

MÓDULO 1

Comprensión de la Esclerosis Múltiple

★★★★★
professional
msnurse
A Project of the European Multiple Sclerosis Platform



Título del Módulo de FMC Comprensión de la Esclerosis Múltiple

Objetivos de Aprendizaje

Después de completar esta actividad, el participante debería ser capaz de:

- Apreciar la importancia de la comprensión de la patofisiología de la EM como base para tomar las decisiones relacionadas con el tratamiento de EM
- Identificar los diferentes tipos de EM y conocer su antecedente natural y progresión
- Indicar la genética, la raza, el sexo y los factores ambientales que afectan a la incidencia de la EM
- Describir la estructura del sistema nervioso y cómo su función se altera con la EM
- Explicar la función del sistema inmunitario y cómo su papel se altera con la EM
- Describir las causas patofisiológicas subyacentes de los síntomas más comunes asociados a la EM
- Reconocer la importancia central de la inflamación y la desmielinización de los axones que interrumpen la conducción neuronal
- Entender que la patología cortical, es decir, las lesiones focales inflamatorias (lesiones corticales) y atrofias (grosor cortical), podrían determinar la discapacidad cognitiva en la EM

Destinatarios

Esta actividad se ha desarrollado para satisfacer las necesidades educativas de los enfermeros que tienen interés en optimizar la gestión de los pacientes con EM.

Acreditación

Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries – Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud del 8 de desembre de 2012 al 8 de desembre de 2013.

Esta actividad de educación continuada ha sido aprobada por el Consejo Internacional de Enfermeras (ICN) para la obtención de Créditos Internacionales para la Formación Continuada en Enfermería (ICNEC) hasta el 31 de enero de 2016.

Asignación de Créditos

El Consejo Internacional de Enfermería le asignan a este material un límite máximo de 30 créditos. Ha estat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries, amb 7 crèdits. Al completar este curso (es decir, los 5 módulos), podrá descargar el certificado virtual del colegio.

Tiempo estimado para la realización de este módulo: 5 horas

Divulgación de Usos no Aprobados

Esta actividad educativa puede contener información de usos publicados o de investigación para determinados agentes que no están aprobados por la EMEA o las autoridades reguladoras locales. El CCFCPS, el ICN, la EANN, la EMSP, la RIMS, la IOMSN, el SCI y Novartis no recomiendan el uso de ningún agente con usos distintos de las indicaciones aprobadas.

Las opiniones expresadas en el programa educativo son las del profesorado y no representan necesariamente el punto de vista del CCFCPS, el ICN, la EANN, la EMSP, la RIMS, la IOMSN, el SCI y Novartis. Consulte la información oficial de las prescripciones de cada producto en su país para ver las indicaciones aprobadas, las contraindicaciones y las advertencias.

Método de Participación

No se cobran tarifas por participar y recibir los créditos FMC de este curso. Durante el periodo de a Enero 2013 a Diciembre, 2015, los participantes deberán: (1) leer los objetivos de aprendizaje y las divulgaciones del profesorado; (2) participar en todas las actividades educativas, constituidas por cinco módulos principales; (3) realizar una evaluación al final de cada módulo en el que elegirán la respuesta correcta para cada pregunta; y (4) completar el formulario de evaluación en línea. Una vez que se hayan realizado correctamente las cinco evaluaciones al final de cada módulo (con un 75% o más de respuestas correctas) y los formularios de evaluación en línea, se le proporcionará una declaración de los créditos que podrá descargar, guardar e imprimir.

Exención de Responsabilidad

Los participantes tienen la responsabilidad implícita de utilizar la información nueva que han adquirido para mejorar tanto los resultados de los pacientes como su desarrollo profesional. La información que aparece en este curso no pretende servir como pauta para la gestión de los pacientes. Los procedimientos, medicamentos y otros temas relacionados con el diagnóstico o tratamiento incluidos o sugeridos en este programa no deben ser utilizados por los enfermeros sin la evaluación de las condiciones del paciente y las posibles contraindicaciones o peligros del uso, la revisión de toda la información aplicable del fabricante acerca de los productos y las recomendaciones de otros expertos.

Declaración de Beca

Esta actividad está respaldada por una beca educativa de Novartis Pharma AG.

Contenido: Módulo 1

Comprensión de la EM

- 1.0 Introducción**
 - 2.0 Datos demográficos de la EM**
 - 2.1 Objetivos de aprendizaje
 - 2.2 Descripción general de la esclerosis múltiple
 - 2.3 Definición y clasificación
 - 2.3.1 Recurrente-remitente
 - 2.3.2 Secundaria-progresiva
 - 2.3.3 Primaria-progresiva
 - 2.3.4 Progresiva-recidivante
 - 2.4 Evolución clínica
 - 2.5 Factores contribuyentes
 - 2.5.1 Raza
 - 2.5.2 Edad
 - 2.5.3 Sexo
 - 2.5.4 Genética
 - 2.5.5 Vitamina D
 - 2.5.6 Estrés
 - 2.5.7 Tabaquismo
 - 2.5.8 Infección
 - 2.6 Resumen
 - 3.0 Comprensión de las causas de la EM**
 - 3.1 Introducción
 - 3.2 Lectura recomendada
 - 3.3 Objetivos de aprendizaje
 - 3.4 Estructura del sistema nervioso
 - 3.4.1 Médula espinal
 - 3.4.2 Resumen
 - 3.5 Función del sistema inmunitario
 - 3.5.1 Inmunidad innata y adaptativa
 - 3.5.2 Inmunidad innata
 - 3.5.3 Inmunidad adaptativa
 - 3.5.4 Resumen
 - 3.6 Patofisiología
 - 3.6.1 Lesiones
 - 3.6.2 Inflamación y neurodegeneración
 - 3.6.3 Participación celular
 - 3.6.4 Resumen
 - 4.0 Síntomas y patofisiología**
 - 4.1 Objetivos de aprendizaje
 - 4.2 Introducción
 - 4.3 Sensibilidad al calor
 - 4.4 Fatiga
 - 4.5 Neuritis óptica
 - 4.6 Síntomas positivos
 - 4.7 Trastornos psiquiátricos
 - 4.8 Deterioro cognitivo
 - 4.9 Disfunción intestinal
 - 4.10 Síntomas de problemas de vejiga
 - 4.11 Resumen
- Resumen del módulo**
Referencias completas



Módulo 1: Comprendión de la Esclerosis Múltiple



1 Por qué Comprender la Fisiopatología de la Esclerosis Múltiple (EM) Mejorará la Atención del Paciente

Intro

Para las enfermeras especializadas en EM es importante comprender la fisiopatología que contribuye al desarrollo de la EM. Esta guía aportará los conceptos esenciales y la información necesaria para responder a las preguntas de los pacientes sobre qué causa la enfermedad y cómo dicha enfermedad afectará su vida futura. La formación y el asesoramiento ayudarán a los pacientes, a los familiares y a los cuidadores a desarrollar una imagen realista de la progresión de la enfermedad, a evaluar los beneficios del tratamiento y a establecer las expectativas adecuadas relacionadas con el mismo.

La fisiopatología también ayuda a explicar los múltiples síntomas que normalmente padecen las personas con EM y es base para la identificación de dianas terapéuticas y la optimización de las terapias actuales y futuras. Además, la comprensión de la fisiopatología de la EM puede ayudar a anticipar cómo responderá una persona con EM al tratamiento. También aportará una valiosa información sobre la identificación y el manejo de posibles efectos secundarios que puedan derivarse de las terapias.

2 Datos Demográficos de la EM

2.1 Objetivos de Aprendizaje

Después de la revisión de esta sección, usted debe ser capaz de:



- Apreciar la importancia de la comprensión de la fisiopatología de la EM como una base para la toma de decisiones relacionadas con el manejo de la EM.
- Identificar los diferentes tipos de EM y conocer su historia natural y evolución.
- Indicar los factores genéticos, la raza, el género y los componentes ambientales que afectan la incidencia de la EM.

2.2 Descripción General de la Esclerosis Múltiple

La distribución de la EM varía en todo el mundo y parece estar relacionada con la localización geográfica y los antecedentes genéticos. Se estima que, en todo el mundo, existen 2,5 millones de personas afectadas por la EM y esta enfermedad es más común en climas fríos¹. A nivel mundial, se estima que la incidencia media de EM es de 2,5 por cada 100.000 habitantes (con un rango de 1,1-4)². A nivel regional, se estima que la incidencia media de EM es mayor en Europa (3,8 por cada 100.000 habitantes), seguida de los países del Mediterráneo Oriental (2), América (1,5), los países del Pacífico Occidental (0,9) y África (0,1). Existe el doble de mujeres que hombres afectados por esta enfermedad (riesgo de EM a lo largo de la vida: 2,5%

para las mujeres y 1,4% para los hombres)³. La incidencia parece ser mayor en las edades comprendidas entre los 35 y los 64 años⁴.



Se estima que la tasa media de incidencia de EM en Europa es de 4 casos por cada 100.000 habitantes cada año, con el doble de mujeres que de hombres que padecen la enfermedad.

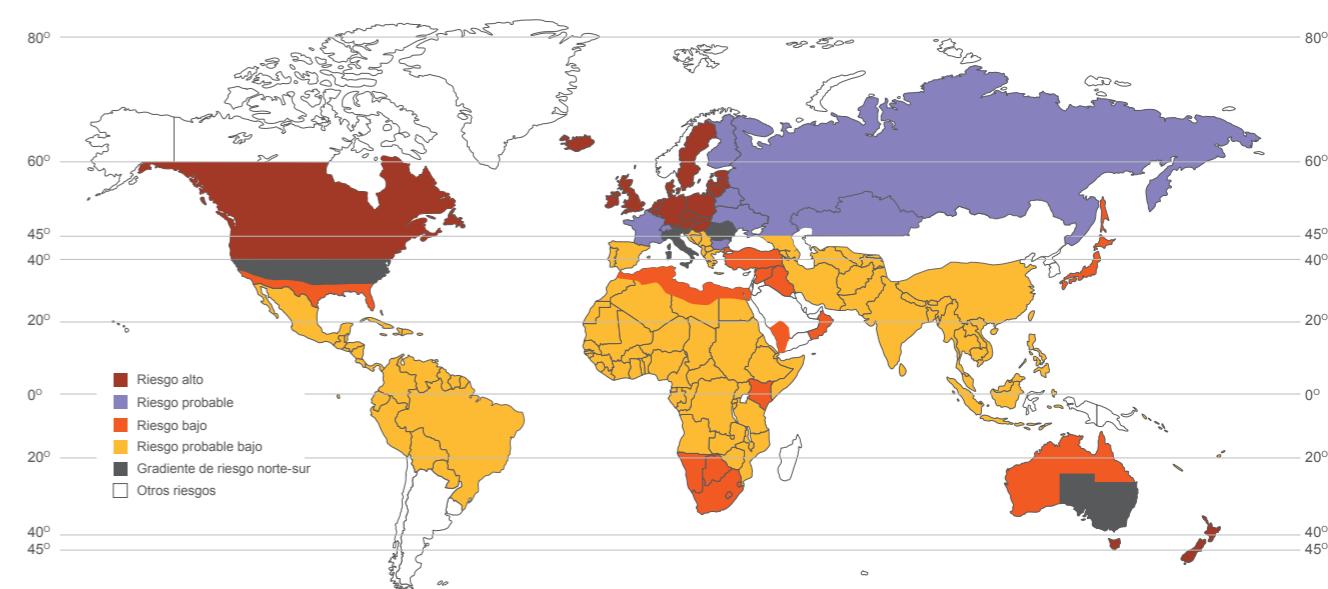


Figura 1 – La geografía de la esclerosis múltiple

Los países europeos que presentan una mayor incidencia estimada de EM son Croacia (29 cada 100.000 habitantes), Islandia (10), Hungría (9,8), Eslovaquia (7,5), Reino Unido (6), Lituania (6), Dinamarca (5,9), Noruega (5,5) y Suiza (5) (Figuras 2 y 3)².



Figura 2 – Incidencia de EM en Europa Occidental

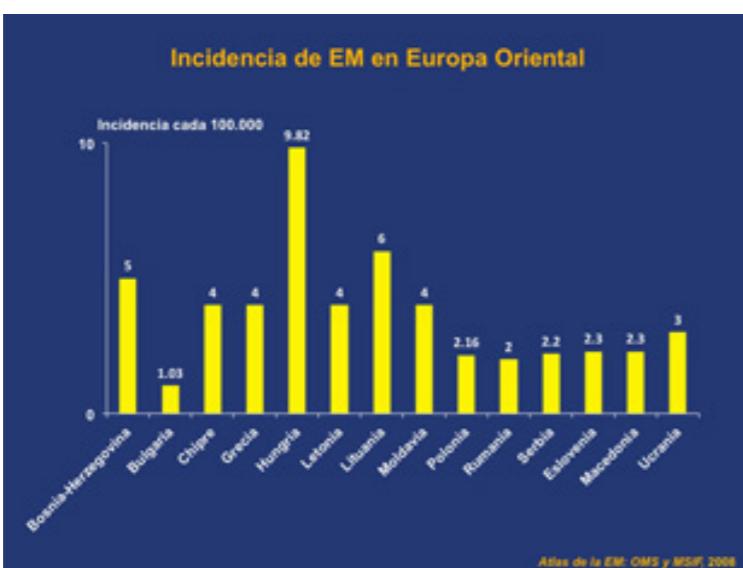


Figura 3 – Incidencia de EM en Europa Oriental

La EM es el trastorno neurológico crónico grave más común entre los adultos jóvenes⁵. Es una enfermedad degenerativa, progresiva y autoinmune que se caracteriza por la neuroinflamación del sistema nervioso central (SNC), principalmente de la sustancia blanca, como resultado de una combinación de componentes clínicos, patológicos e inmunológicos junto con una interacción entre los genes y el medio ambiente⁶. La enfermedad, por lo general, empieza en edades comprendidas entre los 20 y los 40 años, y es más común en mujeres jóvenes que en hombres. Sin embargo, los hombres suelen tener un inicio más tardío de la enfermedad y un peor pronóstico⁷. A menudo se diagnostica en cualquiera de los dos géneros en un momento en el que las responsabilidades familiares y laborales son mayores, lo que supone un importante impacto socioeconómico en la familia^{8,9}.

