

Esclerosis múltiple: de la desmielinización a la neurodegeneración

DOI: 10.5377/alerta.v8i1.19198

Edgar Daniel Guzmán-Ríos^{1*}, Fanny Romero², René Hernández-González³,
Mónica Jaramillo⁴, Mireya Pérez⁵, Edwin Madera⁶, José Fernando Olvera-Castro⁷

1-7. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México.

*Correspondencia

✉ danygr161297@gmail.com

1.  0000-0001-9415-1923

2.  0009-0009-4317-0687

3.  0000-0002-6328-7833

4.  0000-0002-8892-2995

5.  0009-0003-0071-1072

6.  0009-0005-0551-5462

7.  0009-0004-8285-8437



ACCESO ABIERTO

Multiple sclerosis: from demyelination to neurodegeneration

Citación recomendada:

Guzmán-Ríos ED, Romero F, Hernández-González R, Jaramillo M, Pérez M, Madera E, Olvera-Castro JF. Esclerosis múltiple: de la desmielinización a la neurodegeneración. *Alerta*. 2025;8(1): 122-132. DOI: 10.5377/alerta.v8i1.19198

Editor:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

24 de mayo de 2024.

Aceptado:

12 de julio de 2024.

Publicado:

22 de enero de 2025.

Contribución de autoría:

Concepción del estudio: EDGR¹ y FR². Diseño del manuscrito: EDGR¹, EM⁶ y JFOC³. Búsqueda bibliográfica: EDGR¹, FR², RHG³, MJ⁴ y MP⁵. Manejo de datos o software: EDGR¹. Análisis de los datos: EDGR¹, JFOC³, MP⁵ y EM⁶. Redacción, revisión y edición: EDGR¹, JFOC³ y EM⁶. Recolección de datos: FR² y RHG³.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



© 2025 por los autores. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante, autoinmune y crónica del sistema nervioso central, caracterizada por la desmielinización y la posterior neurodegeneración secundaria al daño neuronal por pérdida axonal. Actualmente, sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida que afecta a más de 2 000 000 personas. Se asocia a diversos factores genéticos y ambientales que aumentan su susceptibilidad y ocurre principalmente en el grupo de edad de 20 a 40 años. Para la elaboración de este artículo, se efectuó una revisión de la bibliografía disponible en bases de datos como PubMed y SagePub. Se seleccionaron artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis en inglés y español, con el objetivo de realizar una reseña de la esclerosis múltiple, sus antecedentes, epidemiología, manifestaciones clínicas, clasificación, criterios diagnósticos y terapia disponible. Los avances en el tratamiento han logrado mejorar la calidad de vida al reducir la frecuencia y severidad de los brotes, pero la etiología de la enfermedad sigue siendo incierta y sus efectos neurodegenerativos de mal pronóstico.

Palabras clave

Esclerosis Múltiple, Enfermedades Del Sistema Nervioso, Autoinmunidad.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic autoimmune demyelinating inflammatory disease of the central nervous system, characterized by demyelination and subsequent neurodegeneration secondary to neuronal damage due to axonal loss. Currently, it is still a disease of unknown etiology that affects more than 2 000 000 people, it is associated with various genetic and environmental factors that increase susceptibility, and occurs mainly in the 20-40 age group. For the preparation of this article, a review of the literature available in databases such as PubMed and SagePub was carried out. Original articles, bibliographic reviews, systematic reviews, and meta-analyses in English and Spanish were selected in order to review multiple sclerosis, its background, epidemiology, clinical manifestations, classification, diagnostic criteria and available therapy. Advances in treatment have improved the quality of life by reducing the frequency and severity of flares. However, the etiology of the disease remains uncertain, and its neurodegenerative effects are poorly prognosed.

Keywords

Multiple Sclerosis, Nervous System Diseases, Autoimmunity.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune crónica del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la desmielinización y la posterior neurodegeneración secundaria al daño neuronal por pérdida axonalⁱ.

La etiología sigue siendo desconocida y se ha asociado a factores que aumentan la susceptibilidad. Su patogénesis está mediada principalmente por linfocitos T (LT) y linfocitos B (LB), que inician el ciclo de inflamación y desmielinización, seguido de remielinización parcial, neurodegeneración y gliosis en la sustancia blanca del SNCⁱⁱ.

El diagnóstico se basa en una evaluación clínica inicial apoyada por estudios de laboratorio y neuroimagen. Su terapia es multidisciplinaria. Los fármacos utilizados pueden dividirse en función de su objetivo en el curso de la enfermedad.ⁱⁱ La EM se presenta mayoritariamente entre los 20 y 40 años, y es más frecuente en mujeres^{iii,iv}.

Para esta revisión, se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed y SagePub. Se seleccionaron artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis en inglés y español, con el objetivo de describir la EM, presentar nuevas orientaciones sobre su patogénesis y establecer el contexto actual en términos de epidemiología, características clínicas, clasificación, criterios diagnósticos y opciones terapéuticas disponibles, que pueden ser relevantes para el futuro entendimiento de esta enfermedad.

Discusión

Antecedentes históricos y contexto actual

Las características clínicas de la EM fueron descritas por primera vez por Jean-Martin Charcot, quien distinguió entre el temblor de la parálisis agitada (más tarde denominada enfermedad de Parkinson) y el de la EM. Los tres indicadores más fiables de la EM (temblor intencional, nistagmo y habla escandida) pasaron a conocerse como la tríada de Charcotⁱ.

