



Esclerosis múltiple: enfermedad neurológica de alto impacto social

De vuelta al antiguo tratamiento

*Parménides Guadarrama-Ortiz^a, Ximena Regalado Guerra^b,
Carlos Castillo-Rangel^{c,d}, Manuel Ángeles-Castellanos^b*

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inmune-inflamatoria y crónico-degenerativa, que afecta a personas jóvenes y tiene un alto impacto social por los costos directos e indirectos.

Objetivo: Regular el proceso neurodegenerativo a través de una adecuada modulación de los factores inflamatorios mediante el uso de metilprednisolona y la evaluación con estudios de resonancia magnética.

Pacientes y métodos: Pacientes mujeres que se encuentran entre la 1ª y 5ª década de la vida, con diagnóstico de EM, que se incluyeron por cumplir con los criterios diagnósticos de McDonald 2010 (sobre todo la diseminación en tiempo y espacio). Se les administraron bolos de metilprednisolona de manera regular, aun cuando no presentaran recaídas y se

evaluaron con estudios de resonancia magnética (RM) anual, con un seguimiento de hasta 15 años.

Resultados: Se observa una marcada disminución de las lesiones en función del tiempo y la administración de los bolos de metilprednisolona, y entre los 3 y 10 años las lesiones desaparecen en su totalidad.

Conclusiones: La administración de bolos de metilprednisolona de manera regular atenúa el proceso inflamatorio y el daño a la barrera hematoencefálica, y por lo tanto, coadyuva en la remielinización y previene la neurodegeneración.

Palabras clave: Enfermedad inmune-inflamatoria, metilprednisolona, resonancia magnética, remielinización, neurodegeneración, neuroimagen.

Multiple sclerosis: neurological disease with high social impact. Back to the old treatment Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and immune-degenerative disease that affects young people and has a high social impact due to direct and indirect costs.

Objective: Regulate neurodegenerative process through a suitable modulation of inflammatory factors by using methylprednisolone and evaluation with Magnetic Resonance studies.

Patients and methods: Female patients between the 1st and 5th decade of life, with diagnosis of Multiple Sclerosis, were

^aResidente de neurocirugía. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE. México, DF.

^bFacultad de Medicina. UNAM. México, DF.

^cHospital Regional 1º de Octubre Octubre. ISSSTE. México, DF.

^dClínica de Neurotraumatología, SC. Ciudad Nezahualcóyotl, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Parménides Guadarrama-Ortiz.

Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE. Av. Politécnico Nacional No. 1669. Col. Magdalena de la Salinas. Deleg. Gustavo A. Madero México, DF. 07300.

Teléfono: (55) 5586-3027. Correo electrónico: dvorak50@hotmail.com

Recibido: 20/03/2014. Aceptado: 29/09/2014.

included in the study if they met the criteria of McDonald 2010 (specially space and time monitoring) methylprednisolone boluses were administered regularly, even when the patient had no relapses, and the patients were then evaluated with Magnetic Resonance per annum, with a follow-up of up to 15 years.

Results: There is a marked decrease of lesion in function of time and the bolus administration of methylprednisolone, and lesions disappeared entirely after 3 to 10 years of administration.

Conclusions: The regular bolus administration of methylprednisolone attenuates the inflammatory process and the damage to the blood brain barrier and thus contributes in preventing neurodegeneration and is coadyuvant in remyelination.

