnóstico de la EM se hace

mediante la utilización de diferentes criterios; según la diseminación en tiempo y espacio se utilizan los criterios de McDonald de 2017 (Tabla 1). En algunos pacientes que cuenten con dos o más episodios de disfunción del sistema nervioso y que además tengan una resolución parcial,

pueden ser diagnosticados con EMRR, aun así, la resonancia magnética puede beneficiar en el diagnóstico reemplazando algunos criterios debido a su sensibilidad y especificidad para demostrar lesiones desmielinizantes.

Ataques clínicos	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de EM
2 o más	2 o más	Ninguno
2 o más	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta)	Ninguno
2 o más	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RNM
1	2 o más	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM O demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR
1	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM y Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR

Tabla 1. Criterios de McDonald para diagnosticar la EM. Abreviaturas: EM: Esclerosis Múltiple; SNC: Sistema Nervioso Central; RMN: Resonancia Magnética; LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

La imagen por resonancia magnética se utiliza para identificar anomalías macroscópicas en el sistema nervioso central, que son comunes en gran parte de los pacientes con diagnóstico de EM (13). Las lesiones se presentan típicamente multifocales, como áreas ovaladas hiperintensas

con señales aumentadas en la secuencia de T2, que se encuentran en lugares específicos como lo son periventriculares, yuxtacorticales e infratentoriales. Además, con una administración previa de contraste a base de gadolinio, es posible

diferenciar las lesiones activas de las inactivas mediante la secuencia T1 (13) .

Para diagnosticar la Esclerosis múltiple remitente-recurrente deberá cumplir los siguientes requisitos:

- Mínimo dos recaídas clínicas con evidencia de al menos dos lesiones con una localización anatómica diferente o dos recaídas clínicas con evidencia clínica de una lesión además de historial de recurrencia que involucre una lesión en una localización diferente.
- Debe haber dos recaídas clínicas y evidencia objetiva de una lesión; además, debe haber una segunda recaída que implique otro sitio del sistema nervioso central o mediante resonancia magnética nuclear.
- Debe haber una recaída clínica y evidencia objetiva de dos o más lesiones, así como diseminación en el tiempo, demostrada por una recaída adicional o mediante resonancia magnética nuclear, o la presencia de bandas oligoclonales específicas de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Al menos una recaída clínica con evidencia objetiva de una lesión, así como diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio diferente del SNC o por resonancia magnética nuclear. O bien, evidencia de diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por resonancia magnética nuclear. La presencia de bandas oligoclonales específicas en LCR también puede ser demostrada.

Para diagnosticar la Esclerosis múltiple progresiva primaria, como ya se mencionó anteriormente se caracteriza por incapacidades progresivas de un año independiente de las recaídas clínicas y dos de los siguientes criterios:

- Una o más lesiones hiperintensas en T2 en al menos un área del cerebro característica de EM.
- Dos o más lesiones hiperintensas en T2 afectado médula espinal sin distinción entre lesiones sintomáticas y asintomáticas

- Bandas oligoclonales específicas en LCR (17).

Recientemente y con la finalidad de no estar sometiendo al paciente a pruebas de imagen como único recurso, se ha optado por usar biomarcadores los cuales además de servir como herramienta de diagnóstico pueden servir para clasificar la enfermedad, monitorizar el tratamiento y conocer la evolución de cada paciente. Así mismo, si se tienen biomarcadores que ayuden a detectar a la población de riesgo, se pudiera prevenir la EM y/o anticipar para prevenir sus consecuencias.

Los biomarcadores se pueden obtener del LCR y del suero; estos pueden ser de naturaleza transcriptómica, lipidómica y proteómica. Los de naturaleza transcriptómica consisten en la detección y comparación del RNA libre y celular. Un miRNA es una molécula de RNA de una veintena de nucleótidos, no-codificante, a menudo implicado en la regulación postranscripcional de la expresión génica y que afecta tanto a la estabilidad como a la traducción de los RNA mensajeros. En la EM se ha encontrado que existen niveles de expresión de miRNA desregulados en sangre, LCR y tejido de sustancia blanca, lo que podría evidenciar una relación entre los niveles encontrados de estos y la EM. Algunos ejemplos son el miRNA150 y el miRNA-129 (23).