Paralelamente, han surgido nuevos tratamientos, incluyendo terapias modificadoras de la enfermedad que han demostrado eficacia en la reducción de recaídas y la progresión de la discapacidad. A pesar de estos avances, la EM continúa siendo una enfermedad sin cura, con un curso clínico impredecible que varía entre diferentes manifestaciones, lo que subraya la necesidad de seguir investigando para mejorar el manejo y la calidad de vida de los pacientes.

Etiología

El origen de la EM es multifactorial, se relaciona con factores genéticos y ambientales. Entre los que se encuentran vivir en latitudes alejadas del ecuador, deficiencia de vitamina D, exposición a rayos ultravioleta B, infección por herpes virus (Epstein-Barr, herpes simple y varicela-zoster), neumonía por micoplasma, obesidad, dieta y tabaquismo^{ii-iv}.

El riesgo de desarrollar EM en familiares está relacionado con la susceptibilidad de los rasgos genéticos. La proporción de riesgo genético en gemelos monocigóticos con 100 % de similitud genética es 25 %. En casos

de similitud del 50 %, como gemelos dicigóticos y familiares de primer grado, el riesgo disminuye al 2-5 %. Asimismo, en familiares de segundo grado, con un 25 % de similitud genética, el riesgo es del 1-2 %, mientras que en familiares de tercer grado, con un 12,5 % de similitud genética, es inferior al 1 %^v. En la región del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) del cromosoma 6, se ha identificado un grupo de genes asociados a un mayor riesgo de EM. Los principales genes implicados residen en el gen HLA-DRB1*15; sin embargo, actualmente, se han identificado más de 200 asociaciones genéticas independientes^{vi,vii}.

Microorganismos, como virus y bacterias, pueden tener antígenos estructuralmente homólogos con componentes de la mielina, como la proteína proteolipídica, la proteína básica de la mielina y/o la glicoproteína asociada a la mielina. Así que, cuando estos patógenos activan las células inmunitarias, podrían desarrollarse lesiones de mielina paralelas^{viii}.

Otras hipótesis postulan que la deficiencia de vitaminas, especialmente D y B12, constituye un factor de riesgo. Recientemente se ha demostrado que la obesidad puede estar relacionada con EM mediante tres teorías. La primera es la teoría inflamatoria, donde se postula que la hipertrofia implicada y posterior hiperplasia de adipocitos en la obesidad se caracteriza por inflamación de bajo grado, en la que se producen altos niveles de mediadores proinflamatorios. La segunda es la teoría hormonal, en la que el exceso de tejido adiposo se acompaña de secreción alterada de adipocinas^{ix}. La tercera se relaciona con la deficiencia de vitaminas; la obesidad también conduce a menor disponibilidad de vitamina D, lo cual se correlaciona con un estado proinflamatorio^x.

Otra posible etiología es la asociación entre cambios en el microbioma intestinal y alteraciones del SNC. La selectividad de la barrera hematoencefálica (BHE) está relacionada con una microbiota intestinal favorable que puede activar la microglía. En la EM, hay una abundancia de ciertas especies bacterianas como Archaea, al mismo tiempo que disminución o ausencia de otros tipos como los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Las asociaciones de ciertos perfiles de microbiota se han relacionado con mayor riesgo de recaídas^{xi}.

Los factores dietéticos y de estilo de vida pueden participar en síntomas de la EM modulando el estado inflamatorio^{xii}. Componentes como ácidos grasos, polifenoles y dietas altas en carbohidratos o grasas pueden desencadenar una serie de reacciones inflamatorias. La persistencia de esta dieta promueve el metabolismo de las células ha-

cia vías biosintéticas, incluyendo la producción de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, interleucinas, metaloproteinasas de matriz, prostaglandinas y leucotrienos, que contribuyen a la inflamación sistémica y estrés oxidativo^{xii}. Por el contrario, el ejercicio y las dietas bajas en calorías basadas en verduras, frutas, legumbres, pescado, prebióticos y probióticos actúan sobre receptores nucleares y enzimas que regulan al alza el metabolismo oxidativo y a la baja la síntesis de moléculas proinflamatorias^{xiii}.

Por último, numerosas pruebas sugieren que el tabaquismo, debido a la producción de óxido nítrico y monóxido de carbono podría desempeñar un papel importante en la etiología de la EM^{xiv-xvi}.

Fisiopatología

Esta enfermedad autoinmune está mediada principalmente por LT activados; sin embargo, pruebas recientes han demostrado contribución de LB a la patogénesis. La respuesta inmunológica se inicia por activación periférica de LT autorreactivos tras disminución de la autotolerancia a mielina o a diferentes antígenos del SNC.

El desencadenante puede ser un antígeno ambiental (virus), una reacción cruzada entre proteínas endógenas (proteína básica de la mielina) o una proteína exógena patógena (antígeno viral); por mimetismo molecular. Tras la activación de LT reactivos a mielina, estos atraviesan la BHE facilitando la expresión y regulación positiva de moléculas de adhesión, quimiocinas y metaloproteínas de matriz. Al entrar en SNC, los LT autorreactivos pueden ser reactivados por células presentadoras de antígeno, desencadenando una cascada inflamatoria por la liberación local de citocinas y quimiocinas, el reclutamiento de células inflamatorias adicionales como monocitos, LB y LT, y la activación persistente de macrófagos. Esto resulta en daño de la mielina y pérdida de oligodendrocitos ocasionada por la respuesta inflamatoria en contra de la mielina, así como pérdida axonal que puede producirse durante las primeras fases inflamatorias o cuando los mecanismos de reparación se agotan por la activación persistente de macrófagos y complemento y por efectos indirectos de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, el óxido nítrico y las metaloproteinasas de matriz^{vii}.