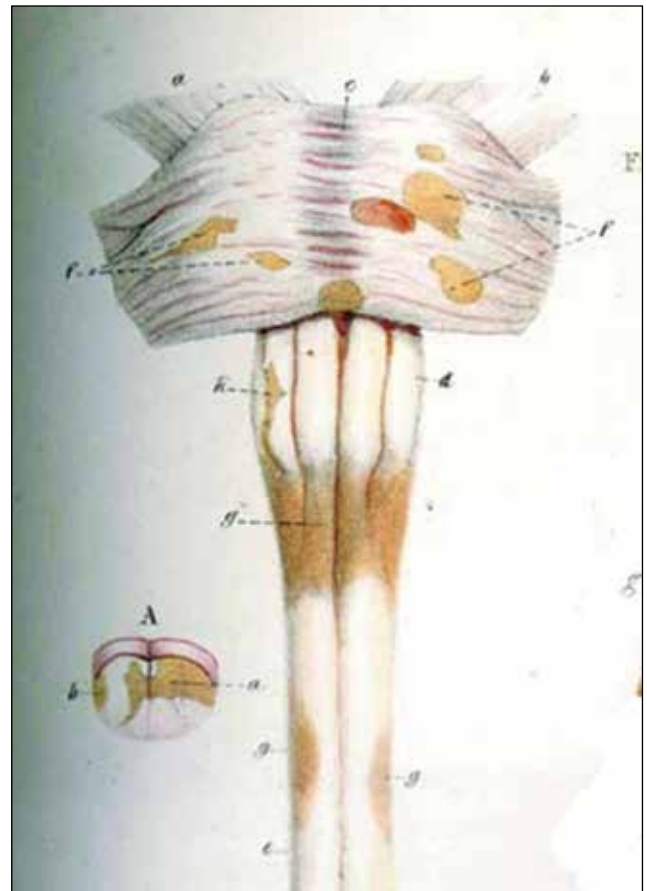
Key words: Immune-inflammatory disease methylprednisolone, magnetic resonance, remyelination. neurodegeneration, neuroimagen.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica desmielinizante de origen inmune-inflamatorio, que en los últimos años ha sido clasificada como crónico-degenerativa. Comprende una compleja interacción de factores ambientales tales como: el lugar de residencia (en adultos jóvenes) y la edad de exposición a ciertos virus como el Epstein Barr y la varicela zóster^{1,2}; estudios de genética han encontrado una asociación con 52 alelos de riesgo y una fuerte correlación con antígenos de histocompatibilidad DRB1 (HLA-DRB1)².

En México las mujeres presentan EM con mayor frecuencia, la relación hombre-mujer es de 1:2. En los últimos años su prevalencia ha ido en aumento, y se conoce que varía según la latitud. En el norte del país es mucho mayor: en Chihuahua es de 12 por cada 100,000 habitantes; en Nuevo León, de 30 por cada 100,000, y en el Distrito Federal, de 10 por cada 100,000³. En personas de raza blanca la prevalencia es de 1 por cada 1000 habitantes, y se mantiene la afección en la relación hombre-mujer⁴.

La expectativa de vida disminuye en los pacientes con EM, en registros de Canadá se reduce de 4 a 7 años⁵, y en estudios de Dinamarca disminuye aún más: de 10 a 12 años⁶. La EM se presenta en



Detalle de las lesiones de esclerosis múltiple en el tronco cerebral y la médula espinal, realizado por Robert Carswell en el año 1838.

un rango de edad de entre los 20 y los 40 años^{7,8}. Los altos costos directos e indirectos, solo en Estados Unidos, llegan a ser de cerca de 14 billones de dólares por año⁹.

En la EM y en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) (esta última desarrollada en animales de experimentación) se han demostrado varios antígenos de la mielina: la proteína básica de la mielina, la proteína básica oligodendrocítica asociada a mielina, la glicoproteína de mielina de oligodendrocitos y los antígenos no mielina o astrocitarios como S100b y neurofilamentos, que son algunos de los antígenos blanco para autoanticuerpos y células del sistema inmunológico como macrófagos, interferón-g (IFN-g) e interleucina-17 (IL-17)¹⁰. Lo anterior se traduce en una lesión por pérdida de la integridad de la barrera hematoen-

céfalica y la afección a la sustancia blanca. Las lesiones de este sitio muchas veces no encuentran correlación con la discapacidad neurológica. Esta paradoja puede explicarse de cierta forma porque la lesión a la sustancia gris profunda es indetectable en la resonancia magnética (RM), que en estudios longitudinales se ha mostrado importante atrofia de la sustancia gris y se correlaciona con la discapacidad neurológica¹¹. Al inicio de la enfermedad se presentan síntomas no neurológicos, principalmente dolor, fatiga, y posteriormente signos neurológicos, alteraciones sensitivas, dificultad para la movilidad, problemas de humor y afecto; en estadios avanzados o de recaídas frecuentes las alteraciones cognitivas ganan terreno, lo que se traduce en una gran incidencia de discapacidad por padecer EM¹².

Los glucocorticoides son el tratamiento para las enfermedades autoinmunes con inflamación activa del sistema nervioso central, entre ellas la EM y la EAE en modelos animales¹⁰. Los bolos de metilprednisolona (MP) están indicados para las recaídas de la EM y se acompañan de una rápida reducción de la captación de gadolinio en las lesiones de EM, y los bolos de MP solos o con otros inmunomoduladores han sugerido beneficios para las recaídas, pero esto ha estado pobremente estudiados¹³. Las grandes dosis de esteroide no han mostrado mejoría respecto a dosis pequeñas. Se ha documentado que grandes dosis de metilprednisolona presentan un bajo número de efectos secundarios¹⁴. Los efectos secundarios que se han reportado son: infecciones menores, epilepsia, hiperglicemia, hipertensión arterial y hepatitis autoinmune¹⁵.

Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (RM) es el método de diagnóstico más fiable, pero podría dejar pasar las lesiones por alto en un 15% de los casos¹⁶, aunque con las nuevas tecnologías, con resonadores más potentes y técnicas en la toma del estudio adecuadas, este porcentaje puede disminuir. Las lesiones son hiperintensas en las imágenes ponderadas en densidad protónica, para T2 y en las secuencias FLAIR¹⁷. Las lesiones ovoides suelen seguir el curso de las vénulas de la sustancia blanca periventricular, y se les denomina “dedos de Dawson”, lesiones que se visualizan hiperintensas en ponderación FLAIR y T2¹⁸.

En México las mujeres presentan EM con mayor frecuencia, la relación hombre-mujer es de 1:2. En los últimos años su prevalencia ha ido en aumento, y se conoce que varía según la latitud. En el norte del país es mucho mayor: en Chihuahua es de 12 por cada 100,000 habitantes; en Nuevo León, de 30 por cada 100,000, y en el Distrito Federal, de 10 por cada 100,000³. En personas de raza blanca la prevalencia es de 1 por cada 1000 habitantes, y se mantiene la afección en la relación hombre-mujer.

En el presente estudio proponemos que al regular las cascadas celulares inflamatorias que producen daño a la barrera hematoencefálica, a través del uso de bolos de metilprednisolona regular y haciendo de modo cada vez más espaciado, podríamos disminuir el daño inflamatorio, y por ende disminuir las lesiones a la barrera hematoencefálica, prevenir las recaídas y finalmente regular el daño neurológico a largo plazo con la muy probable remielinización de las zonas lesionadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 16 pacientes del sexo femenino con EM, captadas por consulta externa de neurología en la Clínica de Neurotraumatología S.C. durante el periodo de enero del 1997 a enero 2011. De todos los casos estudiados solo se incluyó a las pacientes diagnosticadas que cumplen con los criterios diagnósticos de McDonald 2010 (National MS Society 2010). Todas las pacientes fueron sometidas a un protocolo estructurado de dosificación de tratamiento, que consiste en bolos de metilprednisolona; este procedimiento se realizó después de firmar el consentimiento informado, donde se hace énfasis sobre la existencia de otras alternativas de tratamiento con las que se ha demostrado mejoría, se informa que esos tratamientos existen en la atención privada y en instituciones de seguridad social, y que son tratamientos a los cuales nuestra población de estudio no tiene acceso.



Magdalena, de Eva Bonnier (1887).

Al inicio de la enfermedad se presentan síntomas no neurológicos, principalmente dolor, fatiga, y posteriormente signos neurológicos, alteraciones sensitivas, dificultad para la movilidad, problemas de humor y afecto; en estadios avanzados o de recaídas frecuentes las alteraciones cognitivas ganan terreno, lo que se traduce en una gran incidencia de discapacidad por padecer esclerosis múltiple.

Durante el estudio, se les realizó RM de encéfalo de manera inicial para complementar el diagnóstico de EM, y posteriormente cada año.

El tratamiento farmacológico presenta el siguiente protocolo: bolos de metilprednisolona de 1 g intravenoso, suministrados de la siguiente forma: en el día 1 (en el momento del diagnóstico), cada semana

por 1 mes, cada 3 semanas por 3 meses, cada 4 semanas por 8 meses, cada 8 semanas por 12 meses, cada 12 semanas por 12 meses, y terminado este ciclo se da 1 bolo cada 6 meses de manera continua.

A los pacientes con comorbilidad de diabetes mellitus y alteraciones de la coagulación también se les brindó este tratamiento cuidando niveles de glucemia y tiempos de coagulación.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre 1997 a 2011 se capturaron a 16 pacientes del sexo femenino que se diagnosticaron según los criterios de McDonald en la Clínica de Neurotraumatología S.C.; la edad promedio de las pacientes fue de 33 años con un rango que va de 8 a 53 años. Cuatro de las pacientes

Figura 1. a1) Se muestran imágenes de cortes axiales de resonancia magnética en ponderación T2, de la región de la protuberancia y pedúnculo cerebeloso derecho. **a2)** Inicio del tratamiento; la imagen muestra lesiones con zonas grandes de desmielinización en la protuberancia y zonas periventriculares. **a3)** Imagen tomada un año después del tratamiento con metilprednisona; se observa que las lesiones tienden a desaparecer casi en su totalidad.

