

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad compleja en la cual participan varios procesos fisiopatológicos incluyendo inflamación, desmielinización, daño axonal y mecanismos de reparación. Estos procesos pueden selectivamente predominar en cada paciente, contribuyendo a la heterogeneidad en la expresión de la enfermedad, su pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Un biomarcador es una característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales o patológicos, o bien como un indicador de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Si un biomarcador proporciona información sobre el pronóstico clínico o la eficacia terapéutica se habla de un marcador "surrogado" indicando en este caso una fuerte correlación con una determinada característica clínica.

Los parámetros de resonancia magnética utilizados para medir la actividad de la enfermedad (como el realce de lesiones con gadolinio o los cambios en el volumen lesional comprobados en RM anuales) se correlacionan débilmente con la evolución clínica, esto hace aún más imprescindibles a los marcadores biológicos. Por otra parte son fundamentales para el desarrollo de nuevos tratamientos en esclerosis múltiple (tanto para una selección racional y diseño de terapias combinadas, así como para la eliminación temprana de sustancias que se revelan poco útiles).

Por estos motivos un gran número de trabajos han intentado correlacionar diversos marcadores biológicos (detectables en sangre, orina y LCR fundamentalmente) con la actividad de la enfermedad, sin embargo los resultados de los mismos han resultado a menudo conflictivos o incluso contradictorios, debiéndose por tanto interpretar con precaución.

Problemas metodológicos para la determinación de biomarcadores en la esclerosis múltiple:

- La patofisiología de la esclerosis múltiple es solo parcialmente conocida.
- Las concentraciones de estas sustancias en sangre y orina fluctúan significativamente.
- Es complicado tomar muestras secuenciales de líquido cefalorraquídeo (LCR) para su análisis.
- El incremento de determinados parámetros inmunológicos no es específico de la EM, e incluso puede verse con infecciones triviales coincidentes.
- Algunos marcadores pueden actuar de forma sinérgica o antagónica, diferentes moléculas pueden tener el mismo efecto, y una molécula puede sustituir a otra.
- Los métodos utilizados para recoger muestras y su posterior manejo y almacenamiento pueden afectar a las medidas en los distintos fluidos corporales.

Se han estudiado diversas sustancias como marcadores de inflamación, desmielinización, pérdida axonal y remielinización.

Marcadores de inflamación:

- Citocinas: En brotes agudos se ha visto un incremento de TNF alfa en líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, así como una disminución de interleucina 10 y TGF beta.
- Quimiocinas: En brotes agudos se encontró elevación de IP 10, RANTES, y MIG en LCR.
- Moléculas de adhesión: Se correlacionan con alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE). La actividad inflamatoria ya sea desde el punto de vista clínico (brote) o radiológico (realce de las lesiones tras administrar gadolinio) se ha correlacionado con aumento de s-ICAM-1 y E-Selectina en sangre. Por otra parte, el tratamiento crónico con interferón beta (que induce supresión de la actividad inflamatoria) se correlacionó con incremento de ICAM-1 en sangre.
- Metaloproteinasas de la matriz: También están relacionadas con alteración de la BHE. Se ha encontrado incrementos de MMP-9 en LCR y sangre asociado a captación de gadolinio, por el contrario estas sustancias aparecen disminuidas en pacientes tratados con corticoides o interferón

beta.

-Marcadores de activación celular: La frecuencia de expresión de moléculas co-estimuladoras, como B7-1 en células B, aumenta en fases activas de la esclerosis múltiple y disminuye tras tratamiento con interferón beta.

-Caspasa 1: En esclerosis múltiple activa se ha visto aumento de los niveles de m-RNA en células mononucleares en sangre, y se encontró que el nivel máximo aparecía en la semana precedente a un brote y en relación con lesiones que realcen con gadolinio.

Marcadores de desmielinización:

-Autoanticuerpos: la glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos (MOG) puede ser un marcador más específico de la actividad de la enfermedad que otros autoanticuerpos contra la mielina. Puede ser medida en sangre y LCR en pacientes con EM pero está también presente en controles sanos.

-Proteína básica de la mielina (MBP): Elevados niveles de material similar a la MBP en líquido cefalorraquídeo es un marcador no específico de daño en la mielina.

-Apoptosis: en varios trabajos se ha estudiado la expresión en oligodendrocitos de receptor FAS. En pacientes con esclerosis múltiple activa, se han encontrado niveles elevados.

Marcadores de pérdida axonal:

-Enolasa específica neuronal: Altas concentraciones de esta sustancia en orina son consideradas como marcador de destrucción neuronal aguda.

