

Esclerosis múltiple: aspectos generales y abordaje farmacológico

Multiple sclerosis: general features and pharmacologic approach

Nielsen Lagumersindez Denis^I; Maite Elisa Oviedo Gálvez^{II}; Gregorio Martínez Sánchez^{II}

^ILicenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Titular. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central, de etiología desconocida y evolución crónica. Existen diferentes hipótesis etiológicas que hablan de una estrecha interrelación entre factores genéticos predisponentes y factores ambientales disímiles, capaces de desencadenar la respuesta autoinmune a nivel del sistema nervioso central. La hipótesis de la patogénia autoinmune se basa en estudios en modelos experimentales y hallazgos en biopsias de pacientes afectados por la enfermedad. Datos acumulativos reportan que el estrés oxidativo desempeña una función fundamental en la patogénesis de la esclerosis múltiple. Las especies reactivas de oxígeno generadas por macrófagos han sido implicadas como mediadoras de la desmielinización y el daño axonal, tanto en la encefalomiелitis autoinmune experimental, como en la esclerosis múltiple propiamente. El diagnóstico de la enfermedad es difícil porque no existe una única prueba confirmatoria. El tratamiento de la esclerosis múltiple abarca el tratamiento de los relapsos agudos y los síntomas, así como la modificación de la enfermedad. Estos aspectos requieren un enfoque individualizado, basado en la evolución de esta afección y la tolerabilidad de los tratamientos. Además de la dieta, entre los tratamientos no farmacológicos para la esclerosis múltiple se recomienda la terapia física. Por otra parte, se han realizado varios ensayos clínicos en los que se han empleado extractos naturales, suplementos nutricionales y otros agentes con

resultados alentadores. La farmacología ha dotado a los neurólogos de un amplio arsenal de fármacos de probada eficacia; sin embargo, los resultados de los laboratorios de investigación en los últimos años hacen muy probable que las posibilidades terapéuticas aumenten considerablemente en el futuro.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune, desmielinización.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune, inflammatory and desmyelination disease of central nervous system (CNS) of unknown etiology and critical evolution. There are different etiological hypotheses talking of a close interrelation among predisposing genetic factors and dissimilar environmental factors, able to give raise to autoimmune response at central nervous system level. Hypothesis of autoimmune pathogeny is based on study of experimental models, and findings in biopsies of affected patients by disease. Accumulative data report that the oxidative stress plays a main role in pathogenesis of multiple sclerosis. Oxygen reactive species generated by macrophages has been involved as mediators of demyelination and of axon damage, in experimental autoimmune encephalomyelitis and strictly in multiple sclerosis. Disease diagnosis is difficult because of there is not a confirmatory unique test. Management of it covers the treatment of acute relapses, disease modification, and symptoms management. These features require an individualized approach, base on evolution of this affection, and tolerability of treatments. In addition to diet, among non-pharmacologic treatments for multiple sclerosis it is recommended physical therapy. Besides, some clinical assays have been performed in which we used natural extracts, nutrition supplements, and other agents with promising results. Pharmacology allowed neurologists with a broad array of proved effectiveness drugs; however, results of research laboratories in past years make probable that therapeutical possibilities increase notably in future.

Key words: Multiple sclerosis, autoimmune disease, demyelination.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) constituye una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central (SNC) que aqueja aproximadamente a 1,1 millones de personas en el mundo. La prevalencia en zonas de Norte América, Europa, Australia y Nueva Zelanda es de 50 casos/10⁵ hab., mientras que se considera una enfermedad rara en las zonas de Asia, India, África y Sur América. Las mujeres son más afectadas que los hombres en una proporción de (2-3:1).¹ La enfermedad se manifiesta fundamentalmente entre los 20-45 años de edad. Cuando los síntomas aparecen a una edad superior a los 50 años, esta se hace más crítica y la incidencia se iguala en uno y otro sexos. La etnia más frecuentemente afectada es la blanca. En general la mortalidad asociada a la EM resulta baja.^{2,3}

En esta revisión se hace una actualización de las características generales de la EM y de los factores que influyen en su aparición. De manera similar se abordan los tratamientos convencionales y alternativos para la enfermedad. Se realizó una búsqueda bibliográfica que abarcó los artículos publicados entre el año 2000-2007 en la base de datos MEDLINE bajo los siguientes descriptores: esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes, terapia farmacológica de la esclerosis múltiple y enfermedades autoinmunes. Atendiendo a la información recogida se realizó un análisis de esta y se extrajeron los elementos principales que se describen en este trabajo.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE. DEFINICIÓN