Las características patológicas de la EM son inflamación, desmielinización seguida de remielinización o neurodegeneración y gliosis, que se producen de forma focal o difusa en la sustancia blanca y gris del SNC.

Estas características están presentes en la mayoría de los subtipos de EM, aunque varían con el tiempo y entre individuos^{xvii}.

Epidemiología

La prevalencia de la EM es variable, es más alta en Norteamérica y Europa, con 140 y 108 casos por 100 000 habitantes, y la más baja en el África subsahariana y Asia oriental, con 2,1 y 2,2 por 100 000, respectivamente^{viii}. Se estima que la EM afecta a más de 2 000 000 de personas en todo el mundo, tiene una predilección femenina a razón de 3:1, se presenta con mayor frecuencia en personas de 20 a 40 años y es la causa no traumática más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes^{ix,xviii,ixx}. Su prevalencia varía según la geografía y la etnia, y aumenta con la latitud^{xx,xxi}.

Su incidencia parece haber aumentado en los últimos 100 años, principalmente en mujeres y poblaciones consideradas tradicionalmente de bajo riesgo, como hispanos, asiáticos y afroamericanos. A pesar de las dificultades en la vigilancia, la incidencia de EM es muy baja en africanos y poblaciones nativas de Latinoamérica y Oceanía^{xxii,xxiii}.

Los estudios sobre migración apoyan el hecho de que la EM puede ser el resultado del contacto con factores de riesgo ambientales en etapas tempranas de la vida (antes de los 15 años). Se ha demostrado que los pacientes adultos inmigrantes a Europa procedentes de países de bajo riesgo, tienen un riesgo bajo de desarrollar EM, mientras que los hijos de inmigrantes a Europa tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad^{xxiv}.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos clínicos son variables en función de la localización dañada, pudiendo afectar a vías sensitivas, motoras, visuales y tronco encefálicas. Las zonas de lesión más frecuentes son las periventriculares, el nervio óptico, el tronco encefálico, los pedúnculos cerebelosos y la médula espinal^{xxv}. Al inicio, la mayoría de los pacientes debutan con episodios remitentes recurrentes de síntomas y disfunción neurológica que duran más de 24 horas, definidos como reagudizaciones^{xxvi}.

Signos y síntomas en las fases iniciales

Síndrome clínicamente aislado

Considerado como el primer evento clínico desmielinizante compatible con EM.

Suele ocurrir en adultos jóvenes y afecta a los nervios ópticos, el tronco encefálico o la médula espinal (Figura 1). Aunque los pacientes suelen recuperarse del episodio de presentación, el curso de la EM tras un síndrome clínicamente aislado es variable. Después de 15-20 años, un tercio de los pacientes tienen un curso benigno con discapacidad mínima o nula y la mitad desarrollará EM secundaria progresiva con discapacidad creciente^{xxvii,xxviii}.

Neuritis óptica

Es la primera manifestación clínica en el 20 % de los pacientes con EM, se produce una pérdida unilateral progresiva de la visión en los primeros días. Puede haber dolor retroocular que empeora con los movimientos oculares, además de disminución de la agudeza visual y alteraciones en la percepción de los colores, especialmente el rojo. Estos síntomas pueden acompañarse de defecto pupilar aferente relativo y escotoma central^{ixxx}.

El disco óptico puede aparecer normal (neuritis retrobulbar) o inflamado de forma aguda, puede volverse pálido y atrófico, tiempo después del ataque. Tras un episodio de neuritis óptica unilateral, son frecuentes las recaídas ipsilaterales o contralaterales^{xxx}.

Mielitis aguda

Suele ser parcial y se manifiesta de manera subaguda. Las lesiones se caracterizan por ser pequeñas, suelen estar localizadas

en la periferia de la médula espinal y no se extienden más de dos segmentos vertebrales contiguos longitudinalmente. Además, estas lesiones son de localización cervical o dorsal en la mayoría de los casos^{xxxi}.

Los síntomas agudos parciales aparecen en horas o días, y consisten en alteraciones sensitivas y motoras que podrían asociarse a una afectación esfinteriana.

El daño medular a nivel cervical puede provocar el signo de *L'hermitte*, el cual es una breve sensación similar a la producida por una descarga eléctrica provocada por la flexión cervical^{xxxii}.

La aparición de una sensación de tensión en forma de banda alrededor del tórax o el abdomen (el cual es conocido como el «abrazo» de la EM), es un síntoma característico de la mielitis que puede sugerir la afectación de las columnas posteriores de la médula espinal^{ixxx}.

Síndromes del tronco encefálico

Los síndromes del tronco encefálico pueden manifestarse con síntomas como diplopía, oscilopsia, pérdida de sensibilidad facial, vértigo y disartria. Entre los signos característicos se encuentran la parálisis aislada del sexto par craneal, nistagmo inducido por la mirada o la oftalmoplejía internuclear. La oftalmoplejía internuclear bilateral se considera un signo clínico patognomónico de EM^{ixxx}.

Signos y síntomas en las fases establecidas de la enfermedad.