La EM puede causar una variedad impredecible y diversa de alteraciones neurológicas que son únicas de cada persona. Dado que el daño neurológico puede afectar a cualquier parte del SNC, la EM puede causar una variedad de síntomas molestos, como, por ejemplo, fatiga, trastorno visual, incontinencia urinaria e intestinal, problemas de movilidad, espasticidad, temblor, dolor, disfunción sexual, depresión y alteración cognitiva. Muchas personas con EM experimentan síntomas múltiples simultáneamente y el 90% de las personas con EM los padecen desde el inicio. La mayoría continuará desarrollando una discapacidad progresiva⁸. Esta diversidad de síntomas y la naturaleza impredecible de la EM hacen que se convierta en una de las enfermedades neurológicas más difíciles de afrontar.

Los tiempos de supervivencia informados entre las personas con EM han variado considerablemente en el pasado, pero estudios más recientes han demostrado algunas estadísticas reproducibles. Por ejemplo, se informó recientemente que la mortalidad de los británicos con EM se ha incrementado 3,5 veces en comparación con la población general¹⁰.

El tabaquismo y las enfermedades respiratorias fueron los principales factores asociados al incremento de la mortalidad. En un estudio noruego, la mediana del tiempo de supervivencia desde el inicio de la EM fue de 41 años en comparación con los 49 años en la población total, y la mortalidad aumentó 2,5 veces¹¹. La mediana del tiempo de supervivencia fue mayor entre los pacientes con EM remitente-recurrente (43 años) que en los pacientes con EM primaria-progresiva (PP) (49 años), y el riesgo relativo de mortalidad (RRM) fue mayor en la esclerosis múltiple primaria-progresiva (EMPP) (RRM = 1,55). Según las partidas de defunción, el 57% murió de EM. Asimismo, un amplio estudio canadiense que incluyó a 6.917 pacientes con EM encontró una tasa general de mortalidad estandarizada de 2,89 en personas con EM y los pacientes con EM sobrevivieron aproximadamente 6 años menos de lo esperado en relación con la población general¹².



La EM es la enfermedad neurológica crónica, grave más común entre los adultos jóvenes. Los hombres suelen presentar un inicio más tardío de la enfermedad y un peor pronóstico. La EM puede causar diversas e imprevisibles alteraciones neurológicas que son únicas de cada persona.



Punto de Aprendizaje Reflexivo

¿De qué manera mi habilidad para hablar sobre la EM con mis pacientes puede mejorar a través de una mejor valoración de las causas subyacentes?

2.3 Definición y Clasificación de la Esclerosis Múltiple

En la práctica clínica puede ser difícil identificar una categoría de enfermedad particular, o una clasificación, ya que la EM muestra una variabilidad individual considerable. En consecuencia, es necesario tener cuidado al debatir sobre los patrones de la enfermedad y garantizar que los pacientes sean conscientes de que su tipo de EM tendrá un curso de vida único para ellos. Además, no todas las personas con EM alcanzarán los mismos niveles de discapacidad, y pueden existir grandes variaciones en el pronóstico y en las dificultades funcionales entre los pacientes. Existen varias etapas bien definidas y varios tipos de EM que se describirán más adelante.



Asegúrese de que los pacientes sean conscientes de que su tipo de EM tendrá una evolución única para ellos.

Las cuatro categorías de la evolución de la enfermedad se definen brevemente a continuación¹³. Se describen con mayor detalle en el Módulo 2. Las categorías se clasifican brevemente como:

2.3.1 Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR)

La EMRR es la forma más común de la EM y representa el 85% de los casos de EM al inicio de la enfermedad¹⁴. Se caracteriza por brotes claramente definidos (un periodo en el que la persona con EM experimenta un empeoramiento agudo de las funciones, que tiene una duración de al menos 24 horas, por lo general se prolonga durante días e incluso semanas, seguido de una mejoría que dura por lo menos un mes) que generalmente evolucionan a lo largo de días o semanas, seguidas por un remisión completa o con algún déficit residual tras la recuperación.



La EMRR es la forma más común de EM y representa el 85% de los casos al inicio de la enfermedad.

2.3.2 Esclerosis Múltiple Secundaria-Progresiva (EMSP)

La EMSP es el resultado a largo plazo de la EMRR, que se produce cuando la evolución clínica de la EMRR cambia, por lo que el paciente experimenta una disminución constante de la función; el periodo entre brotes se hace cada vez más largo y hay un deterioro continuo en la función¹.

2.3.3 Esclerosis Múltiple Primaria-Progresiva (EMPP)

La EMPP se diagnostica en aproximadamente el 10–15% de la población con EM. A diferencia de la EMRR, en ambos géneros con esta forma de EM, los síntomas se desarrollan más rápido y la enfermedad es progresiva desde el inicio sin brotes o remisiones perceptibles.



La EMPP se diagnostica en aproximadamente el 10–15% de la población con EM.

2.3.4 Esclerosis Múltiple Progresiva-Recidivante (EMPR)

La EMPR representa aproximadamente el 5% de la EM. Al igual que los que padecen EMPP, los pacientes con EMPR experimentan un deterioro continuo en su estado desde el inicio de la enfermedad, pero, al igual que los que padecen EMSP, sufren ataques agudos ocasionales superpuestos sobre su curso progresivo.



La EMPR representa aproximadamente el 5% de la EM.

La gravedad de la enfermedad varía considerablemente entre las personas con EM, independientemente del tipo de enfermedad que se les atribuya en el momento del diagnóstico¹⁵.

2.4 La Evolución Clínica de la EM a Través del Tiempo

A pesar de la naturaleza incierta de la EM, los resultados de estudios de cohortes han proporcionado marcadores de pronóstico general.

(i) Los factores que apuntan a un pronóstico más favorable son:

- menor edad al inicio de la enfermedad
- género femenino
- presentación monosintomática (particularmente una manifestación óptica o sensorial)
- recuperación completa entre brotes
- largos intervalos entre brotes y un bajo número de brotes

(ii) Los factores que apuntan a un pronóstico más desfavorable son:

- género masculino
- mayor edad al inicio de la enfermedad (>40 años)
- síntomas en el sistema motor, en el cerebelo o esfinterianos al inicio
- presentación polisintomática
- ataques frecuentes en los primeros 5 años
- intervalos cortos entre los dos primeros ataques
- poco tiempo para alcanzar una puntuación en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) de 4

2.5 Factores que Contribuyen a la EM

Tanto los factores genéticos como ambientales contribuyen a la etiología de la EM, y los factores genéticos también contribuyen a la susceptibilidad de la EM. La EM es particularmente frecuente en las poblaciones del norte de Europa y en sus descendientes, incluidos aquellos que viven en Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica. Se ha sugerido que la EM es más frecuente en las zonas colonizadas por los vikingos y godos, y que los inmigrantes procedentes de esas áreas transportaron dicha susceptibilidad a través de Europa, América, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda¹⁶. Otras tasas de prevalencia son las siguientes^{17,18}:

- Reino Unido: 80–250 por cada 100.000
- Escandinavia: 32–93 por cada 100.000
- El norte de Estados Unidos (por encima del paralelo 37 norte): 69 por cada 100.000
- Asia, África, Sudamérica: 5 por cada 100.000
- Canadá: 150–200 por cada 100.000
- Islas Orcadas, islas Shetland y el sudeste de Escocia: 250 por cada 100.000 habitantes (esta es la tasa de prevalencia más alta del mundo).

La prevalencia de la EM aumenta considerablemente por cada grado de latitud norte, un 1,5% en los hombres ($p = 0,013$) y 1% en las mujeres ($p = 0,015$). Los países ecuatoriales son generalmente áreas de bajo riesgo, mientras que los países más septentrionales o meridionales tienden a ser áreas de alto riesgo⁷.



Tanto los factores ambientales como los genéticos contribuyen a la etiología de la EM y los factores genéticos también contribuyen a la susceptibilidad de la EM.

Las personas a menudo preguntan por qué tienen EM. No existe una única causa y la enfermedad es multifactorial; incluye susceptibilidad genética, factores ambientales, exposición vírica y posible interacción hormonal.

Las enfermeras especializadas en EM necesitan comprender los conceptos actuales de la etiología de la EM y los cambios patológicos que son característicos de la enfermedad, de modo que sean capaces de abordar mejor las preocupaciones de sus pacientes y sus familias.

2.5.1 Raza

La EM afecta a los caucásicos más que a otras razas¹⁹. La EM era virtualmente desconocida entre los africanos de color aunque, recientemente, existen cada vez más casos comunicados entre estas razas. De hecho, mientras la EM tiene una mayor incidencia en los americanos caucásicos que en los americanos de origen africano, estos últimos pueden tener una evolución de la enfermedad más agresiva y padecer una discapacidad mayor²⁰. Los estudios de migración son particularmente interesantes cuando en ellos se estudia la causa de la EM. El riesgo para el desarrollo de la EM puede establecerse en los primeros años de vida. Por consiguiente, si una persona nace en una zona de alto riesgo (por ejemplo, Norte de Europa, norte de EE. UU., sur de Canadá, sur de Australia o Nueva Zelanda), pero se traslada a una zona de bajo riesgo (como Asia, Latinoamérica u Oriente Medio) antes de los 15 años, asumirá el potencial de bajo riesgo. Igualmente, las personas de origen japonés que viven en EE. UU. son más propensas a desarrollar EM que las que viven en Japón²¹.

Algunos grupos étnicos muestran frecuencias desproporcionadamente bajas de EM, p. ej., malteses, esquimales, lapones, siberianos, húngaros, gitanos y habitantes de Asia Central¹⁵.



La EM afecta a los caucásicos más que a otras razas. El riesgo para el desarrollo de la EM puede establecerse en los primeros años de vida.

2.5.2 Edad

Aunque la EM puede aparecer a cualquier edad, la edad promedio en el diagnóstico es de aproximadamente 30 años en todo el mundo. La EM en la infancia es poco común (~5% de los casos) y la presentación pediátrica es, generalmente, un brote de los síntomas sensitivos. Más del 90% de la población con EM pediátrica tiene EMRR. La evolución de la enfermedad suele ser más lenta que en adultos, pero puede producirse una discapacidad importante al comienzo de la edad adulta. No está claro al inicio de los síntomas qué niños van a desarrollar EM²².



La edad promedio en el diagnóstico es aproximadamente de 30 años en todo el mundo.

2.5.3 Género

Como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la EM afecta predominantemente a las mujeres. La relación de mujeres y hombres con EM es de aproximadamente 2:1. Esto concuerda con el fenómeno de que las mujeres, especialmente durante los años reproductivos, son más propensas a padecer enfermedades autoinmunes. Las mujeres en zonas de alto riesgo tienen un riesgo a lo largo de su vida de 1 cada 200²³. Además, los síntomas de EM están afectados por el flujo y reflujo de hormonas durante el ciclo menstrual²⁴. La única excepción a esto es la EMPP, en la cual no se observa una preponderancia de la mujer. Sin embargo, cuando se presenta, la EM tiende a ser más grave en hombres y el género masculino por lo general está asociado a peor pronóstico²⁵.



La EM tiende a ser más grave en hombres y el género masculino por lo general está asociado a peor pronóstico.

Se sabe que las hormonas sexuales juegan un papel central como moduladoras de la respuesta inmunitaria en las enfermedades autoinmunes. El uso de terapia hormonal de sustitución puede estar asociado con un menor riesgo de EM, lo que sugiere que las hormonas sexuales pueden tener un papel en la disminución de las tasas de brotes observados durante el embarazo y del incremento observado tras el parto. Se necesitan más estudios para determinar la relación precisa entre la EM y los desequilibrios hormonales.

2.5.4 Genética

Algunas de las variaciones geográficas de la enfermedad pueden deberse a la predisposición genética. Estudios de familias y de gemelos han demostrado que existe un fuerte componente genético subyacente a la etiología de la esclerosis múltiple. La tasa de EM entre los familiares de una persona afecta por la enfermedad es más alta de lo que cabría esperar por azar. La prevalencia de esta enfermedad entre los familiares de primer grado de una persona afecta es entre 20 y 40 veces mayor que la de la población general²⁶. Sin embargo, esto no se puede atribuir por completo a la genética puesto que la mayor parte de los miembros de una familia comparten un ambiente y un estilo de vida similar.

Estudios de gemelos

En teoría, si los genes fueran únicamente los responsables de determinar el riesgo de desarrollo de la EM, ocurriría que si a un gemelo monocigótico se le diagnosticara la EM, habría un 100% de posibilidades de que el otro gemelo también desarrollase la enfermedad. Sin embargo, este no es el caso. En un estudio canadiense sobre pares de gemelos, Sadovnick y colegas investigaron a su grupo de estudio durante 7,5 años³⁰. Descubrieron que la tasa de concordancia es aproximadamente del 30% en gemelos monocigóticos, lo que contrasta con la tasa en gemelos dicigóticos de aproximadamente el 4,7%. La tasa del último grupo presenta más o menos el mismo riesgo que la de los hermanos no gemelos.

Estudios recientes han destacado el hecho de que los gemelos monocigóticos, en realidad, pueden no ser genéticamente o epigenéticamente idénticos³¹. Baranzini y colegas establecieron la secuencia del genoma de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esclerosis múltiple y analizaron también la metilación del ADN y la expresión de los genes en el genoma³². No se hallaron diferencias significativas en la secuencia de ADN, la metilación del ADN o la expresión génica entre el gemelo afecto y no afecto. El resultado sugiere que el entorno es el principal impulsor de la discordancia en gemelos.

Esto ha llevado a la conclusión de que más del 75% de los casos de EM se deben a factores no genéticos^{33,34}.