b1) Se muestran cortes axiales de la región mesencefálica. **b2)** Al inicio de tratamiento presentaba lesiones hiperintensas en la zona peduncular derecha y tegmento del mismo lado, así como lesión tegmental izquierda. **b3)** Imagen tomada a los 3 años de tratamiento; se puede observar que en el mesencéfalo en las zonas antes descritas ya no se manifiesta lesión.

c1) Se muestran cortes axiales de resonancia magnética en ponderación FLAIR, en región del núcleo caudado. **c2)** Al inicio de tratamiento muestra lesiones grandes hiperintensas de la sustancia blanca que van desde el lóbulo frontal hasta el lóbulo occipital y de predominio derecho. **c3)** Resonancia magnética a los 5 años de tratamiento se muestra una clara mejoría y recuperación de la barrera hematoencefálica.

d1) Se presentan cortes axiales de resonancia magnética en ponderación FLAIR, región de la corona radiada. **d2)** Imagen de inicio de tratamiento se aprecian lesiones hiperintensas y grandes placas de desmielinización en la corona radiada, de predominio derecho. **d3)** Imagen tomada a los 10 años de tratamiento, podemos observar que se aprecia solo un pequeño número de lesiones hacia la sustancia gris y las lesiones de la sustancia blanca han desaparecido.

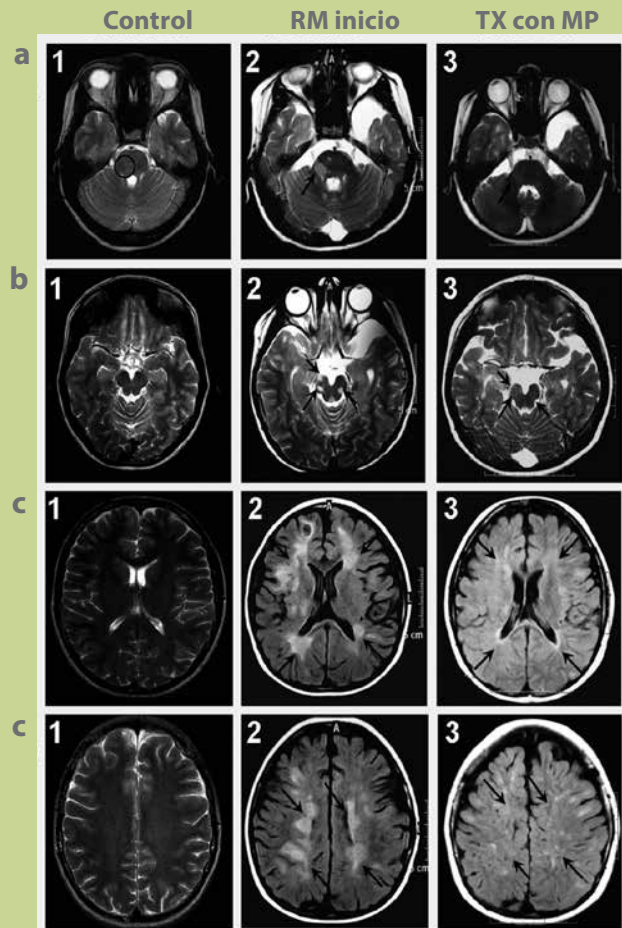


Foto: Cortesía del autor

presentan diabetes mellitus tipo 2, y 2 presentaban problemas de coagulación; ambas respondieron de forma satisfactoria al tratamiento y sin efectos secundarios.

En las valoraciones por imagen de resonancia magnética a las pacientes durante el tratamiento, se observó que al inicio presentaban grandes zonas de desmielinización, y al año de tratamiento con MP desaparecían pero no en su totalidad (**figuras a1, a2 y a3**), a los 3 y 5 años de tratamiento ya no se visualizaban las zonas de desmielinización en la sustancia blanca (**figuras b1, b2, b3, c1, c2 y c3**). A 10 años de tratamiento las lesiones de la sustancia blanca y gris cercanas a la corona radiada se han recuperado y la barrera hematoencefálica se encuentra íntegra, con una mínima actividad en sitios de la sustancia gris (**figuras a1, a2 y a3**).