Figura 1. Lesiones desmielinizantes en imágenes T2 de Resonancia Magnética. 1. Nervio óptico. 2. Tronco encefálico. 3. Médula espinal.

Fuentes: 1. Caso cortesía de Nicole Tamara Nudelman, Radiopaedia.org, rID: 160621; 2.Caso cortesía de Andrew Dixon, Radiopaedia.org, rID: 38552; 3.Caso cortesía de Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 2635

Espasticidad

La prevalencia acumulada en pacientes con EM es de aproximadamente 47,5 %^{xxxiii}. Los síntomas más comunes asociados a la espasticidad de la EM son la rigidez muscular, los espasmos y las restricciones de la movilidad, que pueden incluir fatiga, dolor y disfunción vesical^{xxxi}.

Trastornos sensoriales

Los síntomas como el entumecimiento y las parestesias son frecuentes en la mayoría de los pacientes durante el curso de la EM. Estos síntomas pueden sugerir una lesión desmielinizante aguda cuando su duración persiste durante horas o días. El dolor es un síntoma presente en hasta el 54 % de los pacientes con EM establecida o diagnosticada recientemente (en los últimos 12 meses). El dolor en la EM puede ser tanto nociceptivo como neuropático. El dolor neuropático puede ser central o periférico y puede estar causado por lesiones cerebrales o de la médula espinal^{xxxiv}.

Subtipos de EM

Esclerosis múltiple recurrente-remitente

Es el curso clínico más común de la enfermedad, presentándose en aproximadamente el 85 % de los casos. Se caracteriza por una alternancia de periodos de disfunción neurológica, conocidos como recaídas, seguidas de una recuperación parcial o

completa, y periodos de relativa estabilidad clínica sin nuevos síntomas neurológicos, denominados remisiones^{ix,xxx,xxxi,xxxv}. La frecuencia de las recaídas difiere en cada caso, pero no suele superar 1,5 recaídas al año.

Durante la recaída pueden presentarse diversos síntomas neurológicos, como debilidad, alteración en la sensibilidad, alteración del equilibrio, alteración en la agudeza visual y de la percepción de colores, o visión doble, que duran al menos 24 horas en ausencia de infección o alteración metabólica^{xxxvi}. Este fenotipo de la enfermedad debe cumplir un criterio diagnóstico de diseminación en tiempo y espacio, es decir, la presencia de múltiples eventos clínicamente distintos que afectan diferentes partes del SNC separadas por al menos un mes^{xxxvii}. (Figura 2)

Esclerosis múltiple primaria progresiva

Entre el 10 y 20 % de los pacientes con EM presentan este fenotipo, caracterizado por una progresión constante de los síntomas neurológicos sin remisiones evidentes desde su inicio^{xxxix}.

La progresión no es uniforme a lo largo del curso y es posible que se produzcan recaídas superpuestas, así como periodos de relativa estabilidad. La aparente ausencia de una fase de recaída-remisión en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva podría atribuirse posiblemente a lesiones individuales que se localizan en regiones clínicamente silentes, que se agregan para acabar induciendo discapacidad^{xxxvi,xxxviii}. (Figura 2)

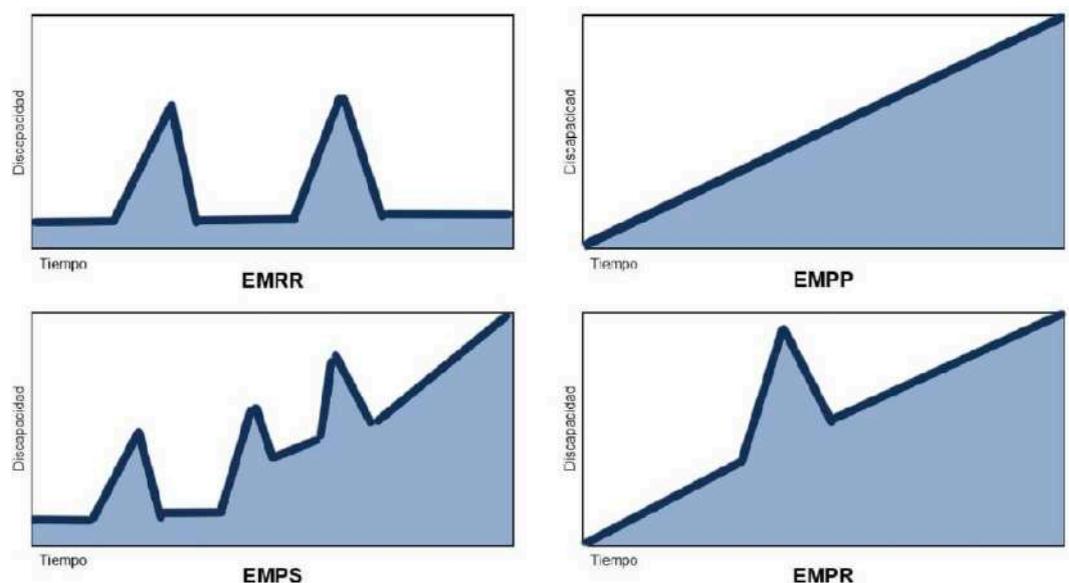


Figura 2. Subtipos de esclerosis múltiple^{xxix,xxxj}. EMRR Esclerosis múltiple recurrente-remitente, EMPP Esclerosis múltiple primaria progresiva, EMPS Esclerosis múltiple progresiva secundaria, Esclerosis múltiple progresiva-recurrente.