El 20% de las personas con EM tienen antecedentes familiares positivos.

Una de las preguntas más comunes en un paciente recientemente diagnosticado con EM es: **“¿La EM es hereditaria?”** Cuando se asesora a pacientes con EM y a sus familiares se les debe explicar que el riesgo en familiares de primer grado de consanguinidad es mayor que en familiares de segundo grado. Por lo general, los hermanos tienen el riesgo más alto según la edad, seguido de los padres, después los hijos y finalmente los tíos, las tías y los primos²⁶ (Figura 4).

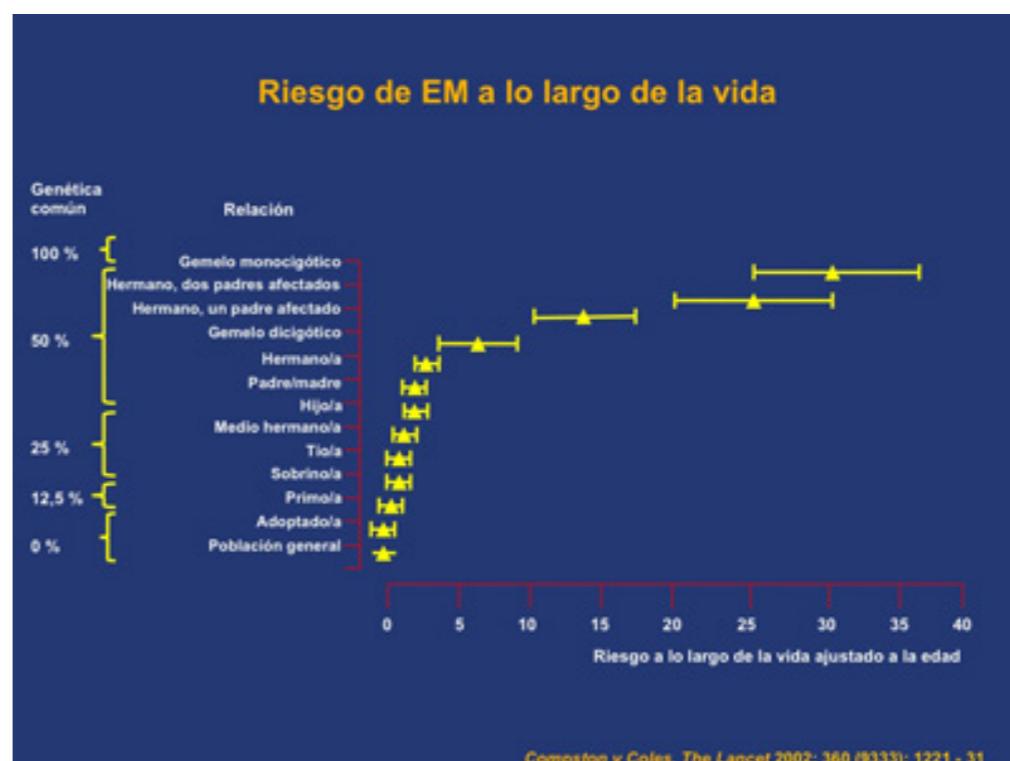


Figura 4 – Riesgo de por vida de EM



El riesgo para los familiares de primer grado de una persona con EM es mayor que el riesgo para los familiares de segundo grado.

“¿La EM es hereditaria?”

Un estudio del Reino Unido examinó los riesgos de desarrollar EM en los familiares de primer y segundo grado de un paciente con EM y, aportó las siguientes cifras²⁷:

- Hermana = 4,4%
- Hermano = 3,2%
- Padres = 2,1%
- Hijo = 1,8%

En los casos en que tanto el padre como la madre padecen EM, el riesgo para sus hijos es más alto, aproximándose al 20%.

Se han identificado algunos marcadores de genes específicos como posibles genes causantes de la EM, aunque su consistencia en toda la población de pacientes con EM aún no se ha establecido. Los pacientes pueden solicitar consejo genético si se plantean tener hijos, pero, debido a la complejidad de la genética y a la interacción de los factores genéticos y ambientales, resulta difícil el cribado o consejo genético. Actualmente, no existe una prueba genética de EM. Existe una asociación entre algunos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), como el HLA-DR2, y el desarrollo de la EM²⁸. Es posible que otros genes no HLA también desempeñen un función importante en la susceptibilidad de la EM.

La EM no es una enfermedad exclusivamente hereditaria, como muestran los [estudios de gemelos](#). El hecho de que la tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos (25–34%) sea mayor que la de los gemelos dicigóticos (2–5%) indica un alto componente genético de la enfermedad. Diversos estudios genéticos han analizado el riesgo de la enfermedad para los familiares de una persona afecta. Por consiguiente, las personas genéticamente idénticas (gemelos monocigóticos) tienen el riesgo más alto (~25–34%) y las personas que no tienen ninguna relación genética (población general) tienen el riesgo más bajo (~0,1–0,2% en las zonas de alto riesgo). Las personas adoptadas tienen un riesgo comparable al de la población general, lo que indica que convivir con una persona afecta por esta enfermedad tiene poco o ningún efecto en la susceptibilidad ante la enfermedad cuando no hay vínculos biológicos^{7,26}. Los investigadores han llegado a la conclusión de que tanto la susceptibilidad genética como las influencias ambientales afectan el desarrollo y las manifestaciones clínicas de la EM²⁹.



La susceptibilidad genética y las influencias ambientales afectan el desarrollo y las manifestaciones clínicas de la EM.

Dado que no hay pruebas para evaluar la susceptibilidad genética de las personas para contraer EM, es difícil asesorar a los pacientes que quieren conocer sus posibilidades de transmitir la enfermedad a sus hijos. Lo mejor que podemos hacer es evaluar los antecedentes familiares y ser comprensivos.

[Estudios de gemelos](#)

En teoría, si los genes fueran únicamente los responsables de determinar el riesgo de desarrollo de la EM, ocurriría que si a un gemelo monocigótico se le diagnosticara la EM, habría un 100% de posibilidades de que el otro gemelo también desarrollase la enfermedad. Sin embargo, este no es el caso. En un estudio canadiense sobre pares de gemelos, Sadovnick y colegas investigaron a su grupo de estudio durante 7,5 años³⁰. Descubrieron que la tasa de concordancia es aproximadamente del 30% en gemelos monocigóticos, lo que contrasta con la tasa en gemelos dicigóticos de aproximadamente el 4,7%. La tasa del último grupo presenta más o menos el mismo riesgo que la de los hermanos no gemelos.

Estudios recientes han destacado el hecho de que los gemelos monocigóticos, en realidad, pueden no ser genética o epigenéticamente idénticos³¹. Baranzini y colegas establecieron la secuencia del genoma de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esclerosis múltiple y analizaron también la metilación del ADN y la expresión de los genes en el genoma³². No se hallaron diferencias significativas en la secuencia de ADN, la metilación del ADN o la expresión génica entre el gemelo afecto y no afecto. El resultado sugiere que el entorno es el principal impulsor de la discordancia en gemelos.

Esto ha llevado a la conclusión de que más del 75% de los casos de EM se deben a factores no genéticos^{33,34}.

2.5.5 Vitamina D

Otro factor que se cree que contribuye a la EM es la [vitamina D](#) proveniente de la dieta ingerida y activada en el cuerpo por la luz del sol³⁵. Se han observado repetidamente en la EM gradientes geográficos con tasas de prevalencia de la enfermedad que aumentan en las latitudes más altas; p. ej., al aumentar la distancia desde el ecuador.

La hipótesis de la higiene (la idea de que nuestras condiciones de vida modernas de extrema limpieza inducen la hiperreactividad del sistema inmune) también podría desempeñar una función, ya que la distribución geográfica también coincide con la localización de los países del “primer mundo”³⁷.

2.5.6 La Función del Estrés en la EM

El concepto de que el estrés puede desencadenar brotes de EM se remonta a muchos años atrás y ha sido confirmado en estudios más recientes. Por ejemplo, se produjo un aumento significativo de brotes de EM en pacientes que viven en una zona de guerra³⁸.

2.5.7 El Tabaquismo y la EM

Se ha observado que el tabaquismo contribuye a la EM. Estudios epidemiológicos han demostrado que el hábito de fumar aumenta el riesgo de la EM en un 40–80%³⁹. Los niños expuestos al humo del cigarrillo (es decir, fumadores pasivos) también tienen más riesgo de desarrollar EM y, por tanto, cuanto mayor sea la exposición, más alto es el riesgo³⁹. Existen datos contradictorios sobre si el humo del tabaco es un factor de riesgo para transformar la EMRR en EMSP.

Entre las personas con EM, el fumar se asocia con mayores niveles de discapacidad, un mayor número de lesiones realizadas en T1 y T2, un mayor volumen de lesión y más atrofia cerebral⁴⁰.

2.5.8 Factores Víricos

Varios estudios sugieren que la EM y las exacerbaciones que la acompañan están asociadas a infecciones víricas o microbianas⁴¹. Por ejemplo, un brote podría ser provocado por una infección vírica, como una infección de las vías respiratorias superiores⁴². Se han citado muchos desencadenantes víricos; por ejemplo, paramixovirus, coronavirus, virus Epstein-Barr, herpes zóster, virus del herpes simple, virus del herpes humano, sarampión y rubéola⁴³.

Vitamina D

Cada vez se comprenden mejor los efectos de la vitamina D en el sistema inmune y en el SNC como también así los efectos subyacentes de la vitamina D en la EM. Estudios experimentales han demostrado que el metabolito de la vitamina D activado biológicamente es capaz de desviar la composición de las células T hacia un estado más antiinflamatorio y regulado³⁶. La distribución geográfica de la EM puede explicarse por la hipótesis de la vitamina D.



Consejo de Enfermería

¿Cómo describiría algunas de las teorías actuales acerca de las causas de la EM a una persona a la que le acaban de diagnosticar la enfermedad?

¿Cómo comprobaría que la persona ha comprendido la información que le ha proporcionado?

Existen varias teorías acerca de qué ocasiona la EM y los pacientes recién diagnosticados a veces desean saber: “¿Por qué tengo esta enfermedad?”. Esto es importante de explicar, porque sin una clara comprensión normalmente niegan que tengan la enfermedad y pueden escoger no tratarla con terapias con fármacos modificadores de la enfermedad. Tanto los factores ambientales como los genéticos contribuyen a la etiología de la EM y los factores genéticos también contribuyen a la susceptibilidad de la EM. La EM es especialmente prevalente en poblaciones del norte de Europa y sus descendientes. No existe una causa y la enfermedad es multifactorial; incluye susceptibilidad genética, factores ambientales, exposición vírica y posible interacción hormonal.

La EM afecta a los caucásicos más que a otras razas. El potencial para el desarrollo de la EM podría establecerse en los primeros años de vida. Si una persona nace en un área de alto riesgo (norte de Europa, norte de EE. UU.), pero se muda a un área de bajo riesgo (Asia, Latinoamérica, Oriente Medio) antes de los 15 años, asumirá el potencial de bajo riesgo. Aunque la EM puede aparecer a cualquier edad, la edad promedio en el diagnóstico es de aproximadamente 30 años en todo el mundo. También puede aparecer en niños y ancianos. Como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la EM afecta predominantemente a las mujeres.

Algunas de las variaciones geográficas de la enfermedad pueden deberse a la predisposición genética. La prevalencia de esta enfermedad entre los familiares de primer grado de una persona afectada es entre 20 y 40 veces mayor que la de la población general. Sin embargo, esto no se puede atribuir por completo a la genética puesto que la mayor parte de los miembros de una familia comparten un ambiente y un estilo de vida similar. Se han identificado algunos marcadores de genes específicos como posibles genes causativos de la EM, aunque su uniformidad en la población con EM aún no se ha establecido.

Otro factor que se cree que contribuye a la EM es la vitamina D desarrollada por la ingesta dietaria y activada por la luz del sol en el cuerpo. Se han observado repetidamente en la EM gradientes geográficas con tasas de prevalencia de la enfermedad que aumentan en las latitudes más altas; p. ej., con una distancia mayor al ecuador. Se ha observado que el tabaquismo contribuye a la EM. Estudios epidemiológicos han demostrado que fumar aumenta los riesgos de EM en un 40–80 %. Varios estudios sugieren que la EM y las exacerbaciones que la acompañan están asociadas a infecciones víricas o microbianas.

Los enfermeros deben revisar la información con el paciente y sus familiares. Se debe prestar especial atención a cualquier pregunta específica que pudieran tener con respecto al historial de EM en la familia. Toda esta información puede revisarse cuando se mantiene una conversación acerca de las terapias con fármacos modificadores de la enfermedad. También puede pedir a los pacientes que repitan en sus propias palabras lo que entendieron de las causas.

2.6 Resumen



- La EM es el trastorno neurológico crónico más común en los adultos jóvenes.
 - Tiende a ser más común en países más alejados del ecuador.
 - La raza, el género, la genética y los factores ambientales pueden influenciar la incidencia de la enfermedad.
 - Si bien la EM se clasifica por lo general en cuatro tipos principales (EMRR, EMSP, EMPP y EMPR), el pronóstico puede variar considerablemente entre los pacientes.



Punto de Aprendizaje Reflexivo

¿Cómo se vincula el conocimiento de los factores que contribuyen a la EM con mis competencias como enfermera especializada en EM?

3 Comprendión de las Causas de la EM

3.1 Lectura Recomendada para esta Sección



Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 8th Edition. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.

Herlihy B. Nervous system: nervous tissue and brain. In: Herlihy B. (ed.), *The Human Body in Health and Illness*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W B Saunders; 2007.

Hauser SL (ed.). *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. New York, NY: McGraw Hill; 2006.

3.2 Introducción



Intro Es importante para las enfermeras especializadas en EM tener un conocimiento sólido de la fisiopatología de la EM, puesto que una de las preguntas más comunes de los pacientes con EM es: "¿Qué es lo que causa esta enfermedad?". Por tanto, es importante ser capaces de proporcionar una respuesta clara que ayude a los pacientes a adquirir un mayor conocimiento de su enfermedad y hacerles comprender la razón de su tratamiento, tanto en términos de prescripción médica como de su importante auto-manejo que se les recomendará realizar.