En cuanto a los lipidómicos como la esfingosina, Lipid654 es producido por bacterias comensales de la boca y del tracto gastrointestinal que se encuentra en el suero de pacientes con EM. En un estudio se encontró que los niveles en el suero de Lipid654 en los pacientes con EM en comparación con el grupo control, se encuentran en menor cantidad (24).

Por último, se encuentran los biomarcadores de naturaleza proteómica, entre los que destaca la albúmina, la cual está estrechamente ligada a la neuroinflamación. En la EM es común la disrupción de la barrera lo que facilita la entrada de albúmina en el SNC. Actualmente, se está in-

vestigando la relación entre la albúmina y la EM, con evidencia que sugiere niveles disminuidos en suero en pacientes con EM en comparación con controles, y una asociación entre los niveles de albúmina y el tipo de EM, siendo más bajos en las formas progresivas en comparación con la EMRR (25).

Además, se destaca el CD163, un receptor endocítico presente en macrófagos y monocitos, cuyos niveles séricos aumentan en condiciones inflamatorias y se ha identificado como un marcador de riesgo en enfermedades inflamatorias crónicas. Las placas de lesión de EM se caracterizan por la presencia de macrófagos, espe-

cialmente en las placas activas. Se ha observado un aumento significativo en la proporción de la porción soluble del CD163 (SCD163) en el LCR en comparación con el suero, lo que sugiere una producción local a nivel del SNC y su asociación con la activación de macrófagos en las lesiones de EM (25).

Si bien los biomarcadores apuntan a ser una estrategia costo-efectiva en el abordaje del paciente con EM, la resonancia magnética sigue siendo el estándar de oro. Sin embargo, con el avance en la investigación y más estudios que sustenten el uso de rutina de los biomarcadores, esto puede cambiar.

TRATAMIENTO

El enfoque de tratamiento de la EM en la actualidad se basa en disminuir los ataques agudos,

mejorar la sintomatología y controlar la actividad biológica de las células (26).

Fármaco	Mecanismo de acción
Alemtuzumab	Anti-CD52
Dimetilfumarato	Inhibidor de la vía del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2.
Fingolimod	Inhibidor de esfingosina-1-fosfato
Ocrelizamab	Anti-CD20
Ofatumumab	Anti-CD20
Siponimod	Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato

Tabla 2. Fármacos de primera y segunda línea usados para la EM.

1. Terapia modificadora de la enfermedad. Modifican el curso de la EM mediante la supresión o modulación del sistema inmune, hacen énfasis en las fases de recaídas reduciendo las mismas, así como reduciendo las lesiones en RMN, además de estabilizar, retrasar y en algunos casos mejorar la incapacidad. Los primeros fármacos aprobados fueron el interferón y el acetato de glatiramer (27). (Ver tabla 2).

Fármaco	Mecanismo de acción
Alemtuzumab	Anti-CD52
Dimetilfumarato	Inhibidor de la vía del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2.
Fingolimod	Inhibidor de esfingosina-1-fosfato
Ocrelizamub	Anti-CD20
Ofatumumab	Anti-CD20
Siponimod	Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato

Tabla 2. Fármacos de primera y segunda línea usados para la EM.

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra la molécula CD20 en la superficie de linfocitos B maduros, ha demostrado ser efectivo contra recaídas y en la progresión silenciosa de la enfermedad, además de tener beneficios en la interrupción del desarrollo de nuevas lesiones detectables por RMN. Similares a este existen también el Rituximab y el Ofatumumab (28). Natalizumab es un anticuerpo monoclonal encargado de inhibir la integrina $\alpha 4\beta 1$ presente en los linfocitos inhibiendo el paso de estos hacia el SNC. Es efectivo disminuyendo las recaídas y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, Fingolimod fue la primera terapia oral aprobada para EM, inhibidor de la esfingosina-1-fosfato, bloquea la salida de los linfocitos de los órganos linfoides secundarios, evitando su infiltración al SNC. Es un fármaco bien tolerado, sin embargo, puede producir algunos efectos adversos como bradicardia, bloqueos auriculoventriculares, elevación de enzimas hepáticas, etc. (26). Dimetilfumarato produce efectos antiinflamatorios y citoprotectores mediante la inhibición de la vía del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 y demás vías independientes, es un fármaco bien tolerado sin embargo se ha asociado con riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (26). INF- β es un interferón de clase uno que actúa como inmunomodulador disminuyendo la expresión de moléculas del complejo

mayor de histocompatibilidad en células presentadoras de antígenos, disminuyendo las citocinas proinflamatorias y aumentando las antiinflamatorias (28).