Tabla 1. Definición de los Criterios de McDonald para el diagnóstico de EM^{xlii,xviii,xliv}.

Criterio	Descripción
DIS	Evidencia de al menos dos lesiones en regiones características del SNC: periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial o médula espinal.
DIT	Lesiones en diferentes momentos en el tiempo, identificadas por RMI o nuevas lesiones en RMI de seguimiento. Alternativamente, la presencia de BOC únicas en líquido cefalorraquídeo.
Exclusión de otros diagnósticos	No se debe explicar mejor por otras enfermedades.
CIS	Primera manifestación clínica que sugiere inflamación y desmielinización del SNC, que puede o no evolucionar a EM.
Hallazgos de RMI compatibles	Lesiones típicas en las regiones características del SNC. Realce con gadolinio para determinar actividad reciente.
BOC en LCR	Presencia de BOC únicas en el líquido cefalorraquídeo, indicando inflamación inmunitaria del SNC.

BOC: bandas oligoclonales, CIS: Síndrome clínico aislado, DIS: diseminación en espacio, DIT: diseminación en tiempo, EM: Esclerosis múltiple, LCR: líquido cefalorraquídeo, RMI: imagen de resonancia magnética, SNC: sistema nervioso central.

Esclerosis múltiple progresiva secundaria

Este subtipo inicia como EM recurrente remitente y, tras 10 a 15 años de enfermedad un 50 % de pacientes no tratados presentan un deterioro clínico progresivo^{xxxix}. De los factores predictivos de conversión a la forma secundaria progresiva, la edad de inicio es el más importante (a mayor edad, menor tiempo de progresión). El sexo femenino se ha asociado a un mayor tiempo de progresión. Con respecto a los síntomas iniciales, varios estudios han informado de que los síntomas visuales o sensoriales, y ocasionalmente los síntomas relacionados con el tronco encefálico, se asocian con un mayor tiempo hasta la progresión secundaria, mientras que los síntomas relacionados con la médula espinal se asocian con un menor tiempo hasta la progresión^{xl}. (Figura 2)

Esclerosis múltiple progresiva-recurrente

Se consideraba un subtipo de la EM primaria progresiva que podía presentar recaídas poco frecuentes superpuestas a una progresión lenta. En 2013, la *National Multiple Sclerosis Society* eliminó la clasificación clínica de esclerosis múltiple progresiva-recurrente. Las personas previamente diagnosticadas se reclasificaron como EM primaria progresiva activas, en la presencia de las recaídas o nue-

vas lesiones en las imágenes por resonancia magnética (IRM), o no activas^{xxxv,xxxvi}. (Figura 2)

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, los hallazgos de neuroimagen, el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los estudios de potenciales evocados^{xli}. Actualmente, los criterios de McDonald son el estándar diagnóstico. Estos combinan datos clínicos, IRM, y análisis del LCR para establecer un diagnóstico con mayor precisión. Los criterios han sido revisados en varias ocasiones desde su introducción en 2001, con la actualización más reciente en 2017 por la *International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis*^{xlii,xliii}.

Estos criterios proponen que, para el diagnóstico, es necesario demostrar dos principios fundamentales: la diseminación en el espacio (DIS) y en tiempo (DIT), descartando cualquier otra causa diagnóstica más probable.

La DIS se refiere a la evidencia de que las lesiones desmielinizantes están presentes en diferentes áreas al detectar lesiones por IRM en al menos dos de las cuatro regiones clásicas: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y medular. La DIT, por su parte, se establece al demostrar que las lesiones ocurrieron en distintos momentos, lo cual puede evidenciarse por la presencia simultánea de lesiones que captan gadolinio y otras

que no, o por la aparición de nuevas lesiones en estudios de seguimiento por IRM^{xliii,xliv}.

Si se cumplen los criterios postulados (Tabla 1) y no hay una explicación mejor de la presentación clínica, el diagnóstico es EM. Sin embargo, si se sospecha la enfermedad, pero no se cumplen totalmente los criterios, se clasifica como posible EM. Y si durante la evaluación se plantea otro diagnóstico que explique mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es EM^{xliii}.

Evaluación de la EM: Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS)

Con el fin de evaluar objetivamente el estado de discapacidad física y cognitiva de los pacientes, se han diseñado pruebas que representan el impacto del curso clínico de la enfermedad.

En 1954, Kurtzke desarrolló la primera escala para evaluar la discapacidad física en pacientes con EM, denominada Escala de Estado de Discapacidad, compuesta por ocho sistemas funcionales, que incluyen piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, vejiga-intestino, visual, cerebral o mental, y otros. Cada sistema funcional tiene una ponderación que oscila entre «0» (ha-



Figura 3. Imagen de resonancia magnética en T2 con alta carga de lesiones infratentoriales (en médula espinal). Caso cortesía de Sandeep Bhuta, Radiopaedia.org, rID: 5483

llazgos normales en el examen neurológico) y «5» (hallazgos claros de lesión neurológica); posteriormente, la puntuación máxima se sustituyó por «6».

En la actualidad, la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad se basa en los resultados de la entrevista clínica y la exploración neurológica. Consta de 20 pasos, inicia en «0» (estado neurológico normal) e incrementa según el deterioro neurológico hasta «10» (muerte por EM)^{xlv}.