-Componentes del citoesqueleto neural: Los niveles de actina, tubulina, L-neurofilamentos y proteína Tau en LCR han sido correlacionados con discapacidad clínica. Se ha encontrado niveles más altos de L-neurofilamentos en LCR cuanto más próximo es el tiempo de su determinación respecto al brote. También se han visto niveles más elevados de proteína Tau en pacientes con EM remitente-recidivante respecto a pacientes con EM progresiva. Estos dos últimos resultados sugieren que el daño axonal no es independiente a los fenómenos inflamatorios.

-Óxido nítrico: Es un mediador de inflamación no específico que se encuentra envuelto en pérdida axonal, pero también en desmielinización y daño de la barrera hematoencefálica.

Marcadores de remielinización:

-Materiales similares a la MBP en orina además de cómo un indicador de desmielinización, su presencia se ha asociado a intentos de remielinización.

-Moléculas de adhesión: Su concentración en líquido cefalorraquídeo, aumenta progresivamente tras una exacerbación aguda, paralelamente a la mejoría de los síntomas.

-Factor de crecimiento y factor neurotrófico ciliar: Niveles elevados han sido encontrados también en la fase de recuperación tras un brote.

Por desgracia, hasta el momento los resultados previamente indicados han mostrado a menudo situaciones difíciles de explicar o incluso contradicciones.

En definitiva, un marcador biológico óptimo debe cumplir criterios como reproductibilidad, especificidad y sensibilidad. Su validación debe ser conseguida en distintos laboratorios y confirmada por diferentes estudios independientes. Debe ser simple, lo menos posible invasivo, barato y duradero en el tiempo.

Por el momento si bien no tenemos un marcador disponible que cumpla criterios para considerarse "surrogado" en esclerosis múltiple, sí parece claro que los futuros avances en biomarcadores van a jugar un papel muy importante en la investigación en EM así como en la práctica clínica.

MANEJO DE LA FATIGA RELACIONADA CON LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La fatiga es probablemente el más frecuente de los síntomas de la EM (es experimentada por el 75-95% de los pacientes, y aproximadamente el 50-60% describe la fatiga como uno de sus más problemáticos síntomas. La definición más actual para este síntoma es un decaimiento subjetivo de energía física o mental, que es percibido por el individuo o el cuidador como algo que interfiere con la realización de las actividades usuales y deseadas.

Recomendaciones:

La fatiga en la EM puede obedecer a diversos factores, por ello es importante en primer lugar identificar la causa o causas de la misma (otras patologías, efectos secundarios de algunas medicaciones, depresión, sueño no reparador, fatiga causada por la propia EM...).

Una vez se ha identificado la fuente de la fatiga, el tratamiento de la misma se debe basar en dos puntos indicados a continuación.

1. Manejo y eliminación de causas secundarias de fatiga:

-Tratamiento de problemas médicos coexistentes (incluyendo depresión), que puedan estar causándola.

-Ajuste de medicaciones que pueden producir exacerba fatiga y/o somnolencia. Algunos medicamentos habituales (incluyendo anticonvulsivantes, antihistamínicos, antihipertensivos, sedantes y ciertos antidepresivos pueden dar como efecto secundario fatiga o somnolencia.

-Manejo de cualquier condición o síntoma que interfiera con el sueño (apnea del sueño, espasmos en las piernas, depresión, disfunción vesical, espasticidad o dolor).

-Estrategias eficaces para reducir la fatiga (análisis sistemático del trabajo diario y actividades de ocio, dispositivos de ayuda, modificaciones en el entorno, ejercicio aeróbico regular, manejo del estrés...). Tales procedimientos suelen ser llevados por un enfermero o un especialista en rehabilitación.

2. Tratamiento de la fatiga primaria debida a la esclerosis múltiple, es decir, manejo farmacológico de la fatiga crónica que persiste una vez que otros factores han sido identificados y combatidos.

-Amantadina: Se trata de un agente antiviral que viene siendo usado desde la década de los 80. Aproximadamente un 30% de pacientes pueden experimentar una reducción ligera a moderada de la fatiga con su uso. Los efectos secundarios son por lo general ligeros.

-Modafinilo: Sustancia aprobada para el tratamiento de la narcolepsia que ha mostrado reducción de la fatiga reportada por el paciente con esclerosis múltiple.

-Metilfenidato: Estimulante del sistema nervioso central que también se ha empleado para combatir la fatiga en la EM.

El tratamiento farmacológico debe en todo caso ser complementado con estrategias eficaces para reducir la fatiga como se ha indicado previamente.