2. Manejo sintomático de la enfermedad. En la bibliografía se ha reportado que hasta 44.1% de los pacientes tienen varios síntomas iniciales, como las disestesias (47.4%), parestias que se pueden tratar con cannabinoides en aerosol, toxina botulínica y gabapentina (37.1%) y problemas visuales, como neuritis óptica (29%) y problemas de equilibrio a la marcha (24.6%) tratado con fampridina, sin embargo, en las formas recurrentes remitentes se encuentran disestesias (48.4%), parestias (35.8%) y neuritis óptica (30.7%) independientemente del curso de la enfermedad y para las formas primarias progresivas los síntomas predominantes son las parestias (64%), seguidas de problemas de equilibrio a la marcha (32.7%) (14). Para los pacientes que presenten trastornos del estado de ánimo se opta por fluoxetina, y para aquellos con dolor neuropático pregabalina, gabapentina y carbamazepina (14).

En caso de que se lleguen a presentar trastornos digestivos, se recomiendan medidas higiénico-dietéticas, mayor consumo de agua y en caso de estreñimiento de más de tres días, enemas evacuantes (de fosfato y citrato) y medidas mecánicas, como la irrigación transanal es una técnica eficaz para manejar problemas intestinales,

especialmente en personas con daño a la médula espinal, pero también se ha demostrado eficaz en pacientes con esclerosis múltiple. La neuromodulación sacra es una técnica que implica la estimulación eléctrica de las raíces nerviosas sacras (particularmente S2-S3) para mejorar el control neurológico de la vejiga y el intestino (14).

3. Brotes y recaídas: Las recaídas, los ataques o el empeoramiento de la EM se pueden controlar con corticoides, plasmaféresis o ambos, que pueden ayudar en la recuperación. Los corticoides, como la metilprednisolona intravenosa (Depo-Medrol, Medrol), son medicamentos que disminuyen la inflamación y que se han usado para ayudar a reducir los síntomas de las recaídas de la EM (29). El tratamiento se basa en la administración de 1 gramo de 6-metilprednisolona I.V. durante un periodo corto de unos cinco días seguido posteriormente de una pauta descendente oral que puede oscilar entre 15-30 días de prednisolona, a razón de 1 mg/kg/día. Existen algunos estudios contradictorios sobre el inicio del tratamiento por vía oral, al parecer porque se puede producir una exacerbación del brote (p.ej. en la neuritis óptica). Se calcula que aproximadamente un 40% de estos pacientes no responde adecuadamente a la corticoterapia, por lo que en casos de resistencia se pueden aplicar inmunoglobulinas IV. y plasmaféresis (30).

También está la terapia de intercambio de plasma (plasmaféresis), la cual es un procedimiento en el que se separa la parte líquida de la sangre (plasma) de las células sanguíneas. Luego, las células se mezclan con una solución de proteína (albúmina) y se vuelven a introducir en el cuerpo. Esto se hace para limpiar la parte líquida de la sangre, que puede contener proteínas circulantes, y puede ayudar en la recuperación de las recaídas de la EM. Los efectos secundarios posibles incluyen mareos, náusea y disminución de la presión arterial (30).

4. Descubrimientos recientes y tratamientos nuevos: El inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) es

un tratamiento nuevo bajo estudio para la EM recurrente remitente y para la EM secundaria progresiva. Actúa principalmente modulando los linfocitos B y las microglías, que son células inmunitarias del sistema nervioso central. El trasplante de células madre es un tratamiento que destruye el sistema inmunitario de una persona con EM y lo reemplaza con células madre sanas trasplantadas. Los investigadores siguen estudiando si este tratamiento puede disminuir la inflamación en las personas con EM y ayudar a “reiniciar” el sistema inmunitario. Los posibles efectos secundarios incluyen fiebre e infecciones (31).

Los investigadores están obteniendo más información sobre cómo actúan las terapias modificadoras de la enfermedad existentes para disminuir las recaídas y reducir las lesiones relacionadas con la EM en el cerebro. Los estudios adicionales determinarán si el tratamiento puede demorar la discapacidad causada por la enfermedad. Las investigaciones en curso son prometedoras, y los beneficios, los efectos secundarios y la seguridad a largo plazo de estos medicamentos nuevos solo se aclararán con más investigaciones (32).