La EM constituye una enfermedad autoinmune inflamatoria desmielinizante del SNC, más frecuente en adultos jóvenes, de etiología desconocida y curso crónico. Se caracteriza anatómo-patológicamente por una destrucción de la sustancia blanca periaxonal, con relativa indemnidad del axón, en la que lo más llamativo es la pérdida de mielina (desmielinización). Clínicamente se distingue por ataques de disfunción del SNC en estadios tempranos, y por deterioro neurológico de empeoramiento progresivo en estadios tardíos.⁴⁻⁶

Las recaídas, también llamadas "brotos" o exacerbaciones, responden a un concepto clínico que identifica la aparición de síntomas de disfunción neurológica de duración superior a 24 h. También hace referencia al deterioro significativo de síntomas preexistentes, que se estabilizaron o permanecieron ausentes durante 30 d.⁴⁻⁶

En los estudios de la evolución de la enfermedad se ha demostrado que el 80-85 % de los pacientes, inician con recaídas, o sea, la forma clínica remitente-recurrente (RR). En esta forma la enfermedad permanece estable entre los brotes. En un 50-60% de los pacientes RR, a los 10-15 años del comienzo de la enfermedad, la disfunción neurológica progresa de forma gradual, lo que define la forma clínica secundariamente progresiva (SP) en la que pueden o no aparecer nuevas recaídas. La enfermedad sigue una evolución gradualmente progresiva en un 10-20 % de los pacientes desde el comienzo, lo que constituye la forma clínica primariamente progresiva (PP). En una pequeña proporción de los pacientes en los que la enfermedad es progresiva desde el inicio y pueden sobrevenir brotes, se le conoce como la forma clínica progresiva recurrente (PR).^{2,5}

ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La etiología de la enfermedad y los factores que determinan su evolución permanecen desconocidos. Se han discutido diferentes hipótesis etiológicas: se habla de una estrecha interrelación entre factores genéticos predisponentes y factores ambientales disímiles, capaces de desencadenar la respuesta autoinmune a nivel del SNC.⁵

La evidencia referida al efecto sustancial de determinados factores genéticos en la susceptibilidad de padecer EM es inequívoca. Se ha registrado una incidencia de la enfermedad 6 veces mayor entre gemelos monocigóticos que entre gemelos dicigóticos. Igualmente se ha reportado que el riesgo absoluto de padecer la enfermedad entre familiares de pacientes con EM es menos del 5 %, pero dicho riesgo es 20-40 veces mayor que en el resto de la población.⁷

Entre los factores ambientales que pudieran desencadenar la respuesta autoinmune se encuentran las infecciones, especialmente por virus. La lista de agentes

propuestos es larga. Incluye el virus del sarampión, el virus herpes humano tipo-6 (VHH-6), algunos retrovirus, el virus de Epstein Barr (EBV), entre otros.⁶⁻⁹ En el caso de los virus miembros de la familia de los herpes virus, por su evolución natural de fases de reactivación periódica y fases de inactividad, son candidatos interesantes en la patogénesis de la EM. No obstante, en la actualidad no se ha demostrado fehacientemente que algún virus específico sea responsable de la enfermedad.⁶

Existen varias teorías que intentan explicar esta asociación con las infecciones virales. La teoría de los superantígenos microbianos sostiene que ciertos péptidos microbianos (superantígenos), tendrían la capacidad única de estimular de forma fulminante a gran número de linfocitos, incluidos clones de linfocitos auto-reactivos; estos pasarían al SNC y desencadenarían la enfermedad. Otra de las teorías es la del mimetismo molecular donde se plantea que durante la evolución de la infección se produce la activación de linfocitos T CD4+ auto-reactivos y de linfocitos B, por vía de la determinación antigénica. La reactividad cruzada entre antígenos derivados del patógeno infeccioso y los auto-antígenos del SNC, sería la responsable de la reacción inflamatoria autoinmune.²