CONCLUSIONES

Con el seguimiento, durante un largo periodo, de los resultados anteriores de RM principalmente en las ponderaciones T2 y FLAIR, por lo tanto, estudios de seguimiento en tiempo y espacio (criterios de MacDonald, 2010), mostramos que la barrera hematoencefálica mejora con los bolos de MP, debido a la exposición crónica y regular a éstos con dosis bajas e intervalos cada vez más amplios. Este argumento tiene fundamento al saber que al atenuar el sistema inmune de manera regular, aun cuando el paciente no tenga recaídas, logramos la estabilización de cascadas y factores proinflamatorios y con ello se da un menor índice de recaídas y un menor daño a largo plazo (principalmente cognitivo), lo que es muy válido para los pacientes donde la causa es la activación del sistema inmune; también vale

La barrera hematoencefálica mejora con los bolos de MP, debido a la exposición crónica y regular a éstos con dosis bajas e intervalos cada vez más amplios. Este argumento tiene fundamento al saber que al atenuar el sistema inmune de manera regular, aun cuando el paciente no tenga recaídas, logramos la estabilización de cascadas y factores proinflamatorios y con ello se da un menor índice de recaídas y un menor daño a largo plazo (principalmente cognitivo), lo que es muy válido para los pacientes donde la causa es la activación del sistema inmune.

la pena mencionar que las imágenes a 5 y 10 años no presentan atrofia corticosubcortical con espacio subaracnoideo conservado de manera adecuada, lo cual también es consistente con lo observado de manera perceptiva, el número de recaídas en nuestros pacientes es mínimo y no se presenta discapacidad, pues se encuentran efectuando actividades de la vida diaria.

Sabemos y reconocemos la importancia de otros fármacos, con los respectivos estudios que sustentan su eficacia, pero también para nosotros es tangible que no toda la población de México que padece EM es una población que tiene o tendrá acceso a estos medicamentos, y lo que mostramos es una alternativa para el tratamiento de una enfermedad inmuno-inflamatoria y crónico-degenerativa, en pacientes de estrato social bajo, con un costo mínimo y un beneficio máximo.

En este momento nos encontramos realizando, entre otros, estudios electrofisiológicos para fundamentar que no solo se repara la barrera hematoencefálica y por ende se modula el sistema inmune, sino que se produce una remielinización con la mejora resultante de la conducción axonal. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corona T, Román GC. Multiple Sclerosis in Latin America. *Neuroepidemiology*. 2006;26:1-3.
2. Tsang BK, Macdonell R. Multiple sclerosis, Diagnosis, management and prognosis. *Aust Fam Physician*: 40;12:948-55.
3. Rivera VM. Esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Rev Española de Esclerosis Múltiple*. 2008;9:17-23.
4. Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2006.
5. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992;42:991-4.
6. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:844-50.
7. Corona-Vázquez T, Flores-Rivera JJ. Esclerosis múltiple. *Epidemiología*. Ed Med Panam. 2010:7-25.
8. Finlayson M, Cho CA. A descriptive profile of caregivers of older adults with MS and the assistance they provide. *Disability and Rehabilitation*. 2008;30(24):1848-57.
9. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66:1696-702.
10. Miljković Z, Momčilović M, Miljković D, Mostarica-Stojković M. Methylprednisolone inhibits IFN- γ and IL-17 expression and production by cells infiltrating central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroinflammation*. 2009;6:37. Disponible en: <http://www.jneuroinflammation.com/content/6/1/37/>
11. Rudick R, Bruce D. Gray-Matter Injury in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1505-6.
12. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:339-47.
13. Then-Bergh F, Kümpfel T, Schumann E, Held U, Schwan M, Blazevic M, et al. Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis - reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations. *BMC Neurology*. 2006;9:19.
14. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1988; 51:285-7.
15. Takahashi A, Kanno Y, Takahashi Y, Sakamoto N, Monoe K, Saito H, et al. Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy for multiple sclerosis: A case report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(35):5474-7.
16. Castillo M. Transtornos de la sustancia blanca. En: *Neurorradiología*. Ed. Journal. 2004. pp 70-74.
17. Yousry TA, Filippi M, Becker C, et al. Comparison of MR pulse sequences in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:959-63.
18. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G y cols. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:303-305.
19. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1993; 56:1219-20.
20. Elliott C, Lindner M, Arthur A, et al. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135:1819-33.
21. Katzman GL. Multiple Sclerosis. En: Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, Castillo M, et al. *Diagnostic Imaging, Brain*. Salt Lake City, Utah: Amyrasis, 2004. I-8. pp. 74.