Otras terapias en desarrollo

- Feige et al., encontró que la suplementación con vitamina D podría ser beneficioso para los pacientes con EM, sin embargo, diferentes estudios clínicos han investigado los posibles efectos y se mostró que los efectos son relativamente cortos. Es importante señalar que el tamaño de muestra de los estudios ha sido pequeño y, en algunos casos no cuentan con grupo control. Estos resultados son divergentes, y solo puede concluirse que podría funcionar para la corrección de la hipovitaminosis, a pesar de esto, la suplementación con vitamina D representa un área de oportunidad a futuras investigaciones (33)
- La aplicación de toxina botulínica, para tratar la espasticidad ya que causan paresia muscular local temporal, por lo tanto, se obtiene

un efecto analgésico con duración de 3 a 4 meses (34). Otra terapia es el uso de derivados del cannabis, como el nabiximols. Una investigación reciente encontró que la terapia con nabiximols, tuvo mejoría en cuanto a la reducción de la gravedad percibida de la espasticidad en comparación con placebo, de igual manera evaluaron la disminución del dolor neuropático, obteniendo poco resultados positivos y fiables. Los resultados de dicho medicamento por el contrario al tener una mayor cantidad de efectos placebos, provocaron que los pacientes dejaran el tratamiento con EM lo cual resultó perjudicial y controversial al considerar aplicarlo como un tratamiento coadyuvante, pues también se encontró que estos podrían desarrollar fármaco tolerancia (35).

- La estimulación transcutánea consiste en utilizar de manera superficial cierta frecuencia de amperes en la médula espinal, con ellos neuro estimular por medio de cargas la membrana de las neuronas, logrando así una disminución de la hipertonía muscular de las extremidades inferiores, se ha propuesto investigar si los efectos alcanzables podrían aumentarse si se utilizan frecuencia personalizadas, dado que este es un método terapéutico no invasivo y clínicamente accesible sin efectos secundarios se ha propuesto como un tratamiento de aplicación regular (36).
- Los procedimientos quirúrgicos no son comúnmente utilizados como opciones terapéuticas para la EM, Sin embargo, hay algunos

procedimientos que pueden considerarse en casos específicos y en situaciones excepcionales algunos pacientes con EM han optado por un procedimiento llamado angioplastia venosa percutánea o trombosis venosa craneal (TVC). La teoría detrás de este enfoque es que la TVC puede mejorar el flujo sanguíneo en el cerebro al dilatar las venas estrechas. Sin embargo, la eficacia de este procedimiento y su impacto en la EM son objeto de debate y controversia, y no está ampliamente aceptado como tratamiento estándar (37).

- La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es un procedimiento quirúrgico en el que se implantan electrodos en áreas específicas del cerebro y se aplican corrientes eléctricas para modular la actividad neuronal. Si bien la DBS se ha utilizado principalmente para trastornos del movimiento como el Parkinson, hay investigaciones en curso sobre su posible utilidad en el tratamiento de síntomas específicos de la EM, como el temblor (38).

Es importante tener en cuenta que estos procedimientos quirúrgicos no son opciones terapéuticas convencionales para la EM, y sus beneficios, riesgos y eficacia aún no están completamente establecidos. En general, en todos los tipos de EM el tratamiento de los síntomas consiste en la rehabilitación, llevada a cabo principalmente desde terapia ocupacional, fisioterapia y logopedia, pudiendo realizar también intervenciones dietéticas.

CONCLUSIÓN

La EM es una entidad neurodegenerativa que merma en diferentes aspectos la calidad de vida de los pacientes quienes la padecen, al ser una enfermedad de curso impredecible. Sin embargo, aunque no se conoce en su totalidad la patogénesis, las nuevas investigaciones brindan un conocimiento más extenso y con ello también

se abren las posibilidades de encontrar terapias enfocadas en nuevos blancos terapéuticos, estos fármacos prometen ser sumamente potenciales, efectivos y menos invasivos. De igual manera y aunque el estándar de oro sigue siendo la resonancia magnética, la posibilidad de usar biomarcadores como diagnósticos y predictores del

curso de la enfermedad, los convierten en una alternativa efectiva ya que permitirá obtener un diagnóstico en etapas tempranas de la EM que a su vez será sumamente benéfico para el paciente y se evitará someter al paciente a radiación tanto para el diagnóstico como para la progresión clínica.