Es importante para las enfermeras especializadas en EM tener un conocimiento sólido de la fisiopatología de la EM, puesto que una de las preguntas más comunes de los pacientes con EM es: "¿Qué es lo que causa esta enfermedad?".

La fisiopatología de la EM también incluye los mecanismos subyacentes de la inflamación y la degeneración del sistema nervioso que normalmente se produce en la EM. Esto tiene implicaciones prácticas para el uso de agentes modificadores de la enfermedad disponibles en la actualidad y para los esfuerzos de investigación en curso y futuros. Este conocimiento ofrece un margen para la selección del tratamiento racional, permite anticipar la respuesta y facilita la comprensión de los acontecimientos adversos que puedan producirse.

3.3 Objetivos de Aprendizaje

Después de la revisión de esta sección, debería ser capaz de:



- Describir la estructura del sistema nervioso y cómo se altera su función por la EM.
- Explicar la función del sistema inmune y cómo su papel se altera con la EM.

3.4 Estructura General del Sistema Nervioso Sano

El sistema nervioso se divide en dos componentes principales:

- el sistema nervioso central (SNC) que consta del cerebro y la médula espinal.
- el sistema nervioso periférico (SNP), que consta de los nervios periféricos.

El **SNC** consta del cerebro y la médula espinal, además del nervio óptico. Es el principal sistema de coordinación e impulsos del cuerpo, que recibe y procesa la información recibida y envía respuestas. El cerebro consta de cuatro regiones principales:

Los **hemisferios cerebrales**, que son los responsables de las funciones superiores del cerebro, es decir, el lenguaje, la memoria, la lógica, las emociones, la conciencia, la interpretación y el procesamiento de las sensaciones y los movimientos voluntarios. Los cuerpos celulares de las neuronas, que están involucrados en estas funciones superiores, se encuentran en el área más externa de la sustancia gris no mielinizada del cerebro, denominada corteza cerebral. Está formada por cientos de millones de neuronas y es donde tiene lugar el procesamiento de la información. La sustancia blanca mielinizada contiene un paquete completo de fibras nerviosas que llevan los impulsos eléctricos a la corteza. La sustancia blanca posibilita la comunicación entre las diferentes áreas de la sustancia gris y entre la sustancia gris y el resto del cuerpo (ver Figuras 5 y 6).

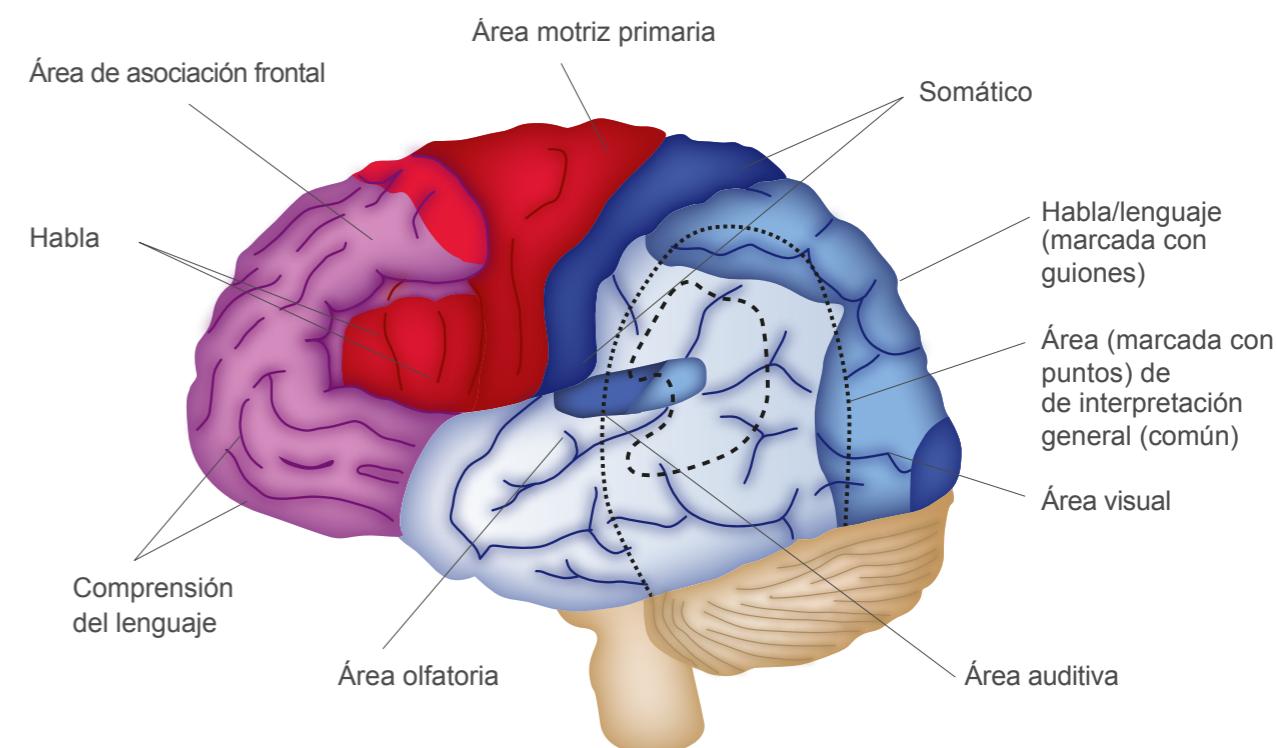


Figura 5 – Las áreas funcionales de la izquierda Hemisferio cerebral

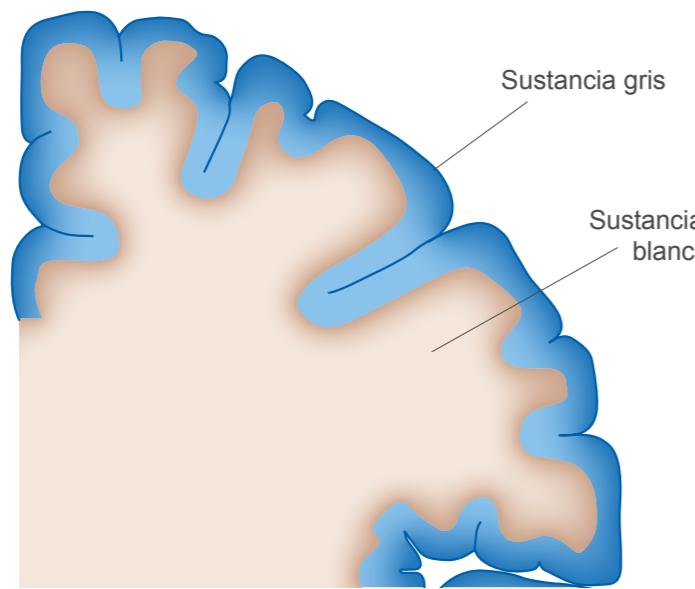


Figura 6 – La corteza cerebral

El diencéfalo, que está localizado en la parte superior del tronco encefálico, está rodeado por los hemisferios cerebrales. Contiene:

- **El tálamo**, una estación de retransmisión para los impulsos sensoriales que llegan a la corteza sensorial;
- **El hipotálamo**, que regula la temperatura corporal, el balance hídrico y el metabolismo.
- **El epítalamo**, que contiene la glándula pineal y los plexos coroideos (grupo de vasos sanguíneos de los que deriva el líquido cefalorraquídeo).

El tronco encefálico, que controla, entre otras cosas, las funciones corporales principales como respirar, traguar, vomitar y la presión sanguínea.

El cerebelo, que coordina la actividad muscular esquelética y controla la estabilidad y el equilibrio (véase la Figura 7).

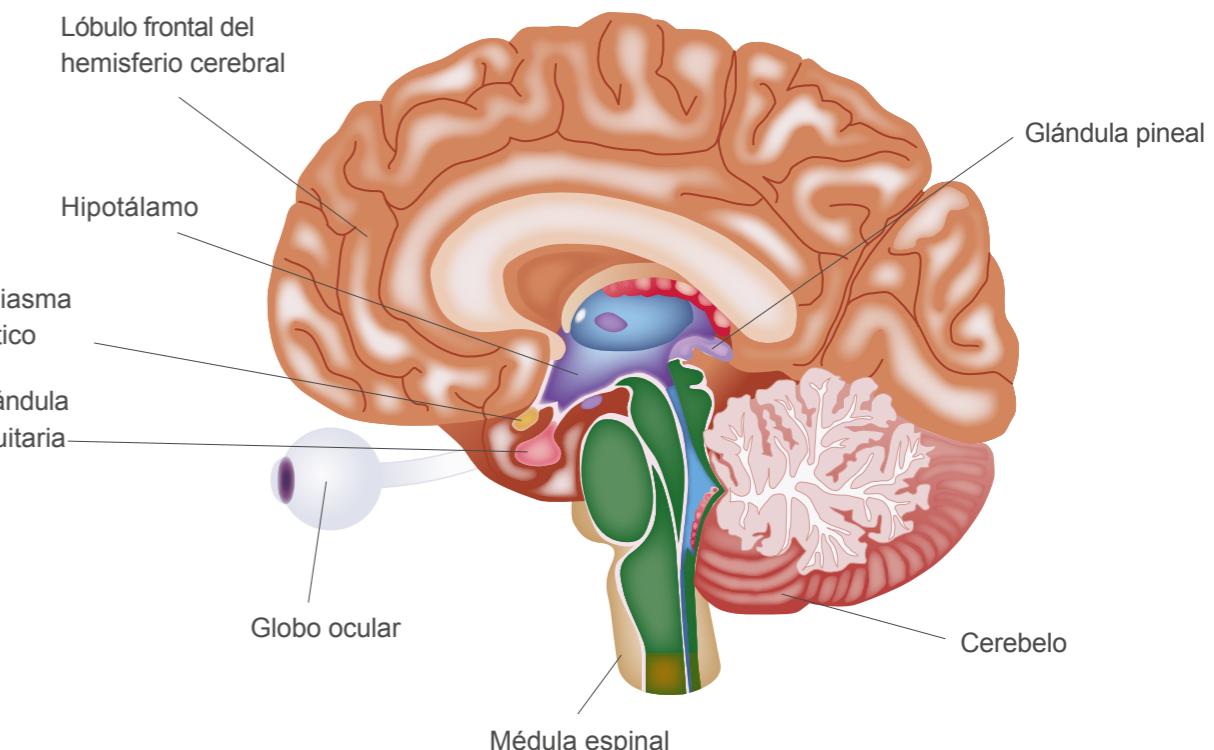


Figura 7 – El tronco encefálico, el cerebro y el cerebelo

Una **neurona** está formada por el soma (o cuerpo principal de la célula), que contiene el núcleo y otras estructuras celulares, y se encuentra en el centro metabólico de la célula (véase la Figura 8). De las células sale una especie de brazo o fibras que pueden llegar a medir un metro de largo. Existen dos tipos de fibras:

- **Las dendritas**, que reciben señales eléctricas de las células vecinas
- **Los axones**, que generan, transmiten y propagan las señales a las otras neuronas

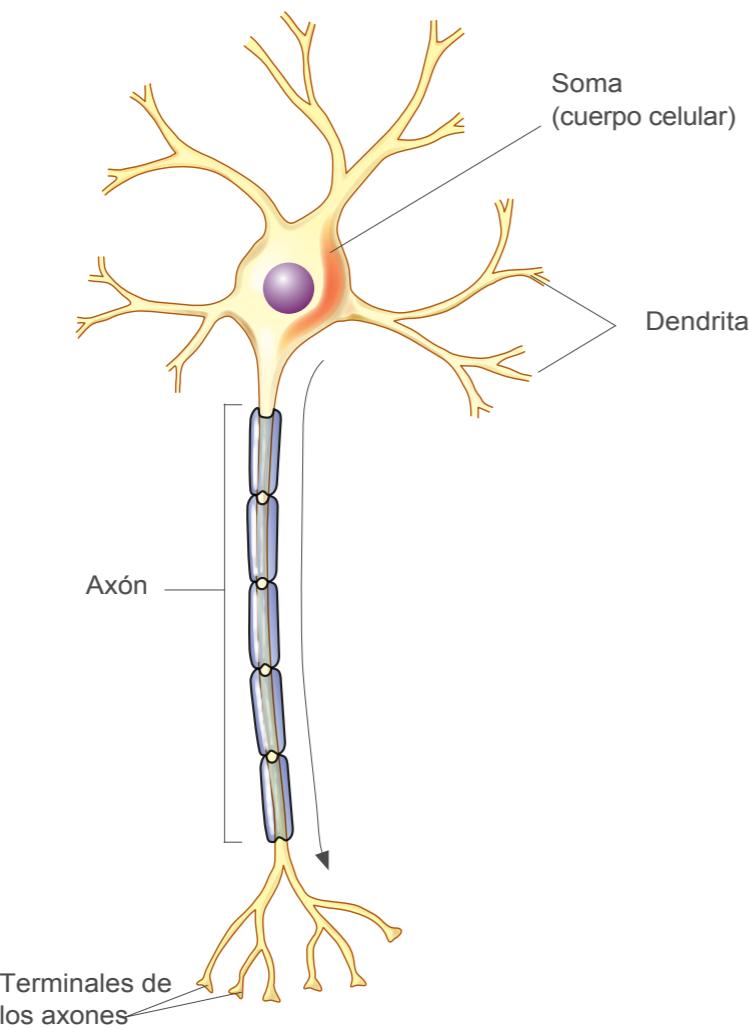
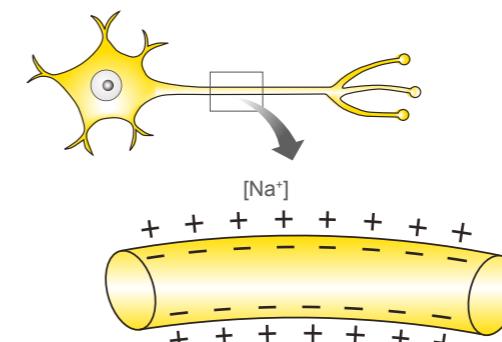
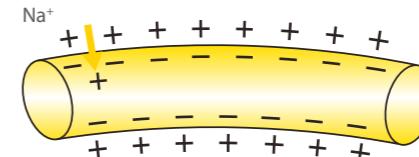


Figura 8 – Diagrama de una neurona

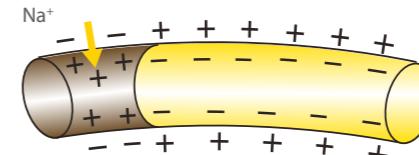
La información se transmite a lo largo de una neurona por medio de señales eléctricas (véase la Figura 9). Estas señales implican una serie de acontecimientos (principalmente el movimiento de iones, particularmente de sodio (Na^+) y potasio (K^+) que causan la carga eléctrica dentro de la célula para volver de nuevo desde su estado de despolarización positivo hasta su estado de descanso negativo. Las ondas de actividad eléctrica resultantes se conocen como potenciales de acción.