Pronóstico

No existen factores pronósticos establecidos para la EM; sin embargo, se han asociado variables de riesgo para la gravedad de la enfermedad. Entre ellos se encuentran algunos componentes demográficos, como ser hombre, tener más de 40 años, ser de origen africano o latinoamericano.

Los factores clínicos incluyen la severidad de la recaída, definida como: el aumento de un punto o más en la puntuación Escala Ampliada del Estado de Discapacidad, un incremento de dos puntos o más en un área del sistema funcional, o el incremento de un punto o más en dos áreas del sistema funcional; el uso de esteroides; la hospitalización; ataque multifocal con recuperación parcial e incompleta; y los efectos motores, cerebelosos, esfinterianos y cognitivos del ataque. Además, la frecuencia de recaídas en 2-5 años, los intervalos cortos entre ataques, y curso de la enfermedad con discapacidad rápidamente progresiva.

En el diagnóstico por imagen, inicio con: alta carga de lesiones T2, más lesiones en realce con gadolinio, lesiones T1, lesiones infratentoriales (Figura 3). En el seguimiento: nuevas lesiones T2, una o más lesiones en realce con gadolinio^{xlvi}.

Terapéutica utilizada en el tratamiento de la EM

El tratamiento eficaz de la EM requiere un enfoque multidisciplinario para controlar los ataques agudos, manejar el empeoramiento progresivo y tratar los síntomas asociados^{xlvii}. Los fármacos utilizados pueden dividirse en función de su objetivo en el curso de la enfermedad, y los tratamientos para la EM pueden clasificarse en tres categorías: tratamiento de las recaídas agudas, tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y tratamientos sintomáticos (Tabla 2).

Las exacerbaciones agudas son episodios de alteraciones neurológicas focales que duran al menos 24 horas, precedidos de periodos de estabilidad clínica de al menos 30 días^{xxvi}.

Tabla 2. Tratamientos disponibles para Esclerosis Múltiple y sus objetivos^{47,48,49,50}.

Objetivo	Tratamiento	Descripción
1. Modificar el curso de la enfermedad	Fármacos modificadores de la enfermedad (FME)	Reducen la frecuencia de recaídas y ralentizan la progresión.
	- Interferones beta (IFN-β)	Moduladores inmunitarios que disminuyen la inflamación.
	- Acetato de glatiramer	Mimetiza la mielina, promoviendo tolerancia inmunológica.
	- Natalizumab	Anticuerpo monoclonal que bloquea la migración de linfocitos al SNC.
	- Ocrelizumab	Anticuerpo monoclonal que depleta células B CD20+, indicado en formas recurrentes y primarias progresivas.
	- Fingolimod	Modulador de receptores de esfingosina-1-fosfato, retiene linfocitos en los ganglios linfáticos.
	- Teriflunomida	Inhibe la proliferación de linfocitos activados.
	- Dimetilfumarato	Reduce la inflamación y el estrés oxidativo en el SNC.
	- Siponimod	Similar a fingolimod, específico para EM secundaria progresiva activa.
	- Cladribina	Induce linfopenia transitoria, disminuyendo la actividad autoinmune.
- Alemtuzumab	Depleta células T y B, reiniciando el sistema inmunitario.	
2. Manejo de brotes agudos	Corticosteroides	Controlan la inflamación durante los brotes.
	- Metilprednisolona intravenosa	Primera línea en brotes agudos graves.
	- Prednisona oral	Opción para brotes leves a moderados.
	Plasmaféresis	Utilizada en brotes severos resistentes a corticosteroides.
	Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)	Alternativa en casos refractarios.
3. Manejo de síntomas	Espasticidad	Baclofeno, tizanidina, diazepam, toxina botulínica.
	Dolor neuropático	Pregabalina, gabapentina, amitriptilina.
	Fatiga	Amantadina, modafinilo.
	Trastornos urinarios	Anticolinérgicos (oxibutinina), alfa-bloqueadores (tamsulosina).
	Depresión y ansiedad	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), terapia cognitivo-conductual.
	Disfunción cognitiva	Rehabilitación neuropsicológica.
	Alteraciones de la marcha	Dalfampridina (mejora la conducción nerviosa en axones desmielinizados).

Estas son el resultado de nuevas lesiones en la sustancia blanca; se ha demostrado mediante IRM la unión de gadolinio a lesiones de la sustancia blanca en pacientes con recaídas. El objetivo del tratamiento en pacientes con reagudizaciones de EM es disminuir la duración e intensidad de la disfunción neurológica. Para lograrlo, utilizan principalmente los corticoesteroides (metilprednisolona) y algunas técnicas alternativas como la plasmaféresis^{xlix}.

En cuanto al tratamiento a largo plazo, los TME como los interferones beta, acetato de glatiramer, modificadores de la esfingosina-1-fosfato y anticuerpos monoclonales como el natalizumab, modifican el curso de la EM debido a la supresión o modulación de diversos efectos de la función inmune, ejercen actividad antiinflamatoria principalmente en las fases de recaída.

Los TME reducen la tasa de recaídas y disminuyen la acumulación de lesiones observadas en la IRM. Además, estabilizan, retrasan y en algunos casos, mejoran modestamente la discapacidad a largo plazo. Sin embargo, estos no son curativos^{xl}.