Por último, es importante hacer hincapié en que el tratamiento de la EM es multidisciplina-

rio e incluye además del neurólogo, al psicólogo, oftalmólogo, fisioterapeuta, gastroenterólogo, sexólogos, urólogos uro-ginecólogos e incluso psiquiatras, todo esto con la finalidad de reducir los síntomas, logrando así no solo alargar la vida de los pacientes, sino garantizarles que durante su vida gocen de una buena calidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan abiertamente que no tienen ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de este artículo, así como que no

recibieron ninguna remuneración económica por la elaboración de este.

REFERENCIAS

1. Arteaga Noriega Aníbal, Cortés Álvarez Erica Andrea, Castro Álvarez John Fredy, Gutiérrez Vagas Johanna Andrea. Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. *Revista avft* [Internet]. 2020;39(2). Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-6612-1169>,
2. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Pérez Sempere Á. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*. 2019;69(01):32.
3. Rachel King, Peer Baneke, Nick Rijke, Ceri Angood Napier, Clare Walton, Anne Helme, et al. Federación Internacional de Esclerosis Múltiple. Atlas de EM. 2020;3.a edición.
4. La esclerosis múltiple afecta a más de 13 mil mexicanos [Internet]. [citado el 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://comunicacion.senado.gob.mx/index.php/informacion/boletines/44338-la-esclerosis-multiple-afecta-a-mas-de-13-mil-mexicanos.html>
5. De los enfermos de esclerosis múltiple sólo 40 por ciento con seguridad social: senadora Hilda Flores [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://comunicacion.senado.gob.mx/index.php/informacion/boletines/21091-2015-05-29-23-44-22.html>
6. Día Mundial de la Esclerosis Múltiple | 30 de mayo | Instituto de Salud para el Bienestar | Gobierno | gob.mx [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-esclerosis-multiple-30-de-mayo?idiom=es>
7. Esclerosis múltiple, primera causa de discapacidad de origen neurológico [Internet]. [citado el 18 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2022_438.html
8. Fredy Cuevas-García C, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA, Cuevas-García CF. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gaceta Médica de México* [Internet]. 2018 [citado el 20 de mayo de 2024];154:588–97. Disponible en: www.gacetamedicademexico.com
9. Flores-Alvarado Luis Javier, Gabriel-Ortiz Genaro, Pacheco-Moisés Fermín, Bitzer-Quinter Oscar K. Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: am-

- biente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. Invest clín [Internet]. 2018 [citado el 22 de mayo de 2024];56(6):201–14. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000200009
10. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* el 1 de junio de 2021;20(6):470–83.
 11. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* el 1 de noviembre de 2015;78(5):710–21.
 12. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015 15:9 [Internet]. el 7 de agosto de 2015 [citado el 11 de marzo de 2024];15(9):545–58. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri3871>
 13. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solarì A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1 [Internet]. el 8 de noviembre de 2018 [citado el 11 de marzo de 2024];4(1):1–27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0041-4>
 14. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG, et al. Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients. *Medicina Interna de Mexico.* 2019;35(5):732–71.
 15. Torre-Fuentes L, Moreno-Jiménez L, Pytel V, Matías-Guiu JA, Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu J. Modelos experimentales de desmielinización-remielinización. *Neurología* [Internet]. 2020;35(1):32–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.002>
 16. Esclerosis múltiple, la enfermedad de las mil caras | Instituto Mexicano del Seguro Social | Gobierno | gob.mx [Internet]. [citado el 12 de marzo de 2024]. Disponible en: www.gob.mx/imss/articulos/esclerosis-multiple-la-enfermedad-de-las-mil-caras?idiom=es
 17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* el 1 de febrero de 2018;17(2):162–73.
 18. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* el 1 de julio de 2020;20(4):380–3.
 19. Nogales-gaete J, Aracena R, Cepeda-Zumaeta S, Eloiza C, Agurto P, Siaz V, et al. Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile. Descripción clínica de 314 pacientes. *Rev Med Chile.* 2014;142:559–66.
 20. Clara S, Mesa CH, Arnaldo U”, Castro M, Villa “, Cuba C, et al. Esclerosis múltiple remitente-recurrente en el contexto de la salud pública de Villa Clara. *EDUMECENTRO* [Internet]. 2022;14. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0003-4705-4519YunierBroche-Pérez3https://orcid.org/0000-0002-3450-7374>
 21. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* el 1 de enero de 2019;92(1):26–33.
 22. Michael J Olek, DOJonathan Howard. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. *UpToDate* [Internet]. 2024 [citado el 22 de mayo de 2024]; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-course-and-prognosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=multiple%20sclerosis%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 23. Tigchelaar S, Streijger F, Sinha S, Flibotte S, Manouchehri N, So K, et al. Serum MicroRNAs Reflect Injury Severity in a Large