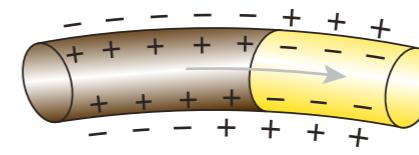
a. Potencial de descanso: la cara de la membrana está ligeramente en carga positiva; Na^+ en el exterior, K^+ en el interior



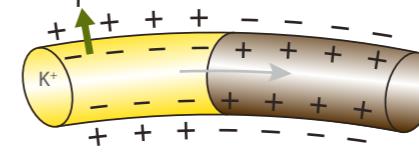
b. Estímulo: inicia la despolarización de la membrana localizada; cambios de la permeabilidad de la membrana; Na^+ entra en la célula



c. Estímulo fuerte: polaridad de la membrana invertida; potencial de acción iniciado



d. Propagación: la despolarización de la membrana altera la permeabilidad de la membrana adyacente; se repite (b)-(c); potencial de acción propagado



e. Repolarización: por difusión de iones a través de la permeabilidad alterada de la membrana

Figura 9 – El impulso nervioso

La llegada del impulso nervioso a la terminación de un axón estimula la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica entre las dos neuronas. Despues, los neurotransmisores se difunden a través de la hendidura sináptica, se unen al receptor y estimulan las dendritas de la segunda neurona. Desde ahí se propaga una señal nerviosa tanto por medios eléctricos como químicos, dentro de las células y entre ellas.



Una señal nerviosa se propaga tanto por medios eléctricos como químicos, dentro de las células y entre ellas.

Los axones están aislados por vainas de mielina como la capa plástica que envuelve el núcleo metálico en un cable eléctrico. Previene la disipación de la señal eléctrica a lo largo del axón. Estas vainas están formadas por células exclusivas para el SNC denominadas oligodendrocitos que rodean múltiples axones (hasta 60 axones diferentes a la vez). Las vainas de mielina se ven interrumpidas por una serie de espacios a lo largo de cada axón denominados nodos de Ranvier, donde no hay mielina. Los nodos de Ranvier son los medios por los que los impulsos nerviosos eléctricos son conducidos rápidamente a través de un axón, permitiendo a los potenciales de acción saltar de un nodo a otro a un ritmo acelerado.

La mielina es una glicoproteína (una proteína unida a moléculas de carbohidrato) y, como tal, es detectada por los componentes del sistema inmune. En la EM, la mielina es atacada y dañada por el propio sistema inmune del paciente, lo que deriva en placas endurecidas denominadas **esclerosis**. De esta manera, la vaina de mielina se daña y la transmisión de impulsos eléctricos se interrumpe. Inicialmente, la vaina de mielina se repara (teniendo en cuenta las remisiones en las primeras etapas de algunos tipos de EM), pero, finalmente, la vaina de mielina se rompe y los axones se dañan y se rompen. Esto está asociado con un aumento de la discapacidad.



En la EM, la mielina es atacada y dañada por el propio sistema inmune del paciente, lo que deriva en placas endurecidas denominadas **esclerosis**.

Los diferentes tipos de células que rodean las neuronas se denominan **células gliales**.

La **barrera hematoencefálica** protege el cerebro y el sistema nervioso de sustancias químicas y organismos potencialmente tóxicos (incluidos algunos medicamentos). Está compuesta por los capilares permeables más pequeños del cuerpo, revestidos por células endoteliales que están más pegadas entre sí que en el resto del cuerpo, para formar uniones más fuertes. Además, en el lado del SNC de la barrera, las células endoteliales están cubiertas por una fina membrana basal de células denominadas pericitos y los “pies” de los astrocitos (véase la Figura 10).

Las células gliales constan de:

Astrocitos

Las células aportan resistencia y anclaje entre las neuronas y los capilares sanguíneos. También desempeñan una función importante a la hora de hacer intercambios entre las neuronas y los capilares, y son como una especie de tampón que protege la delicada neurona de las sustancias tóxicas en la sangre.

Microglia

Estas células desempeñan la función de los fagocitos (eliminar las células nocivas) y son inmunocompetentes. Están involucradas en la progresión de varias enfermedades desmielinizantes, entre las que se incluye la EM.

Células ependimarias

Células gliales que bordean las cavidades del cerebro y la médula espinal, y ayudan a circular el fluido que forma una almohadilla protectora alrededor del SNC.



La barrera hematoencefálica tiene la función de proteger al cerebro y al sistema nervioso de sustancias químicas y organismos potencialmente tóxicos.

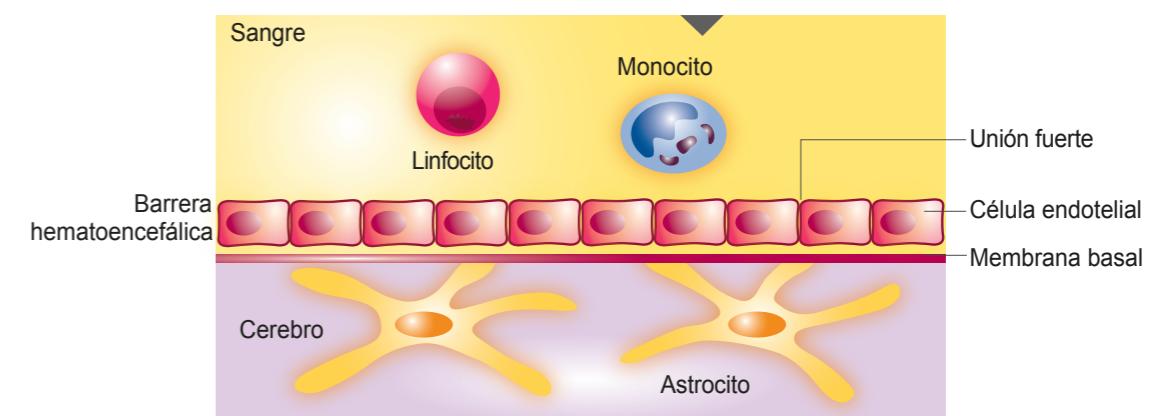


Figura 10 – Diagrama del vaso sanguíneo que forma la barrera hematoencefálica en el SNC

Únicamente el agua, la glucosa, los aminoácidos esenciales, los lípidos y las moléculas liposolubles pueden pasar a través de las membranas de estos capilares. Así pues, las hormonas normalmente no atraviesan esta barrera pero los compuestos liposolubles como el alcohol, los anestésicos y ciertos medicamentos pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

3.4.1 Estructura de la Médula Espinal

La médula espinal es una larga extensión del tronco encefálico que posibilita las dos vías de comunicación entre el cuerpo y el cerebro. En los humanos, existen 31 pares de nervios espinales que entran en la médula espinal tras penetrar en la columna vertebral desde el resto del cuerpo.

La médula espinal contiene sustancia gris y sustancia blanca. La sustancia gris rodea el canal central de la médula, que está repleto de líquido cefalorraquídeo, y forma las astas: dorsales y ventrales. Los nervios entran en la médula espinal por los ganglios de las raíces dorsales y ventrales mientras que las neuronas motoras entran por el ganglio de la raíz ventral. La sustancia blanca se encuentra en las columnas posterior, lateral y anterior, rodeada por las astas de la sustancia gris (véase la Figura 11).

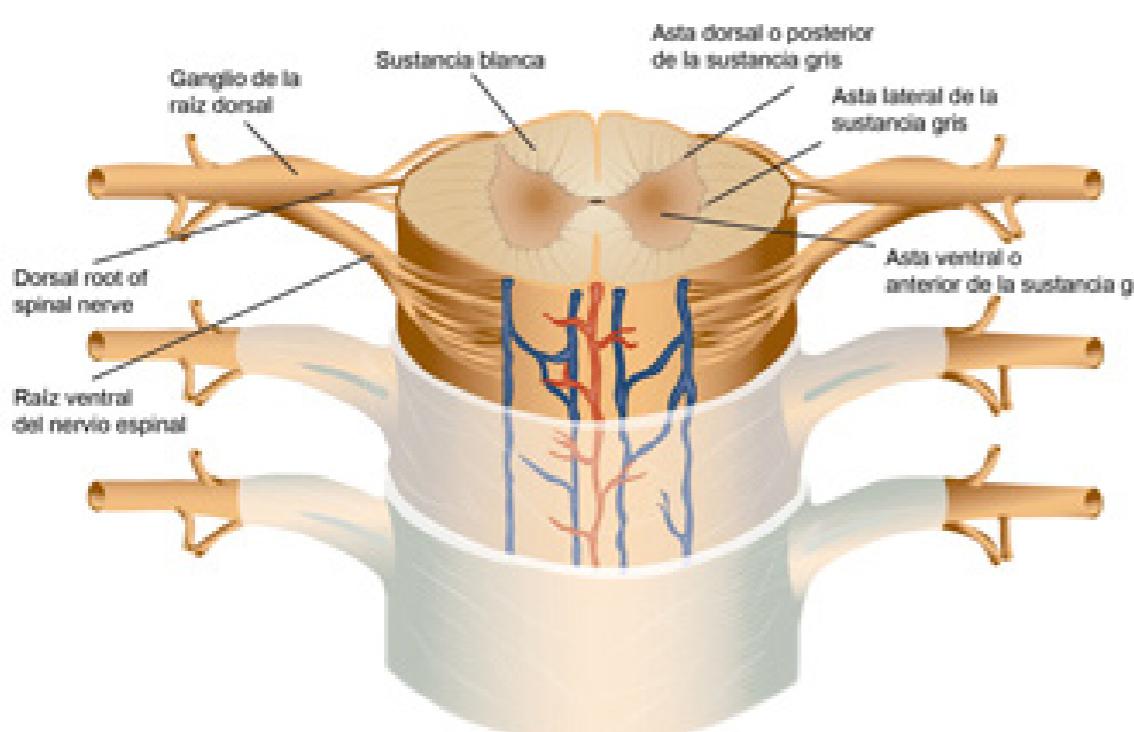


Figura 11 – Diagrama de la estructura de la médula espinal

3.4.2 Resumen



El sistema nervioso se divide en los siguientes componentes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Los dos sistemas juntos transmiten la información física y cognitiva tanto con referencia al macro como microentorno que hay dentro y alrededor del cuerpo, usando impulsos eléctricos como mecanismo de señalización.

La vaina que rodea la fibra del axón está compuesta por mielina y esto es fundamental para la generación y la propagación de señales eléctricas a lo largo de la fibra del axón. En la EM, el propio sistema autoinmune ataca y destruye esta vaina de mielina.

3.5 La Función General del Sistema Inmune Sano

El sistema inmune está altamente especializado y contiene muchos tipos de células diferentes y diversidad de mecanismos complejos. Se desarrolló como un medio para proteger el cuerpo contra amenazas específicas, entre las que se incluyen los microorganismos, ciertas moléculas como las toxinas y amenazas internas como tumores malignos. El sistema inmune:

- Posee un mecanismo específico para cada antígeno; reconoce las proteínas o las glicoproteínas en la membrana de una célula invasora
- Es sistémico; los componentes se encuentran en la circulación sistémica
- Tiene memoria; una vez que el cuerpo reconoce un antígeno, retiene la capacidad de originar una respuesta inmunitaria contra dicho antígeno en caso de que aparezca de nuevo en el cuerpo.



El sistema inmune protege al cuerpo contra amenazas específicas, entre las que se incluyen los microorganismos, ciertas moléculas como las toxinas y amenazas internas como tumores malignos.

3.5.1 Inmunidad Innata y Adaptativa

El sistema inmune tiene dos funciones distintas que interactúan para proteger al cuerpo contra organismos y compuestos peligrosos que entran en el cuerpo:

- El **sistema inmune innato** más primitivo (la primera línea de defensa no específica contra infecciones causadas por otros organismos)
- El **sistema inmune adaptativo** compuesto de células altamente especializadas y sistemáticas, y procesos que eliminan o previenen el crecimiento de agentes patógenos. Aporta la capacidad para reconocer y recordar agentes patógenos específicos (para generar inmunidad), y originar ataques más fuertes cada vez que se encuentra con el agente patógeno.

Todas las células del sistema inmune derivan de las células madre en la médula ósea. Después de proliferar como células madre no especializadas, empiezan a especializarse en tipos de células linfoides y mieloides.



Todas las células del sistema inmune derivan de las células madre en la médula ósea.

Las células linfoides (linfocitos B y T) son muy específicas en sus acciones y forman parte de la respuesta inmunitaria adaptativa.

Las células linfoides se diferencian en **células B** o **células T**, según si se producen en la médula (células B) o si se producen en la médula y migran al timo, donde maduran (células T). Cada una muestra un único tipo de receptor en su superficie y sólo reconocen un tipo específico de antígeno (véase la Figura 12).