También se ha descrito la asociación de otros factores, por ejemplo: los hormonales, el estrés, el tabaquismo o la dieta con la aparición de la enfermedad.^{6,10-13} En la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que constituye el modelo experimental de la EM más usado, se ha demostrado que la administración de dosis elevadas de estrógenos, testosterona o de progesterona mejoran la sintomatología clínica y las lesiones. Durante el embarazo se encuentran elevados los niveles de corticoides, estradiol, testosterona y progesterona, además de otros cambios inmunológicos. En mujeres embarazadas con EM se ha observado que las manifestaciones clínicas y la actividad en la resonancia magnética (RM) son menores durante el embarazo, mientras que después del parto la enfermedad vuelve a su actividad previa. Los datos experimentales y clínicos sugieren que las hormonas sexuales podrían tener acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neurotróficas.²

Hipótesis de la fisiopatología autoinmune de la esclerosis múltiple

La hipótesis de la patogenia autoinmune se basa en estudios en modelos experimentales y los hallazgos en biopsias de pacientes afectados por EM. La lesión se produciría como consecuencia de los complejos acontecimientos tóxicos por la inflamación. Periféricamente, un antígeno, desconocido en la EM (podría ser un virus, un polisacárido bacteriano, un autoantígeno del SNC), sería captado y procesado por las células presentadoras de antígenos (CPA), que incluyen macrófagos, células dendríticas y microglía. Este antígeno es presentado en la superficie celular de las CPA, junto con el antígeno leucocitario humano de clase II (HLA II) y moléculas co-estimuladoras, al receptor de los linfocitos T *helper* (T_h) CD4+ autorreactivos, y a los linfocitos B. Con este proceso, se produce una activación, diferenciación y proliferación clonal de los T_h1 CD4+ autorreactivos y los B. Una vez activados, los linfocitos autorreactivos CD4+, B y CPA, y los productos inmunes solubles, acceden al SNC a través de la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). Este paso se debe a la presencia y actuación de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina, entre otros) y de quimiocinas en los linfocitos y en las células endoteliales, y a la proteólisis de la membrana basal de la pared de los vasos del SNC. La ruptura de la BHE se debe a la acción de enzimas proteolíticas, como las metaloproteinasas (MMP), producidas por las células inmunitarias activadas. Las CPA, tras reconocer al antígeno dentro del SNC, activan nuevamente a los linfocitos CD4+ autorreactivos, los cuales secretan citocinas proinflamatorias, como Interferón ganma (INF- γ), factor de necrosis tumoral alfa

(TNF- α) e IL-12; se activan además los linfocitos T citotóxicos (T_c) CD8+, secretores de perforina. Factores solubles tóxicos, como las citocinas procedentes de macrófagos, de células microgliales activadas y de los T_c CD8+, conjuntamente con productos resultantes del estrés oxidativo, óxido nítrico (NO), radicales libres, complemento activado, enzimas proteolíticas, MMP e inmunoglobulinas, producirían las lesiones tisulares propias de la EM.^{2,5,14-16}

ESTRÉS OXIDATIVO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El estrés oxidativo constituye un estado celular, en el cual se encuentra alterada la homeostasis de los mecanismos óxido-reducción intracelular, es decir, el balance entre pro-oxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce por una excesiva producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes endógenos. El daño celular está dado por la capacidad que tienen estas especies de oxidar componentes celulares, como lípidos, proteínas y ADN.¹⁷

Datos acumulativos reportan que el estrés oxidativo desempeñan una función fundamental en la patogénesis de la EM. Las ERO generadas por macrófagos han sido implicadas como mediadoras de la desmielinización y el daño axonal tanto en la EAE como en la EM propiamente.¹⁸ Igualmente, tanto en el modelo experimental como en suero de pacientes con EM se ha reportado una elevación en los indicadores de la peroxidación lipídica (POL).¹⁹ En adición, es importante señalar que los radicales libres pueden activar ciertos factores de transcripción, tales como el factor de transcripción nuclear *kappa*-B (NF- κ B) el cual regula la expresión de muchos genes involucrados en la EAE y en la EM. Estos genes son los que tienen que ver específicamente con la síntesis de TNF- α , óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), ICAM-1 y VCAM-1.^{20,21}

Existen numerosas evidencias de estudios realizados en sangre (plasma, eritrocitos y linfocitos) de pacientes con EM, donde se reportan niveles reducidos de ubiquinona y vitamina E (moléculas con actividad antioxidante), así como una reducida actividad en eritrocitos de la enzima glutatión peroxidasa.¹⁹ De igual forma se ha registrado una actividad anormal de catalasa en granulocitos y eritrocitos; así como incrementos en los niveles de POL y de glutatión oxidado y un aumento en las concentraciones de isoprostanos y malonildialdehído (MDA) como indicadores de daño a lípidos en líquido cefalorraquídeo, entre otros.^{17,22-26}