- Animal Model of Thoracic Spinal Cord Injury. *Sci Rep* [Internet]. mayo de 2017;7(1):1376. Disponible en: www.nature.com/scientificreports
24. Farrokhi V, Nemati R, Nichols FC, Yao X, Anstadt E, Fujiwara M, et al. Bacterial lipopeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis. *Clin Transl Immunology* [Internet]. el 15 de noviembre de 2023;2(11). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/cti.2013.11>
25. Stilund M, Gjelstrup MC, Petersen T, Møller HJ, Rasmussen PV, Christensen T. Biomarkers of Inflammation and Axonal Degeneration/Damage in Patients with Newly Diagnosed Multiple Sclerosis: Contributions of the Soluble CD163 CSF/Serum Ratio to a Biomarker Panel. *PLoS One* [Internet]. el 10 de abril de 2015 [citado el 11 de marzo de 2024];10(4). Disponible en: [/pmc/articles/PMC4393241/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24393241/)
26. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med* [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 11 de marzo de 2024];133(12):1380. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7704606/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37704606/)
27. Plascencia-Álvarez NI. Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple. Vol. 51, *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*. Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría; 2023. p. 62–5.
28. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol* [Internet]. el 1 de marzo de 2022 [citado el 11 de marzo de 2024];269(3):1316–34. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10744-x>
29. Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, et al. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. el 1 de julio de 2020;26(8):924–35.
30. Luiz A, De Queiroz G, Ribeiro H, Neto S, Kobayashi TT, Cesar SM, et al. Plasma exchange in inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system: reasonable use in the clinical [Internet]. 2023 [citado el 25 de marzo de 2024];81:296–307. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
31. Zolfaghari Baghbadorani P, Rayati Damavandi A, Moradi S, Ahmadi M, Bemani P, Aria H, et al. Current advances in stem cell therapy in the treatment of multiple sclerosis. *Rev Neurosci* [Internet]. el 1 de agosto de 2023 [citado el 25 de marzo de 2024];34(6):613–33. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2022-0102/html>
32. Hosny HS, Shehata HS, Ahmed S, Ramadan I, Abdo SS, Fouad AM. Predictors of severity and outcome of multiple sclerosis relapses. *BMC Neurol*. el 1 de diciembre de 2023;23(1) Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver>
33. Feige J, Moser T, Bieler L, Schwenker K, Hauer L, Sellner J. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. Disponible en: www.mdpi.com/journal/nutrients
34. Hui D, Argáez C. Onabotulinum Toxin A (Botox) for Spasticity Associated With Multiple Sclerosis [Internet]. Onabotulinum Toxin A (Botox) for Spasticity Associated With Multiple Sclerosis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 [citado el 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571918/>
35. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. el 5 de mayo de

2022 [citado el 11 de marzo de 2024];2022(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013444.pub2/full>

36. Hofstoetter US, Freundl B, Lackner P, Binder H. Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Enhances Walking Performance and Reduces Spasticity in Individuals with Multiple Sclerosis. *Brain Sciences* 2021, Vol 11, Page 472 [Internet]. el 8 de abril de 2021 [citado el 11 de marzo de 2024];11(4):472. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/4/472/htm>
37. Jagannath VA, Pucci E, Asokan G V., Robak EW. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in people with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. el 31 de mayo de 2019 [citado el 25 de marzo de 2024];2019(5). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009903.pub3/full>
38. Rapisarda A, Ioannoni E, Izzo A, D'ercolle M, Montano N. Is There a Place for Spinal Cord Stimulation in the Management of Patients with Multiple Sclerosis? A Systematic Review of the Literature. *Minim Invasive Surg* [Internet]. 2021;1–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/9969010>