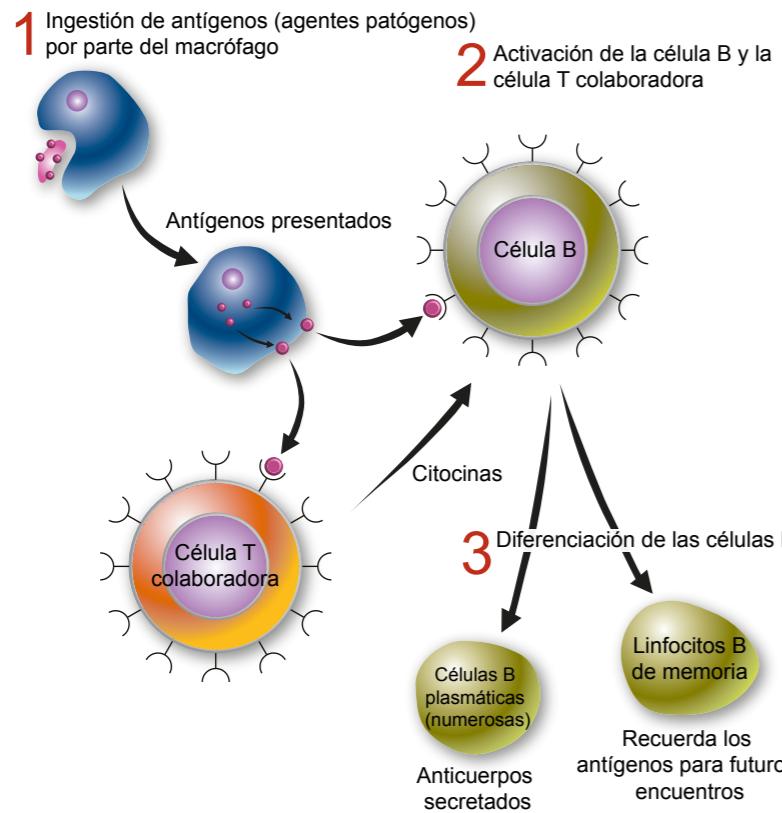


Figura 12 – La respuesta inmunitaria humoral

Células B

Las células B emigran al bazo, a los ganglios linfáticos y a los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT). Son responsables de producir y secretar anticuerpos. Estas células pueden diferenciarse en células B plasmáticas, que producen anticuerpos en respuesta a la amenaza de un antígeno, y los linfocitos B de memoria, que llevan el anticuerpo o receptor formado después de su primera exposición a dicho antígeno. Cuando se estimulan tras la segunda exposición ante el antígeno, los linfocitos B de memoria originan una respuesta inmunitaria más rápida y eficaz que las células B que no han sido expuestas con anterioridad.

Células T

Mensaje emergente del hipervínculo (incluye la Figura 13): Las células T maduran en el timo y después se concentran en órganos linfoides secundarios donde se diferencian en linfocitos T citotóxicos (también denominados linfocitos T CD8+) o células T colaboradoras (también conocidas como linfocitos T CD4+). Las células T son estimuladas por los macrófagos que han eliminado las células invasoras o virus, dirigiéndolas parcialmente y presentando a continuación diversas partes de la célula invasora en su superficie celular junto con un marcador celular de su propio complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Esto estimula los linfocitos T citotóxicos para reaccionar liberando sustancias químicas tóxicas y matar a las células infectadas. Los linfocitos T citotóxicos también estimulan las células T para diferenciarlas entre:

Los linfocitos que reconocen partículas del propio organismo normalmente se destruyen con rapidez y eficacia tan pronto como aparecen. Este proceso falla en el caso de las enfermedades autoinmunes.

T cells (cont'd)

- las células T Killer (células asesinas que expresan antígenos para los que son específicas)
- las células T colaboradoras (estimulan las células B y T)
- las células T reguladoras (inhiben las células B y T, y disminuyen la respuesta inmunitaria una vez que se ha completado el ataque)
- los linfocitos T de memoria (recuerdan antígenos para futuros encuentros)

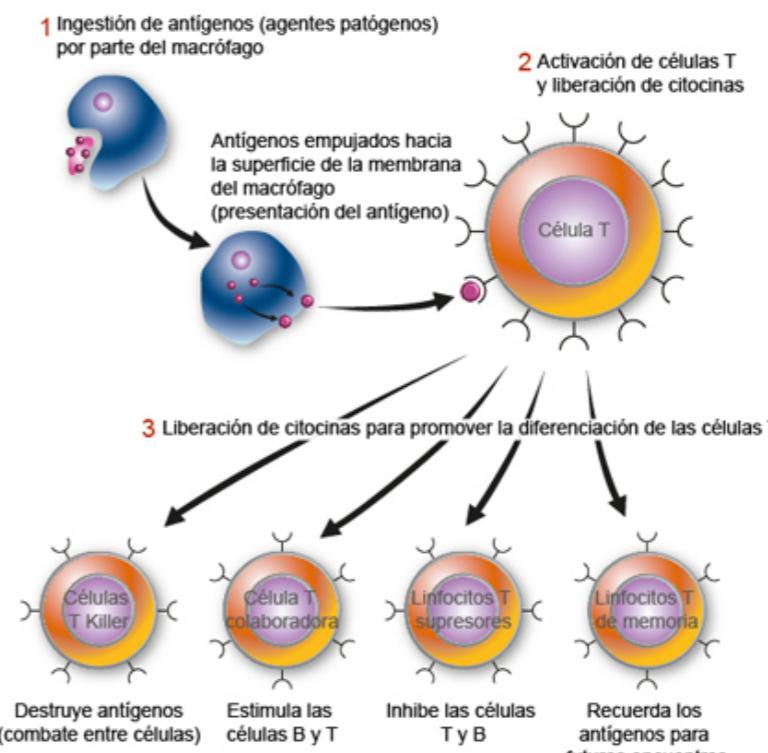


Figura 13 – La respuesta inmunitaria celular

3.5.2 Inmunidad Innata

Las células mieloides responden rápido y de manera no específica a la infección y crean la respuesta inmunitaria innata.

El sistema inmune innato es un mecanismo de defensa no específico, determinado genéticamente que proporciona una barrera inmediata contra la infección. Carece de especificidad y memoria, y no confiere una inmunidad protectora ni de larga duración. Sin embargo, desempeña una función vital en la activación del sistema inmune adaptativo a través del proceso de presentación del antígeno.

Los mediadores celulares del sistema inmune innato son los fagocitos (monocitos, macrófagos, células dendríticas y granulocitos) y las células natural killer (NK); los componentes solubles son proteínas del complemento y citocinas, entre otros.

3.5.3 Inmunidad Adaptativa

Existen dos tipos específicos de respuesta inmunitaria adaptativa: las respuestas inmunitarias humorales y las respuestas celulares. Las células T son las mediadoras eficaces de la respuesta celular, mientras que los anticuerpos secretados por las células B son los causantes de la respuesta humoral.

Inmunidad celular/mediada por células

Es donde los glóbulos blancos se involucran en la actividad inmune. Principalmente están involucrados los linfocitos, algunos de los cuales actúan directamente destruyendo las células extrañas o indirectamente liberando mediadores químicos que mejoran la respuesta inflamatoria o activa células que destruyen a los invasores.

Inmunidad humoral

El sistema inmune trabaja principalmente produciendo anticuerpos contra antígenos. Los anticuerpos son moléculas producidas por los linfocitos B y circulan en la sangre y en la linfa. Se unen a los antígenos expuestos por una bacteria invasora, virus u otros organismos, y los inactiva o facilita su destrucción por parte de las células del sistema inmune.



Consejo de Enfermería

¿Cómo describiría las funciones del sistema inmunitario a una persona con EM?

Es importante tener un conocimiento sólido de la patofisiología de la EM, puesto que una de las preguntas más comunes de los pacientes con EM es: “¿Qué es lo que causa esta enfermedad?”.

Yo normalmente comienzo explicando el sistema nervioso y cómo se divide en dos componentes principales:

- el sistema nervioso central (SNC) que consta del cerebro y la médula espinal.
- el sistema nervioso periférico (SNP), que consta de los nervios periféricos.

El SNC consta del cerebro y la médula espinal, además del nervio óptico. Es el principal sistema de coordinación e impulsos del cuerpo, que recibe y procesa la información recibida y envía respuestas. El SNC está conformado por muchos tipos de células, incluyendo neuronas. Las neuronas son células que envían mensajes desde el cerebro hasta el cuerpo, y viceversa. Las neuronas están conformadas por el cuerpo de la célula y el axón, que es como una cola larga. El axón normalmente está cubierto por una capa protectora que se llama mielina. En la EM, la mielina es atacada y dañada por el propio sistema inmunitario del paciente, lo que deriva en placas endurecidas denominadas esclerosis. Cuando la mielina se daña, también pueden destruirse los axones. Estas áreas de daños normalmente se ven en las RM y pueden generar síntomas de EM.

El sistema inmunitario nos protege de agentes patógenos y responde a las lesiones. El sistema inmunitario normal puede reconocer una amplia variedad de agentes patógenos, no ataca a su propio tejido y recuerda una exposición anterior a un agente patógeno extraño. Sin embargo, si el sistema inmunitario es anormal, las células inmunitarias B y T dañarían por error los propios tejidos de una persona. Esto es lo que ocurre en una enfermedad autoinmune como la EM. Los investigadores afirman que la EM es una consecuencia de una respuesta autoinmune anormal a la mielina desarrollada después de la exposición a algún agente ambiental en personas predispuestas genéticamente. Los efectos combinados de esta respuesta autoinmune causan desmielinización, daño axonal y cicatrización, y son responsables de la aparición de nuevas lesiones medulares y cerebrales vistas en la RM de pacientes con EM.

3.5.4 Resumen



- El sistema inmune nos protege de los agentes patógenos y responde a las lesiones. Presenta varias características importantes: diversidad, especificidad, capacidad para distinguir lo propio de lo extraño y memoria.
- El sistema inmune normal puede reconocer una amplia variedad de agentes patógenos, no ataca a su propio tejido y recuerda una exposición y respuesta anterior a un agente patógeno extraño.
- Algunas células B y T también tienen la capacidad para reaccionar contra antígenos propios. Un sistema inmune que funciona con normalidad mantiene estas células inmunitarias autorreactivas bajo vigilancia para evitar respuestas indeseadas.
- Sin embargo, si el sistema inmune no está regulado, la tolerancia a algunos antígenos propios podría verse interrumpida y las células B y T autorreactivas dañarían por error los propios tejidos de una persona. Esto es lo que ocurre en una enfermedad autoinmune como la EM.

3.6 Fisiopatología de la EM

Se desconoce la causa de la EM, pero se cree que tiene lugar cuando el sistema inmune es incapaz de distinguir los antígenos propios de los antígenos extraños. Los investigadores afirman que la EM es una consecuencia de una respuesta autoinmune anormal a la mielina desarrollada después de la exposición a algún agente ambiental en personas predispuestas genéticamente⁴⁴.



Los investigadores afirman que la EM es una consecuencia de una respuesta autoinmune anormal a la mielina desarrollada después de la exposición a algún agente ambiental en personas predispuestas genéticamente⁴⁴.

Cuando se provoca la respuesta inmune, se produce una activación de las células T periféricas y estos linfocitos activados salen de los ganglios linfáticos y migran a través de la barrera hematoencefálica (BHE) dentro del SNC. Una vez dentro del SNC, estas células se reactivan y estimulan la producción de citocinas inflamatorias que dañan la BHE y los componentes del SNC.

Los efectos combinados de esta respuesta autoinmune causan desmielinización, daño axonal y cicatrización, y son responsables de la aparición de nuevas lesiones medulares y craneales que se observan en la RM de pacientes con EM⁴⁴. La degeneración axonal y la transección axonal pueden provocar una disfunción neurológica permanente y esto puede iniciarse al comienzo de la enfermedad. Esta interrupción de la conducción en los nervios y la función nerviosa causa los signos y síntomas cognitivos, motores y sensoriales típicos de la EM. Además, puede producirse atrofia cerebral, que se cree que refleja el daño irreversible del tejido.

- Un componente genético es seguro.
- Se han propuesto posibles riesgos ambientales.



Esta interrupción de la conducción en los nervios y la función nerviosa ocasiona los signos y síntomas cognitivos, motores y sensoriales típicos de la EM.

3.6.1 La lesión de la Esclerosis Múltiple

La marca patológica de la EM es la placa^{45,46}. Las lesiones se caracterizan histológicamente por la hipercelularidad, la infiltración de los linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos, la pérdida de oligodendrocitos y mielina, el daño axonal y el edema del parénquima. La remielinización se observa de vez en cuando. Las lesiones pueden tener lugar en cualquier parte de la sustancia blanca y de la sustancia gris del SNC; sin embargo, la mayor parte se encuentran en la sustancia blanca profunda y en la médula espinal.



La marca patológica de la EM es la placa. Las lesiones pueden tener lugar en cualquier parte de la sustancia blanca y de la sustancia gris del SNC; sin embargo, la mayor parte se encuentran en la sustancia blanca profunda y en la médula espinal.

Existe una preferencia por la formación de lesiones perivenulares y periarteriolares. Por consiguiente, las lesiones normalmente se encuentran en áreas con una alta vascularización, entre las que se incluyen el nervio óptico, la médula espinal, la región yuxtap cortical y la zona periventricular.

De este modo, los primeros síntomas clínicos se asocian a menudo a las lesiones del tronco encefálico, del nervio óptico, de la médula espinal o del cerebelo, causando una neuritis óptica, una mielitis transversa o un síndrome del tronco encefálico.

3.6.2 Principales Procesos Patológicos: Inflamación y Neurodegeneración

Los principios de la expresión clínica de la EM son los brotes y la progresión de la enfermedad que conduce hacia una discapacidad permanente progresiva.

- Los brotes se deben a la desmielinización inflamatoria aguda.
- La progresión refleja la neurodegeneración, lo que incluye la pérdida axonal y gliosis (esclerosis) con incremento de la atrofia cerebral⁴⁷⁻⁵⁰.