Durante el proceso inflamatorio que tiene lugar en la EM, la exposición de los macrófagos al IFN- γ y al TNF- α da lugar a la activación de la iNOS y subsecuentemente, a la producción en la vecindad y por largos períodos de altos niveles de radicales NO \cdot y anión superóxido (O₂ \cdot^-). Estas 2 moléculas interactúan a un ritmo tres veces más rápido que el ritmo al cual la superóxido-dismutasa (SOD) capta el O₂ \cdot^- , formándose peroxinitrito (ONOO \cdot) en grandes cantidades, un oxidante muy potente. La función del NO \cdot en la EM resulta compleja y es muy probable que sus derivados y particularmente el ONOO \cdot , sean definitivamente más tóxicos que el mismo NO.²⁷

Las ERO también pueden liberar aminoácidos excitadores, particularmente el glutamato. La activación del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) puede, a su vez, activar varios sistemas generadores de radicales libres y se ha demostrado también que el receptor AMPA/kainato es capaz de inducir POL por medio de la formación de radicales libres.^{27,28}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en esta enfermedad es muy difícil porque no existe una prueba única que pueda confirmar la EM. Todo este proceso de diagnóstico debe incluir el análisis de: síntomas, indicios y pruebas.

Síntomas: pueden variar mucho de una persona a otra. Dentro de estos se pueden encontrar astenia (fatiga), debilidad muscular, disfagia (problemas al tragar), disartria (problemas de habla), insuficiencia respiratoria, espasticidad (rigidez muscular), calambres, fasciculaciones musculares, disfunción sexual, problemas de visión (pérdida, doble visión, nistagmus), problemas cognoscitivos labilidad emocional y estreñimiento secundario a la inmovilidad.^{5,29}

Indicios: son señales de la enfermedad que se determinan mediante una serie de exámenes realizados por el médico. Estos pueden dar como resultado: análisis del movimiento ocular alterado, reacción anormal de las pupilas, sutiles cambios en el habla, alteración de los reflejos, problemas de coordinación, alteraciones sensoriales y muestras de espasticidad o de debilidad en los brazos o piernas.⁵

Pruebas: son las realizadas en el laboratorio que pueden ser el elemento decisivo del proceso de diagnóstico. Dentro de estas se encuentran:

- La resonancia magnética nuclear (RMN)
- Potenciales evocados (PEV)
- Análisis de fluido cerebroespinal y de sangre

En la RMN, la actividad de la enfermedad se mide por el número y volumen de lesiones que captan gadolinio (Gd^{+}), o por la aparición de nuevas lesiones en el tiempo de relajación transversal (T_2). La captación de Gd^{+} se produce por la ruptura de la BHE descrita en estos pacientes. El grado de captación de Gd^{+} depende de la dosis de este y de la extensión de la disfunción de la BHE. Esta prueba es considerada la más sensible.²

La RMN se ha utilizado en la EM para valorar la cantidad de N-acetil-aspartato (NAA) en el SNC; este se sintetiza en las mitocondrias y se ha relacionado con la actividad neuronal y axonal. El pico de NAA se ha encontrado reducido en estadios precoces de la enfermedad, tanto en las lesiones como en la sustancia blanca de aspecto normal; su grado de reducción se ha correlacionado con el grado de inflamación y con la evolución de la enfermedad.^{2,30}

En cuanto a las pruebas de PEV, son registros de potenciales eléctricos generados en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Estos pueden mostrar si ha habido una disminución en el flujo de mensajes en varias partes del cerebro. A menudo muestra la presencia de cicatrices a lo largo de las vías nerviosas que no pueden detectarse de otro modo.³¹

Para el estudio del fluido cerebroespinal, este se extrae por medio de una punción lumbar y se examina con el fin de detectar las concentraciones de ciertas proteínas del sistema inmunológico y la presencia de anticuerpos a través de las denominadas "bandas oligoclonales". Igualmente se determina la presencia o no de componentes de la mielina en este fluido como un indicador de daño.³²

Aunque no existe un análisis de sangre definitivo para la EM, estos pueden descartar de forma positiva otras causas de varios síntomas neurológicos, como la

enfermedad de Lyme, un grupo de afectaciones conocidas como "enfermedades colágeno-vasculares" y ciertos desórdenes hereditarios poco comunes.