Conclusión

La EM es una enfermedad compleja y multifactorial que afecta a la población mundial, con patrones geográficos, étnicos y demográficos distintivos. Presenta una mayor prevalencia en mujeres jóvenes de regiones alejadas del ecuador. Desde su descripción inicial, los avances en el conocimiento de su fisiopatología, diagnóstico y manejo, han logrado desarrollar terapias que mejoran la calidad de vida al reducir la frecuencia y severidad de los brotes. Sin embargo, la etiología de la enfermedad sigue siendo incierta, y sus efectos neurodegenerativos de mal pronóstico. El futuro del manejo de la EM se dirige hacia una medicina de precisión que integre datos genómicos, proteómicos y del microbioma, permitiendo un diagnóstico temprano y tratamientos personalizados. Las investigaciones sobre los loci genéticos asociados, como el HLA-DRB1*15, y su interacción con factores ambientales podrían revolucionar la comprensión de la enfermedad y la predicción del riesgo. Además, la modulación de la microbiota intestinal y los factores dietéticos ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas al influir en la regulación inmunológica, como el HLA-DRB1*15, y su interacción con factores ambientales podrían revolucionar la comprensión de la enfermedad y la predicción del riesgo. Además, la modulación de la microbiota intestinal y los factores dietéticos ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas al influir en la regulación inmunológica.

En el ámbito terapéutico, los avances en inmunomodulación, dirigidos específicamente a células T y B, junto con el uso de biomarcadores para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamientos, permitirán un manejo más efectivo. Además, las estrategias de regeneración y neuroprotección, como la remielinización mediante células madre y moduladores biológicos, presentan un potencial prometedor para abordar la neurodegeneración progresiva. Finalmente, la nanotecnología para la administración dirigida de medicamentos y la identificación de biomarcadores específicos podría transformar el tratamiento actual.

Agradecimientos

A Julio Sotelo y Graciela Ordoñez del departamento de neuroinmunología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, por su asesoría y revisión.

Financiamiento

Esta revisión se realizó con auto financiamiento de los autores.

Referencias bibliográficas

- i. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(6):289-289. DOI: [10.1177/014107680509800616](https://doi.org/10.1177/014107680509800616)
- ii. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26:27-40. DOI: [10.1111/ene.13819](https://doi.org/10.1111/ene.13819)
- iii. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2019;9(4):a028944. DOI: [10.1101/cshperspecta.a028944](https://doi.org/10.1101/cshperspecta.a028944)
- iv. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2008;63(3):303-311. DOI: [10.1002/ana.21316](https://doi.org/10.1002/ana.21316)
- v. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:193-209. DOI: [10.1016/B978-0-444-52001-2.00009-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00009-1)
- vi. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends in genetics*. 2017;33(12):960-970. DOI: [10.1016/j.tig.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004)
- vii. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Seminars in neurology*. 392 2018;38(2):212-225. DOI: [10.1055/s-0038-1649502](https://doi.org/10.1055/s-0038-1649502)

- viii. Liu R, Du S, Zhao L, *et al.* Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Frontiers in immunology*. 2022;13:996469. DOI: [10.3389/fimmu.2022.996469](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996469)
- ix. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis—A Multifaceted Association. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(12):2689. DOI: [10.3390/jcm10122689](https://doi.org/10.3390/jcm10122689)
- x. Keyhanian K, Saxena S, Gombolay G, Healy BC, Misra M, Chitnis T. Adipokines are associated with pediatric multiple sclerosis risk and course. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;36:101384. DOI: [10.1016/j.msard.2019.101384](https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101384)
- xi. Chu F, Shi M, Lang Y, *et al.* Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators of inflammation*. 2018;2018:8168717. DOI: [10.1155/2018/8168717](https://doi.org/10.1155/2018/8168717)
- xii. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, *et al.* The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. *Nutrients*. 2022;14(6):1150. DOI: [10.3390/nu14061150](https://doi.org/10.3390/nu14061150)
- xiii. Gold R, Montalban X, Haghikia A. Multiple sclerosis and nutrition: back to the future?. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2020;13:1756286420936165. DOI: [10.1177/1756286420936165](https://doi.org/10.1177/1756286420936165)
- xiv. Alkhawajah NM, Aljarallah S, Hussain-Alkhateeb L, Almohaini MO, Muayqil TA. Waterpipe Tobacco Smoking and Other Multiple Sclerosis Environmental Risk Factors. *Neuroepidemiology*. 2022;56(2):97-103. DOI: [10.1159/000521223](https://doi.org/10.1159/000521223)
- xv. Encinas JM, Manganas L, Enikolopov G. Nitric oxide and multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2005;5(3):232-238. DOI: [10.1007/s11910-005-0051-y](https://doi.org/10.1007/s11910-005-0051-y)
- xvi. Iova OM, Marin GE, Lazar I, *et al.* Nitric Oxide/Nitric Oxide Synthase System in the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders—An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):753. DOI: [10.3390/antiox12030753](https://doi.org/10.3390/antiox12030753)
- xvii. Haase S, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2021;14:17562864211007687. DOI: [10.1177/17562864211007687](https://doi.org/10.1177/17562864211007687)
- xviii. Lo J, Chan L, Flynn S. A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2021;102(1):115-131. DOI: [10.1016/j.apmr.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.04.001)
- xix. Olek MJ. Multiple Sclerosis. *Annals of internal medicine*. 2021;174(6):ITC81-ITC96. DOI: [10.7326/AITC202106150](https://doi.org/10.7326/AITC202106150)
- xx. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(10):1132-1141. DOI: [10.1136/jnnp.2011.240432](https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432)
- xxi. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):988-1005. DOI: [10.1212/CON.0000000000001136](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136)
- xxii. Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, *et al.* Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology*. 2022;18(12):723-734. DOI: [10.1038/s41582-022-00735-5](https://doi.org/10.1038/s41582-022-00735-5)
- xxiii. Ontaneda D, Amezcua L. Re-thinking race and geography in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2024;30(1):16-18. DOI: [10.1177/13524585231205969](https://doi.org/10.1177/13524585231205969)
- xxiv. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim's progress. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2904-2917. DOI: [10.1093/brain/awt220](https://doi.org/10.1093/brain/awt220)
- xxv. Pitt D, Lo CH, Gauthier SA, *et al.* Toward Precision Phenotyping of Multiple Sclerosis. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2022;9(6):e200025. DOI: [10.1212/NXI.00000000000020025](https://doi.org/10.1212/NXI.00000000000020025)
- xxvi. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009;12(4):264-272. DOI: [10.4103/0972-2327.58283](https://doi.org/10.4103/0972-2327.58283)
- xxvii. López-Gómez J, Sacristán Enciso B, Caro Miró MA, Querol Pascual MR. Clinically isolated syndrome: Diagnosis and risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *Neurologia*. 2023;38(9):663-670. DOI: [10.1016/j.nrleng.2021.01.010](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2021.01.010)
- xxviii. Lebrun-Fréney C, Rollot F, Mondot L, *et al.* Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA network open*. 2021;4(10):e2128271. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.28271](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28271)
- xxix. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clinical medicine*. 2020;20(4):380-383. DOI: [10.7861/clinmed.2020-0292](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0292)
- xxx. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, *et al.* Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet. Neurology*. 2022;21(12):1120-1134. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00200-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00200-9)
- xxxi. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handbook of clinical neurology*, 2014;122:269-290. DOI: [10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00011-X)
- xxxii. Beckmann Y, Özakbaş S, Bülbül NG, *et al.* Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Acta neurologica Belgica*. 2015;115(4):605-608. DOI: [10.1007/s13760-015-0466-4](https://doi.org/10.1007/s13760-015-0466-4)