En un momento se pensó que la secuencia patológica era una inflamación inicial que causaba la desmielinización, lo que derivaba en la pérdida axonal en etapas posteriores de la enfermedad, secundaria a la repetición de acontecimientos inflamatorios. Sin embargo, la información más actual indica que la inflamación y la neurodegeneración se producen casi o justo al mismo tiempo. Esta información ha sido respaldada por estudios de autopsias y de RM que han revelado que el daño axonal tiene lugar en las fases más tempranas de la EM^{14,}

^{47,50-52}. De hecho, existe información que demuestra que el daño axonal/neuronal en la EM puede ocurrir, en gran medida, independientemente de los procesos inflamatorios⁵².

Esta información favorece el inicio del tratamiento de EM tan pronto como sea posible, incluso antes de que la discapacidad permanente sea evidente.



La desmielinización inflamatoria aguda es la causante de los brotes. La progresión refleja la neurodegeneración, incluso la pérdida axonal. La información indica que la inflamación y la neurodegeneración se producen casi o justo al mismo tiempo.

3.6.3 Las células Implicadas en la Patogenia de la EM

El tipo principal de células implicadas en la EM son las células B y T. Aparentemente, la EM está causada por las células T activadas específicas para la mielina, que reaccionan con uno o más antígenos de la mielina, lo que produce la formación de las típicas lesiones inflamatorias desmielinizantes^{46,47,53}.

Esto está respaldado por estudios en animales que han demostrado que los linfocitos T CD8+ o CD4+ causan la desmielinización del SNC. La entrada de estas células activadas de la periferia al SNC causa la interrupción de la barrera hematoencefálica (BHE). En las personas genéticamente predisponentes a la EM, esto se inicia supuestamente por un desencadenante ambiental, como se indicó anteriormente (p. ej., un agente infeccioso)^{46,53}. Ese acontecimiento inicial puede regular al alza las moléculas de adhesión en el cerebro y en el endotelio de la médula espinal (p. ej. VCAM-1), lo que permite la transmigración de los linfocitos circulantes^{46,53}.

Las células T deben activarse para entrar en el SNC y este proceso y los eventos relacionados con la penetración de la BHE y el subsiguiente daño del tejido son bastante **complejos**, ya que necesitan la adhesión y la posterior reactivación después de la entrada:

Complejos

El primer paso es la activación periférica de las células T que reconocen a los antígenos en el SNC. Para que esto suceda, el fragmento de antígeno debe ser presentado a la célula T envuelto en el CPH que está presente en las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, monocitos, macrófagos, células microgliales del SNC y células B)⁴⁴. Las células T activadas se adhieren a las células endoteliales de la BHE (paso 2). Las proteínas solubles degradan la BHE permitiendo que las células T invadan el SNC, donde se reactivan y dañan la mielina.

Las células T activadas se diferencian en subconjuntos conocidos como células colaboradoras, que incluyen:

- Células colaboradoras tipo 1 (Th-1): las citocinas producidas incluyen las dañinas y proinflamatorias IL-12, IL-23, INF γ , TNF α
- Células colaboradoras tipo 2 (Th-2): Las citocinas liberadas incluyen las antiinflamatorias/protectoras IL-4, IL-5, IL-13 y posiblemente IL-10.

En la EM, la balanza se inclina hacia una respuesta de Th-1 y las respuestas Th-1 y Th-2 moduladoras son un objetivo del tratamiento de la EM⁴⁴.

Aunque el foco de lesión del SNC se centra en la patogenia mediada por células T, una evidencia cada vez mayor indica que la inmunidad humorar también desempeña una función clave⁵⁴⁻⁵⁶. Desde hace mucho tiempo se han observado niveles elevados de inmunoglobulinas en el LCR de pacientes con EM⁵⁴.

En los últimos años, se ha sugerido que el potencial para la desmielinización ha sido inducido por la presencia de inmunoglobulinas^{54,55}. **Se ha observado la presencia de células B en las meninges de muchos pacientes con EM**, especialmente en los que padecen EMSP, lo que puede indicar que la maduración de la célula B puede producirse en el SNC⁵⁶.

3.6.4 Resumen



- La fisiopatología de la EM consta de dos componentes: la inflamación y la neurodegeneración.
- Los brotes son la expresión clínica de la desmielinización inflamatoria aguda, mientras que la progresión refleja los procesos neurodegenerativos, incluyendo la pérdida axonal con un aumento de la atrofia cerebral.
- Investigaciones más recientes indican que la inflamación y la neurodegeneración se producen casi o justo al mismo tiempo.
- Esta información apoya el inicio del tratamiento en la EM lo antes posible.

Se ha observado la presencia de células B en las meninges de muchos pacientes con EM

Los mecanismos potenciales por los que la acumulación de células B en el SNC puede contribuir a la patogenia de la EM incluyen la presentación de antígenos, la producción de citocinas proinflamatorias, la fijación de complementos y las redes antiidiotípicas. Una teoría es que los linfocitos B de memoria en el LCR de los pacientes con EM pueden ampliar las respuestas de la célula T en el SNC mediante la presentación de péptidos antigenicos.



Punto de Aprendizaje Reflexivo

¿Cuál es la importancia de comprender los procesos inflamatorios y neurodegenerativos de la EM para mi función como enfermera especializada en EM?

4 Fisiopatología Relacionada con los Síntomas de la EM

4.1 Objetivos de Aprendizaje

Después de la revisión de esta sección, debería ser capaz de:



- Describir las causas fisiopatológicas subyacentes de los síntomas más comunes asociados con la EM.
 - Reconocer la importancia central de la inflamación y la desmielinización de los axones que interrumpen la conducción neuronal.
 - Entender que la patología cortical, es decir, las lesiones inflamatorias focales (lesiones corticales) y la atrofia (grosor cortical), pueden determinar la discapacidad cognitiva en la EM.

4.2 Introducción



Las personas con EM pueden mostrar una variedad de síntomas excepcionalmente amplia. Esto se debe en gran medida a la distribución semialeatoria de las lesiones en el sistema nervioso central (SNC). La mayor parte de las lesiones aparecen en regiones aparentemente “silenciosas” del cerebro, y por lo tanto no causan síntomas detectables. La enfermedad es mucho más activa que lo que puede indicar el control clínico. La mayoría de los síntomas están relacionados con una pérdida de función. Durante los brotes, esto se debe a un fallo de la conducción axonal en el lugar de la lesión. El bloqueo de la conducción es causado por la desmielinización local que impide la conducción saltatoria. Además, se ve afectado por la inflamación que contribuye al déficit neurológico al modificar las propiedades de las células gliales, particularmente de los astrocitos y la microglia. Esto puede afectar la función neurológica.

Las remisiones están relacionadas con la recuperación de los axones afectados y con la remielinización que restablece la conducción de los axones desmielinizados. Existe también resolución de la inflamación. Sin embargo, la conducción nerviosa sigue siendo más lenta y menos segura de lo normal, fácilmente alterada por cambios como el incremento de la temperatura corporal (fenómeno de Uhthoff), y el haber conducido recientemente un gran número de impulsos. La remisión es incompleta cuando la lesión ha llevado a la transección y por lo tanto la consecuente pérdida axonal. La progresión en la EM está relacionada principalmente con la pérdida axonal crónica y difusa retardada en un entorno de inflamación.



Lectura recomendada: Smith KJ. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56(12): 1299–303.



Las remisiones están relacionadas con la recuperación de los axones afectados y con la remielinización que restablece la conducción de los axones desmielinizados. La progresión en la EM está relacionada principalmente con una pérdida axonal crónica y difusa retardada en un entorno de inflamación.

Algunos síntomas en la EM se denominan “positivos”, ya que surgen de una hiperexcitabilidad adquirida de axones desmielinizados. Esto puede ocurrir ya sea espontáneamente (p. ej., parestesias) o mecánicamente.

4.3 Sensibilidad de los Pacientes con EM al Calor



Lectura recomendada⁵⁷: Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, et al. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.

Se informó que entre el 60% y el 80% de las personas con EM diagnosticadas son sensibles al calor ambiental⁵⁸. De hecho, la visión borrosa, conocida como fenómeno de Uthoff y descrita por primera vez en 1890, se debe al aumento de la temperatura corporal por ejercicio físico⁵⁹.

En una encuesta multinacional por Internet sobre pacientes con EM (n=2.529), el 70% informó que las temperaturas altas empeoraron su EM (p. ej., darse una ducha caliente o usar el secador de pelo) mientras que beber un vaso de agua fría podría aliviar los síntomas⁶⁰.



Se informó que entre el 60% y el 80% de las personas diagnosticadas de EM son sensibles al calor ambiental.

La reacción al calor bloquea el potencial de acción/bloqueo de conducción de la neurona desmielinizada^{59,61}. La desmielinización genera una velocidad de la conducción nerviosa más lenta. Curiosamente, aumentos muy pequeños de la temperatura (debido tanto a las condiciones externas como al ejercicio) también pueden bloquear los potenciales de acción^{61,62}. Relatos de síntomas provenientes de pacientes con molestias causadas por la temperatura pueden variar considerablemente, lo que indica que los mecanismos pueden ser múltiples.

Después de la normalización de la temperatura, los signos y síntomas normalmente mejoran o desaparecen^{58,59}. La sensibilidad al calor se ha descrito como un correlato importante de los síntomas de fatiga en la EM⁶³⁻⁶⁵.



Los aumentos muy pequeños de la temperatura pueden bloquear los potenciales de acción. Después de la normalización de la temperatura, los signos y síntomas normalmente mejoran o desaparecen.

4.4 Relación de la Fatiga con la Fisiopatología de la EM



Lectura recomendada⁶⁶: Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of fatigue to MS pathophysiology. *Arch Neurol*. 2010; 67(4): 447-53.

La fatiga es un síntoma frecuente de los pacientes con esclerosis múltiple⁶³. Tiene un gran impacto en la calidad de vida⁶⁷, pero sus mecanismos fisiopatológicos siguen sin comprenderse completamente. Una explicación es que la fatiga en la EM podría deberse a la dificultad para seleccionar y planificar acciones, así como para integrar información diferente más que a la discapacidad física y al deterioro motor⁶⁸⁻⁷¹. Esto está en consonancia con un modelo propuesto por Chaudhuri y Behan, que afirma que “no se inician o mantienen tareas de atención (fatiga mental) y actividades físicas (fatiga física) que requieren automotivación”⁷².



La fatiga en la EM podría deberse a la dificultad para seleccionar y planificar acciones.

4.5 Neuritis Óptica



Lectura recomendada⁷³: Chu ER. Optic neuritis-more than a loss of vision. *Australian Family Physician* 2009; 38(10): 789-93.

La neuritis óptica (NO) es causada por una inflamación aguda del nervio óptico que origina una pérdida dolorosa de la visión. Es la neuropatía óptica más común detectada en la práctica clínica^{74,75} y a menudo se asocia con la EM⁷⁶. Sin embargo, entre cada ataque, los nervios ópticos pueden experimentar una recuperación de la visión.



La neuritis óptica es causada por una inflamación aguda del nervio óptico que origina una pérdida dolorosa de la visión.

La NO puede deberse a la desmielinización e inflamación del nervio óptico y su revestimiento, lo que produce una inflamación de los músculos extraoculares rectos que rodean el nervio óptico. La afectación del músculo recto produce dolor ocular, especialmente al mover el ojo. Sin reparar en la etiología, las células inflamatorias rodean el nervio óptico, producen edema y fragmentación del tejido nervioso que, posteriormente, será fagocitado por los macrófagos, lo que supondrá mayor degeneración y signos de disfunción del nervio óptico⁷⁷.

4.6 Los Síntomas Positivos y la Esclerosis Múltiple

Las personas con EM pueden experimentar una amplia variedad de fenómenos positivos y los registros en los axones desmielinizados experimentalmente indican que esto se debe a la actividad ectópica en los axones desmielinizados hiperexcitables. Esto se manifiesta clínicamente como una sensación de hormigueo en el tronco y las extremidades. Algunos pacientes también informan de la presencia de sensaciones provocadas por los movimientos del cuerpo que distorsionan áreas del sistema nervioso que contienen los axones desmielinizados. Por ejemplo, los pacientes con lesiones cervicales en la parte posterior de la columna pueden experimentar una sensación de "sacudida eléctrica" cuando giran la cabeza y, a su vez, los pacientes con lesiones desmielinizantes en el nervio óptico pueden experimentar destellos al mover los ojos.

El dolor es un síntoma común en los pacientes con EM y parece tener varios orígenes. Las sensaciones de dolor podrían proceder de los impulsos ectópicos generados en las fibras del dolor. Existe evidencia que sugiere que algunos fenómenos positivos pueden desencadenarse por la propagación del tráfico de impulsos normales a través del lugar de desmielinización.

4.7 Trastornos Psiquiátricos en Pacientes con EM



Lectura recomendada⁷⁸: Fazito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664–7

La EM puede relacionarse con varios trastornos psiquiátricos como trastornos de ánimo, comportamiento y de la personalidad. Entre estos trastornos, la depresión es el que se ha informado más frecuentemente⁷⁹. Los síntomas psiquiátricos se observan con frecuencia durante la evolución de la enfermedad, pero éstos son inusuales como primeros síntomas y su incidencia se estima en el 1% de los casos de EM.

Las personas con EM muestran trastornos psiquiátricos secundarios a lesiones desmielinizantes en el lóbulo temporal. La fisiopatología de esta observación no se comprende completamente^{80,81}. Las funciones del lóbulo temporal son el lenguaje, la memoria y las emociones. Las lesiones en esta región del cerebro pueden producir alucinaciones, trastornos del estado de ánimo y del pensamiento, euforia, irritabilidad y déficit cognitivo. Esta región del cerebro se asocia especialmente con alteración psiquiátrica⁸⁰.