TRATAMIENTO

Cada día aparece mayor evidencia científica que demuestra la influencia de los nutrientes sobre las enfermedades, especialmente las crónico-degenerativas. Por ejemplo, al medir las concentraciones de homocisteína (un aminoácido cuyo exceso es muy dañino) y vitamina B₁₂, en sangre y líquido cefalorraquídeo de pacientes con EM, se detectaron concentraciones superiores a las de sujetos sanos para la homocisteína, mientras que los niveles de vitamina B₁₂ estaban reducidos.³³

Uno de los pioneros en el tratamiento nutricional de la EM es el doctor *Roy Swank*, profesor de Neurología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Oregón (EE.UU.). Desde hace mucho tiempo, el doctor *Swank* comenzó a tratar pacientes exitosamente con una dieta baja en grasa. Las recomendaciones nutricionales para estos pacientes según su criterio son:

1. Una ingesta de grasa saturada de no más de 10 g/d.
2. Una ingesta diaria de 40 a 50 g de aceites poli-insaturados.
3. Al menos una cucharada diaria de aceite de hígado de bacalao.
4. Se permite la ingesta normal de proteínas.
5. Consumo de pescado, con una frecuencia de 3 o más veces por semana.

En la actualidad se plantea que probablemente los efectos benéficos de esta dieta sean resultado de una disminución de la agregación plaquetaria y de la respuesta autoinmune; así como de una normalización de las concentraciones de los ácidos grasos esenciales que se encuentran disminuidos por la enfermedad.³⁴ Atendiendo a los resultados anteriores, se recomienda una dieta que contenga ácidos grasos que disminuirían las citocinas circulantes, conjuntamente con el empleo de sustancias antioxidantes como: vitamina A, C y E, carotenos, selenio, ácido retinoico y zinc, que capturarían los radicales libres y tendrían un efecto inmunomodulador; así como suplementos de hierro y ácido ascórbico, que en teoría reducirían la desmielinización.^{2,35,36}

Tratamiento farmacológico de los pacientes con esclerosis múltiple

El tratamiento de la EM abarca el tratamiento de los relapsos agudos y los síntomas, así como la modificación de la enfermedad. Estos aspectos requieren un enfoque individualizado basado en la evolución de la enfermedad y la tolerabilidad de los tratamientos.³⁷ Para el tratamiento de los síntomas crónicos más frecuentes de los pacientes con EM se utilizan frecuentemente los medicamentos que se relacionan en el [cuadro 1](#).

Cuadro 1. Tratamiento farmacológico de los síntomas crónicos en los pacientes con EM

Síntomas	Medicamentos
Rigidez	Baclofen, diazepam, toxina botulínica
Fatiga	Amantadina, inhibidores de la recaptura de la serotonina (como la fluoxetina)
Dolor agudo relacionado con la EM	Carbamazepina y benzodiazepinas
Dolor crónico relacionado con la EM	Antidepresivos tricíclicos y fisioterapia
Disfunción de la vejiga	Bloqueadores α -adenérgicos
Disfunción sexual	Sildenafil, papaverina, prostaglandinas
Vértigo	Ondasetrón
Espasticidad	Baclofeno, tizanidín
Fasciculaciones musculares	Isoniazida y estimulación cerebral a través del implante de un electrodo que estimule el tálamo

Tratamiento de exacerbaciones agudas

Típicamente las exacerbaciones agudas tienden a aumentar en pocos días, y alcanzan un desarrollo máximo en menos de una semana, para luego resolverse lentamente. Pueden ser tratadas con glucocorticoides o con la hormona adrenocorticotrópica. En particular, el uso intravenoso de la metilprednisolona y la prednisona son efectivos además de que revierten los daños sufridos en la BHE.^{5,29,38}

Medicamentos modificadores de la enfermedad a largo plazo (inmunomoduladores)

Las terapias que modifican la enfermedad han brindado nuevas esperanzas al tratamiento de la EM. Desafortunadamente, todos los tratamientos actuales que modifican la enfermedad no son perfectos y el énfasis en la atención de la EM aún está dirigido al tratamiento de los síntomas y a la prevención de las complicaciones de la incapacidad.³⁷