- xxxiii. Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, *et al.* Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Multiple sclerosis*. 2019;25(12):1641-1652. DOI: [10.1177/1352458518799580](https://doi.org/10.1177/1352458518799580)
- xxxiv. Spirin NN, Kiselev DV, Karpova MS. Neiropaticheskie bolebye sindromy u patsientov s rasseyannym sklerozom [Neuropathic pain syndromes in patients with multiple sclerosis]. *Zh Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(7. Vyp. 2):22-30. DOI: [10.17116/jnevro202112107222](https://doi.org/10.17116/jnevro202112107222)
- xxxv. Broche-Pérez Y, Jiménez-Morales RM, Monasterio-Ramos LO, Vázquez-Gómez LA, Fernández-Fleites Z. Fear of Relapse Scale: Spanish version and psychometric characteristics in a sample of patients with Relapsing-Remitting multiple sclerosis. *Neurología*. DOI: [10.1016/j.nrleng.2022.06.003](https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2022.06.003)
- xxxvi. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779. DOI: [10.1001/jama.2020.26858](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858)
- xxxvii. Kantarci OH. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2019;25(3):636-654. DOI: [10.1212/CON.0000000000000737](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000737)
- xxxviii. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, *et al.* Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet. Neurology*. 2023;22(1):78-88. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00289-7)
- xxxix. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, *et al.* Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology*. 2021;97(8):378-388. DOI: [10.1212/WNL.00000000000012323](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012323)
- xl. Amezcua L. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):1083-1103. DOI: [10.1212/CON.0000000000001157](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001157)
- xli. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American journal of medicine*. 2020;133(12):1380-1390.e2. DOI: [10.1016/j.amjmed.2020.05.05](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.05)
- xl. Pérez CA, Cuascut FX, Hutton GJ. Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Update. *Neurologic clinics*. 2023;41(1):87-106. DOI: [10.1016/j.jncl.2022.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jncl.2022.05.004)
- xl. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302. DOI: [10.1002/ana.22366](https://doi.org/10.1002/ana.22366)
- xl. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(2):162-173. DOI: [10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- xl. Çınar BP, Yorgun YG. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro psikiyatri arsivi*. 2018;55(Suppl 1):S69-S75. DOI: [10.29399/npa.23343](https://doi.org/10.29399/npa.23343)
- xl. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;30:215-224. DOI: [10.1016/j.msard.2019.01.039](https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.039)
- xl. Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. *Continuum*. 2022;28(4):1025-1051. DOI: [10.1212/CON.0000000000001170](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001170)
- xl. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021;325(8):765-779. DOI: [10.1001/jama.2020.26858](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858)
- xl. Talanki Manjunatha R, Habib S, Sangaraju SL, Yezpe D, Grandes XA. Multiple Sclerosis: Therapeutic Strategies on the Horizon. *Cureus*. 2022;14(5):e24895. DOI: [10.7759/cureus.24895](https://doi.org/10.7759/cureus.24895)
- l. Selmaj K, Cree BAC, Barnett M, Thompson A, Hartung HP. Multiple sclerosis: time for early treatment with high-efficacy drugs. *Journal of Neurology*. 2024;271(1):105-115. DOI: [10.1007/s00415-023-11969-8](https://doi.org/10.1007/s00415-023-11969-8)