4.8 Trastorno Cognitivo en la EM

Según la fase y el tipo de enfermedad, el 40–65% de los pacientes con EM desarrollan varios grados de disfunción cognitiva. Los estudios patológicos y de RM no han podido demostrar la existencia de una correlación entre el deterioro cognitivo y la patología de la sustancia blanca subcortical. La correlación también es poco evidente cuando se consideran los indicadores de RM de la atrofia de todo el cerebro (sustancia blanca y sustancia gris). En las últimas décadas, las observaciones han aportado cada vez más evidencias de un papel fundamental de la patología cortical; es decir, lesiones inflamatorias focales (lesiones corticales) y atrofia (grosor cortical), en la determinación de la discapacidad cognitiva selectiva o global en los pacientes con EM. Mediante la aplicación de una nueva técnica, se ha observado que los déficits cognitivos específicos, tales como el deterioro de la memoria, los problemas de atención y de velocidad de procesamiento mental reducida podrían explicarse mejor por anomalías estructurales corticales que por lesiones de la sustancia blanca subcortical. Por lo tanto, la evaluación por MR de la patología cortical debería incluirse en el examen de rutina de los pacientes con EM, especialmente aquellos con signos/síntomas de disfunción cognitiva.



Estudios patológicos y de RM no han podido demostrar la existencia de una relación estricta entre el deterioro cognitivo y la patología de la sustancia blanca subcortical. La evaluación por RM de la patología cortical debería incluirse en el examen de rutina de pacientes con EM.

Estas observaciones se mostraron en un estudio realizado por Calabrese y colegas, en el que 24 pacientes con EM remitente-recurrente (34,3%) se clasificaron como pacientes con trastorno cognitivo⁸². El estudio evidenció que la carga de lesiones corticales y la pérdida de tejido se encuentran entre los cambios estructurales principales que se asocian al trastorno cognitivo en la EM remitente-recurrente.

4.9 Fisiopatología de la Disfunción Intestinal en la EM



Lectura recomendada⁸³: Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441–8.



La EM puede afectar el control neurológico extrínseco de la función del esfínter y del intestino.

La función intestinal y la continencia dependen de la integridad del tránsito intestinal, la función muscular del suelo pélvico, la sensación ano-rectal, la motivación para mantener el control intestinal y la capacidad para ir al baño. La EM puede afectar al control neurológico extrínseco de la función del esfínter y del intestino. Esto puede ocurrir en cualquier nivel de la jerarquía neural. Por ejemplo, el trastorno emocional debido a la afectación del lóbulo frontal puede provocar trastornos de la conducta, lo que puede impedir la relajación del suelo pélvico o causar la indiferencia al tenesmo rectal. La afectación de los centros cerebrales de control autonómico puede disminuir la función motora del colon.

También existe evidencia de la afectación de las vías motoras espinales en pacientes con EM con disfunción intestinal. Otros factores que podrían afectar la función intestinal incluyen debilidad muscular, espasticidad, fatiga y escasa movilidad. Algunos medicamentos afectan la función visceral; por ejemplo, los anticolinérgicos prescritos para la disfunción vesical, los antidepresivos o antiespásticos.

4.10 Los Síntomas Vesicales y la EM



Lectura recomendada⁸⁴: Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905–15.

Se estima que el 64-68% de los pacientes con EM ha incrementado la urgencia urinaria, la frecuencia, la incontinencia urinaria y la vacilación durante el día.

La vía final de mediación de la función motora vesical se produce en las vías colinérgicas. La EM puede causar una disfunción del tracto urinario compleja en varios niveles, que puede progresar. Los síntomas urinarios se incrementan con la duración prolongada de la enfermedad y la afectación del sistema motor. Las lesiones anatómicas se producen normalmente en la médula espinal, pero también pueden verse afectados los centros corticales.

4.11 Resumen



- La causa principal de síntomas como la parálisis, la ceguera y el entumecimiento es el bloqueo de la conducción en los nervios. Esto se debe en gran parte por la desmielinización y la inflamación.
 - Se ha reconocido ampliamente la sensibilidad de estos síntomas a los cambios en la temperatura corporal.
 - Los síntomas como la sensación de hormigueo se deben a la generación ectópica de impulsos y el desencadenamiento de otros impulsos falsos mediante la transmisión de impulsos normales en las áreas de desmielinización.
 - Probablemente, el trastorno cognitivo se deba a lesiones asociadas con la corteza cerebral.

Punto de Aprendizaje Reflexivo



¿Cómo se vincula la comprensión de la fisiopatología de los síntomas de la EM con un manejo eficaz de los pacientes?

Resumen del Módulo



- La EM es el trastorno neurológico crónico más común en los adultos jóvenes.
- Tiende a ser más común en países más alejados del ecuador.
- La raza, el género, la genética y los factores ambientales pueden influenciar la incidencia de la enfermedad.
- Si bien la EM se clasifica por lo general en cuatro tipos principales, el pronóstico puede variar considerablemente entre los pacientes.
- El sistema nervioso se divide en los siguientes componentes: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).
- Los dos sistemas juntos transmiten la información física y cognitiva sobre los macro y microambientes que hay dentro y alrededor del cuerpo, usando impulsos eléctricos como mecanismo de señalización.
- Las vainas que rodean una fibra de axón están compuestas de mielina y esto es vital para la generación y la propagación de señales eléctricas a lo largo de la fibra del axón.
- En la EM, el propio sistema inmune ataca y destruye esta vaina de mielina.
- El sistema inmune nos protege de agentes patógenos y responde a las lesiones. Presenta varias características importantes: diversidad, especificidad, capacidad para distinguir lo propio de lo extraño y memoria.
- El sistema inmune normal puede reconocer una amplia variedad de agentes patógenos, no ataca a su propio tejido y recuerda una exposición y respuesta previa a un agente patógeno extraño.
- Algunas células B y T también tienen la habilidad de reaccionar contra抗ígenos propios. Un sistema inmune que funciona con normalidad mantiene estas células inmunitarias autorreactivas bajo vigilancia para evitar respuestas indeseadas.
- Si el sistema inmune no está regulado, la tolerancia a algunos抗ígenos propios podría verse interrumpida y las células B y T autorreactivas dañarían por error los propios tejidos de una persona. Esto es lo que ocurre en una enfermedad autoinmune como la EM.
- La fisiopatología de la EM consta de dos componentes: la inflamación y la neurodegeneración.
- Los brotes son la expresión clínica de una desmielinización inflamatoria aguda, mientras que la progresión refleja los procesos neurodegenerativos, incluyendo la pérdida axonal con un incremento de la atrofia cerebral.
- Investigaciones más recientes indican que la inflamación y la neurodegeneración se producen casi o justo al mismo tiempo.

- La causa principal de síntomas como la parálisis, la ceguera y el entumecimiento es el bloqueo de la conducción en los nervios. Esto se debe principalmente a la desmielinización y la inflamación.
- Se ha reconocido ampliamente la sensibilidad de estos síntomas a los cambios de la temperatura corporal.
- Síntomas como la sensación de hormigueo se deben a la generación ectópica de impulsos y el desencadenamiento de otros impulsos falsos mediante la transmisión de impulsos normales en áreas de desmielinización.
- Probablemente, los trastornos cognitivos se deban a lesiones asociadas a la corteza cerebral.

Referencias

1. Hauser SL and Goodin SC. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In Fauci AS, Braunwald E, Karger DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008: Chapter 375.
2. World Health Organisation and Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World* 2008.
3. Alonso A and Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008; 71(2): 129–35.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carlton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700–22.
5. Fleming JO and Carrithers MD. Diagnosis and management of multiple sclerosis: A handful of patience. *Neurology* 2010; 74(11): 876–7.
6. Gold R, Linington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 2006; 129(Pt 8): 1953–71.
7. Kantarci O and Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 248–54.
8. Coleman J, Rath L, Carey J. Multiple Sclerosis and the role of the MS nurse consultant. *Aust Nurs J* 2001; 9(3): Suppl. 1–4.
9. Hopman WM, Coo H, Edgar CM, et al. Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(2):160–66.
10. Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP, et al. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: A population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012; e pub ahead of print.
11. Grytnes Torkildsen N, Lie SA, Aarseth JH, et al. Survival and cause of death in MS: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008; 14(9): 1191–8.
12. Kingwell E, van de Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(1): 61–6.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4): 907–11.
14. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006; 332(7540): 525–7.
15. Compston A. The basis for treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 41–7.
16. Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995; 161: 11–22.
17. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED (eds). *Multiple sclerosis: a re-appraisal*. Edinburgh; Churchill Livingstone; 1972: 543–48.
18. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16(2): 327–49.
19. Kurtzke JF. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis, Clinical and Pathogenic Basis*. Rainew CS, McFarland HF, Tourelotte WW, Eds. London: Chapman and Hall, 1997.
20. Huang H, Hughes M, Mobley S, et al. APOE genotypes in African American female MS patients. *Neurosci Lett* 2007; 414(1): 51–6.
21. Detels R, Visscher BR, Malmgren RM, et al. Evidence for lower susceptibility to MS in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977; 105(4): 303–10.
22. Absoud M, Cummins C, Chong WK, et al. Paediatric UK demyelinating disease longitudinal study (PUDDLS). *BMC Pediatr* 2011; 11: 68.
23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 288–99.
24. Willer CJ and Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13(3): 241–7.
25. Barnes D. *Multiple sclerosis. Questions and answers*. UK Merit Publishing International; 2000.
26. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221–31.
27. Robertson NP, Fraser M, Deans J, et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(Pt 2): 449–55.
28. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, et al. Evidence of additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology* 2002; 59(4): 549–55.
29. Zivich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, et al. Genetics and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Semin Immunol* 2009; 21(6): 328–33.
30. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *Annals of Neurology* 1993; 33(3): 281–5.
31. Bruder CE, Piotrowski A, Gijsber AA, et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763–71.
32. Baranzini SE, Mudge J, van Velkinburgh JC, et al. Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature* 2010; 464(7293): 1351–6.
33. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877–82.
34. Handunnetthi L, Handel AE, Ramagopalan SV. Contribution of genetic, epigenetic and transcriptomic differences to twin discordance in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(9): 1379–81.
35. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 2009; 4(2): e4565.
36. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T-cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2009; 4(8): e6635.
37. Cantorna MT. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2): S135–8.
38. Golan D, Somer E, Dishon S, et al. Impact of exposure to war stress on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 64(2): 143–8.
39. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007; 130(Pt 10): 2589–95.
40. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in MS. *Neurology* 2009; 73(7): 504–10.
41. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 952–60.
42. Kriesel JD, Sibley WA. The case for rhinoviruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(1):1–4.
43. Murray J. Infection as a cause of multiple sclerosis. *BMJ* 2002; 325(7373): 1128.
44. Bar-Or A. Immunology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 149–75.

Referencias

45. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(13): 938-52.
46. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 942-55.
47. Fox RJ, Bethoux F, Goldman MD, et al. Multiple sclerosis: Advances in understanding, diagnosing and treating the underlying disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(1): 91-102.
48. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(20): 1430-8.
49. Frohman EM. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am* 2003; 87(4): 867-97.
50. Trapp BD, Petersen J, Ransohoff RM, et al. Axonal transaction in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5): 278-85.
51. Peterson LK, Fujinami RS. Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of MS. *J Neuroimmunol* 2007; 184(1-2): 37-44.
52. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 2): 433-7.
53. Dhib-Jalbut S. Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(22 Suppl 3): S13-21.
54. Edwards JC, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(5): 394-403.
55. Maglizzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associated with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4): 1089-104.
56. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS at a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26(5): 254-6.
57. Flensner G, Ek A-C, Söderhamn O, et al. Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology – an explorative survey. *BMC Neurol* 2011; 11: 27.
58. Syndulko K, Jafari M, Woldanski A, Baumhefner RW, Tourtellotte WW. Effects of Temperature in multiple sclerosis: a review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 1996; 10:23-34.
59. Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci* 1995; 129(1): 1-8.
60. Simmons RD, Ponsonby AL, van der Mei I, et al. What affects your MS? Responses to an anonymous, Internet-based epidemiological survey. *Mult Scler* 2004; 10(2): 202-11.
61. Marino FE. Heat reactions in multiple sclerosis: An overlooked paradigm in the study of comparative fatigue. *Int J Hyperthermia* 2009; 25(1): 34-40.
62. Baker DG. Multiple sclerosis and thermoregulatory dysfunction. *J Appl Physiol* 2002; 92(5): 1779-80.
63. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65(3):135-8.
64. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435-7.
65. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, et al. A prospective study of fatigue in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338-43.
66. Pellicano C, Gallo A, Li X, et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with MS. *Arch Neurol* 2010; 67(4): 447-53.
67. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205(1): 51-8.
68. Tartaglia MC, Narayanan S, Arnold DL. Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 2008; 15(4): 413-9.
69. DeLuca J, Johnson SK, Natelson BH. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1993; 50(3): 301-4.
70. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, et al. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008; 270(1-2): 28-39.
71. Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45(1): 33-8.
72. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-88.
73. Chu ER and Chen CS. Optic neuritis - more than a loss of vision. *Aust Fam Physician* 2009; 38(10) 789-93.
74. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, et al. Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 375-80.
75. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273-80.
76. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. *Semin Ophthalmol* 2003; 18(4): 174-80.
77. Germann CA, Baumann MR, Hamzavi S. Ophthalmic diagnoses in the ED: Optic neuritis. *Am J Emerg Med* 2007; 25(7): 834-7.
78. Fazzito MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3a): 664-7.
79. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 2): II73-6.
80. Gudiene D, Burba B. Mental disorders and their relation to brain location: diagnostic problems. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39(2): 114-21.
81. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psychosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci* 2006; 13(2): 282-4.
82. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9): 1144-50.
83. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 441-8.
84. Nicholas R, Young C, and Friede T. Bladder symptoms in multiple sclerosis: a review of pathophysiology and management. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(6): 905-15.



A Project of the European Multiple Sclerosis Platform

Impulsado por la EMSP en colaboración con la IOMSN y la RIMS



European network for best practice and research

Acreditado por el CCFCPS e ICN en asociación con la EANN