El uso de fármacos inmunomoduladores es progresivamente menos efectivo a medida que la enfermedad progresa, porque los mecanismos patogénicos se modifican: al inicio predominan los procesos inflamatorios, mientras que en estadios avanzados hay una mayor contribución del proceso neurodegenerativo.³⁹ Dentro de este grupo de fármacos tenemos:

Interferones (INF): estos poseen propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas. Existen 3 tipos: IFN- α , IFN- β y IFN- γ ; el IFN- β es el más usado para el tratamiento de la EM, por su eficacia clínica. De este existen 2 variantes, el IFN- β -1a y el IFN- β -1b. Entre los productos comercializados de esta familia se encuentran el *Betaseron*[®] (IFN- β -1b), el *Avonex*[®] (IFN- β -1a vía i.m) y el *Rebif*[®] (IFN- β -1a vía s.c.), indicados con el propósito de retrasar la incapacidad física y reducir las recaídas.^{5,29,37,40-42} La experiencia clínica preliminar en Cuba del uso del IFN- α -2b recombinante (*Heberon R*[®]) evidencia una reducción del número de crisis de los grupos tratados con respecto al grupo placebo.⁴³

Acetato de glatiramer (Copaxone[®]): fue autorizado en 1996 para el tratamiento de las recaídas y las remisiones de la EM.³⁷ Se piensa que este fármaco provoca una modulación de la respuesta inmune, que lleva a una desviación de la producción de citocinas tipo Th₁ (como es el caso del IFN- γ) en respuesta a la PBM, hacia la producción de citocinas tipo Th₂. Otro de los mecanismos propuestos se basa en su estructura polimérica aleatoria, lo que le brinda la capacidad de unirse a un gran espectro de moléculas HLA que poseen conformaciones espaciales diferentes. Puede competir con varias proteínas por la unión a estas moléculas y modular la respuesta inmune. Debido a esta diversidad de unión no debe sorprender el hecho de que la acción del acetato de glatiramer sobre el sistema inmune sea de tipo no específica.^{40,44}

Mitoxantrona (Novantrone[®]) y azatriopina: son fármacos inmunosupresores. La *mitoxantrona* no se indica para la EM de progresión primaria. Este fármaco elimina la producción de linfocitos de la médula ósea, por tanto se reduce la cantidad de linfocitos T y B circulantes.^{5,40,44,45}

Natalizumab[®]: es un agente inmunosupresor, que inhibe selectivamente moléculas de adhesión y se une a la subunidad α -4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. Dicho fármaco también puede suprimir la actividad inflamatoria presente en el área dañada e inhibir el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados.⁴⁶

Inmunoglobulina G (vía i.v.): su efecto se debe fundamentalmente a sus propiedades inmunomoduladoras.⁵

Tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva

Estos tratamientos no son muy específicos de ahí que el beneficio es moderado

- Metotrexate: inhibe la dihidro-folato reductasa.^{40,47}
- Ciclofosfamida: es un agente alquilante, con propiedades citotóxicas e inmunosupresoras.⁴⁰
- Ciclosporina: inhibe varios pasos en la activación de las células T.⁴⁰

Tratamientos no farmacológicos y alternativos

Además de la dieta, entre los tratamientos no farmacológicos para la EM se recomienda la terapia física. Por otra parte, existe un grupo de estudios clínicos en los que se han empleado extractos naturales, suplementos nutricionales y otros agentes con diversos resultados ([cuadro 2](#)).

Cuadro 2. Agentes alternativos utilizados en la terapia de la EM

Agente	Dosis/pauta terapéutica	Número de pacientes/resultados
L-Carnitina ⁴⁸	1 g/2 veces al día	36/mayor tolerabilidad y efectividad que la amantadina en el alivio de la fatiga
Ácido docosahenoico ⁴⁹	0,9 g/d (suplemento de aceite de pescado ω-3)	16/reducción de los síntomas
Ácido eicosapentanoico ⁴⁹	0,9 g/d (suplemento de aceite de pescado ω-3)	16/reducción de los síntomas
Ácido linoleico ⁵⁰	17-20 g/d	191/ataque más cortos y menos graves
Vit. B12 ⁵¹	60 mg/d	6/mejora de los problemas visuales y auditivos, pero no de la función muscular
Padma 28 ⁵²	2 tab./3 veces al día	100/alivia los síntomas, aumenta fuerza muscular, reduce desórdenes de los esfínteres

Padma 28, mezcla de 20 extractos de plantas.

En conclusión, los nuevos conocimientos y los futuros progresos en el entendimiento de la fisiopatología de la EM, irán encaminados a controlar eficazmente la enfermedad para mejorar la calidad de vida de los pacientes. La farmacología ha dotado a los neurólogos de un amplio arsenal de fármacos de probada eficacia; sin embargo, los resultados de los laboratorios de investigación en los últimos años hacen muy probable que las posibilidades terapéuticas aumenten considerablemente en el futuro. Los avances y la mejor comprensión de los ciclos bioquímicos celulares, hacen pensar que este siglo será, por fin, el de la neurociencia, y que la neurología, sin perder su esencia cognitiva, empezará a considerarse una especialidad tan terapéutica como diagnóstica.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los profesores del Diplomado: Balance Antioxidante Pro-oxidante/Salud y Enfermedad, del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana por su contribución a nuestra formación y a sus orientaciones en la confección del presente trabajo. Agradecemos a la doctora *Giselle Penton Rol* del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (La Habana, Cuba) la revisión crítica del manuscrito y sus orientaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paz PE. Enfermedades del sistema nervioso. En: Roca DG. Fisiopatología. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 2002. p. 335-523.
2. De Andrés C. Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento. Rev Neurol. 2003; 36(11): 1058-64.
3. Hemmer B, Archelos J, Hartung H. New concepts in the immunopathogenesis of MS. Nat Rev Neurosci. 2002; 3: 291-301.

4. Kornek B, Storch MK, Weissert R. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol.* 2000;157:267-76.
5. Carretero JL, Bowakim DW, Acebes JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Rev Medifam.* 2001;11(9):516-29.
6. Alonso A, Olazábal EN, Martín AO. Infección por virus de Epstein-Barr y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2006;21:6-10.
7. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2000;343:938-52.
8. Ascherio A, Munger K, Nelson LM, Tanner CM, Van Den Eeden SK, McGuire VM. *Neuroepidemiology. From principles to practice.* New York: Oxford University Press; 2004 p.188-222.
9. Murray TJ. Searching for a cause of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis: the history of a disease.* New York: Demos; 2005. p. 229-18.
10. Mohr DC, Goodkin ME, Bacchetti P, Boudewyn AC, Huang L, Marriett P, et al. Psychological stress and subsequent appearance of new brain MRI lesion in MS. *Neurology.* 2000;55:55-61.
11. Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and multiple sclerosis risk among two large cohorts of women. *Neurology.* 2001;57:75-80.
12. Alonso A, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H, Hernán MA, Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005;62:1362-5.
13. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* 2005; 128:1461-5.
14. Lucchinetti C, Brück W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:259-69.
15. Rodríguez MC, Sánchez RS, de Andrés C, Rodríguez MM, Muñoz MA. Th1/Th2 cytokine balance and nitric oxide in cerebrospinal fluid and serum from patients with multiple sclerosis. *Eur Cytokine Netw.* 2002;13:110-14.
16. Espejo R. Función de las metalotioneínas en la patogenia de la encefalomiелitis autoinmune experimental y de la esclerosis múltiple. Implicaciones terapéuticas. [Tesis Doctoral]. Barcelona: 2005. Consultada: 18/02/2008. Disponible en: http://www.tdcat.cesca.es/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-0518106-130515/#documents
17. Koch M, Ramsaransing G. Oxidative stress in serum and peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253:483-7.

18. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol*. 2004; 251(3):261-8.
19. Koch M, Mostert J, Arutjunyan AV, Stepanov M, Teelken A, Heersema D and et al. Department of Plasma lipid peroxidation and progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007; 14(5):529-33.
20. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997; 336:1066-71.
21. Winyard PG, Blake DR. Antioxidants, redox-regulated transcription factors, and inflammation. *Adv Pharmacol*. 1997; 38:403-21.
22. Greco A, Minghetti L, Sette G, Fieschi C, Levi G. Cerebrospinal fluid isoprostane shows oxidative stress in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1999; 53:1876-9.
23. Karg E, Klivenyi P, Nemeth I, Bencsik K, Pinter S, Vecsei L. Nonenzymatic antioxidants of blood in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999; 246:533-9.
24. Martínez G, Giuliani A, Perez G, León O S. Oxidized proteins and their contribution to redox homeostasis. *Redox Rep*. 2005; 10(4):175-85.
25. Lutskii MA, Esaulenko IE. Oxidant stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurosci Behav Physiol*. 2007; 37(3):209-13.
26. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M T, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1):44-84.
27. Gonsette RE. Tratamiento precoz de la progresión en la esclerosis múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*. 2001; (8):17-20.
28. Geurts JJ, Kamphorst W, Van der Valk EM. Expression of metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis brain: upregulation in axon and reactive astrocytes. *Mult Scler*. 2002; 8 (1):1-2.
29. Hall V, Murillo N, Quesada M. Esclerosis múltiple y su tratamiento. Eficacia clínica del interferón B. Costa Rica: CIMED; 2001.
30. Rovira CA. Resonancia magnética en el diagnóstico y manejo de la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2000; 15:302-88.
31. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 54:1720-5.
32. Ruiz D, Solar LA. Esclerosis múltiple. Revisión Bibliográfica. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2006; 22(2):6-15.
33. Baig SM, Qureshi, G. Biogenic Amines: Homocysteine and Vitamin B-12 in Multiple Sclerosis. *Mult Soler*. 1995; 11(6):479-85.

34. Esparza ML, Sasak KH. Nutrition, latitude and Multiple Sclerosis: An ecological study. *Am J Epidemiology*. 1995; 142: 733-7.
35. Fernández O. Esclerosis múltiple y dieta pobre en grasas. *Neurología*. 1991; 6: 235-7.
36. Weinstock GB, Baier M, Feichter J, Gallagher E, Vekatraman J, Meksawan K and et al. A randomized study of low fat diets with ω -3 fatty acid supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2003; 60(Suppl. 1):A151.
37. Costello K, Harris CJ. An overview of multiple sclerosis: diagnosis and management strategies. *Adv Pract Nursing J*. 2006; 6(1):5-8.
38. Caon C, Zwartau HM, Din M, Tselis A, Lisak R, Khan O. Combination therapy with glatiramer acetate (GA) and intravenous methylprednisolone (IVMP) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients at high risk of secondary progression. *Mult Scler*. 2001; 7: 58.
39. Correale J. Esclerosis Múltiple. Antiguas observaciones, nuevas hipótesis, futuras perspectivas. *Medicina (Buenos Aires)*. 2005 Mar./Apr.; 65(2).
40. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likoski WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*. 2002; 58: 169-78.
41. Le Page E, Leray E, Debouverie M, Pelletier J, Malikova I, Clanet M, et al. Induction treatment with mitoxantrone in worsening relapsing remitting multiple sclerosis: a "rescue therapy" for sub-optimal responders to interferon beta? A pilot study. *Neurology*. 2003; 60(Suppl. 1):A149.
42. Salama HH, Kolar OJ, Zang YC, Zhang J. Effects of combination therapy of beta-interferon 1a and prednisone on serum immunologic markers in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003; 9: 28-31.
43. Cabrera JA, Santana CE, Echazabal SN, Díaz de la Fé A, Casanova M, Gómez L, et al. Grupo Cooperativo Nacional para el Ensayo Clínico Interferón alfa-2b recombinante en la esclerosis múltiple. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. *Rev Neurol*. 2000; 31: 482-93.
44. Steinman L, Zamvil SS. How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2006; 60: 12-21.
45. Kalanie H, Tabatabai SS. Combined immunoglobulin and azathioprine in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1998; 39: 178-81.
46. Natalizumab. 2006. [Monografía en Internet]. Consultada: 26/03/2008. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/www/natalizumab.htm>
47. Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg JM, Mills P, Webb A, Whartenby KA. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology*. 2002; 58: 314-7.

48. Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, Pasqualetti P, Marinelli F, Pisani A and et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2004; 218(1-2):103-8.

49. Nordvik I, Myhr KM, Nyland H. Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2000;102:143-9.

50. Bates D, Fawcett PR, Shaw DA, Weightman D. Polyunsaturated fatty acids in treatment of acute remitting multiple sclerosis. *Br Med J.* 1978;2:1390-1.

51. Kira J, Tobimatsu S, Goto I. Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Med.* 1994;33:82-6.

52. Korwin D, Nocon A, Stankowska A, Starkiewicz J, Samochowiec L. Experience of Padma 28 in Multiple Sclerosis. *Phytotherapy Res.* 1992;6:133-6.

Recibido: 12 de enero de 2009.

Aprobado: 17 de febrero de 2009.

Lic. *Nielsen Lagumersindez Denis*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. San Lázaro y L, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: nielsen@cieb.sld.cu