

# Interés de los brotes en la esclerosis múltiple. Fisiopatología y tratamiento

C. de Andrés

## THE INTEREST OF MULTIPLE SCLEROSIS ATTACKS. PHYSIOPATHOLOGY AND THERAPY

**Summary.** Aims. To review the clinical concept of an attack, the physiopathological mechanisms underlying the symptoms of the attack, in the recovery phase, and those corresponding to the progressive or degenerative phase of the disease. Development. Although they do not explain the exact mechanisms responsible for the onset of the attack or the processes that account for the clinical and pathological heterogeneity, most research studies suggest that the lesions produced in multiple sclerosis are the consequence of complex immunological interactions that take place mostly in the white matter of the central nervous system. These lesions affect, to variable extents, the myelin and the axon. We survey how these events are reflected in the images obtained by magnetic resonance. Clinical observations have shown that, in some patients, infections and hormones can exert an influence on the activity of the disease. Recovery, in the initial stages at least, would be produced by the action of poorly understood mechanisms that limit inflammation, and by local or cortical neuroplasticity or repair processes. Finally, we discuss the mechanisms behind the action of corticoids that justify their use when treating these attacks. Conclusion. A more thorough understanding of these events opens up the way to providing better therapy in the future. [REV NEUROL 2003; 36: 1058-64]

**Key words.** Attack. Multiple sclerosis.

## INTRODUCCIÓN

El brote, también llamado recaída o exacerbación, es un concepto clínico que se ha definido como la aparición de síntomas o signos nuevos de disfunción neurológica, de duración superior a 24 horas, o el deterioro significativo de síntomas preexistentes que se habían estabilizado o permanecido ausentes durante 30 días. Habitualmente, el comienzo es subagudo y, tras un período estacionario, los síntomas suelen mejorar o desaparecer (remisión). El empeoramiento transitorio de los síntomas previos o de los signos residuales por el incremento de la temperatura, la fiebre o el estrés, no se considera brote.

El brote puede ser la expresión de una lesión única o múltiple, en cuyo caso los datos clínicos o los signos de exploración indicarían lesiones en diferentes localizaciones del sistema nervioso central (SNC). En la fase inicial, la media de brotes al año es de 0,5, aunque ocasionalmente hay pacientes que en el primer año pueden presentar dos o más brotes. La identificación adecuada de los brotes depende de la frecuencia de las visitas y del cuidado dedicado a su identificación. En general, los brotes descienden con la evolución de la enfermedad. Los síntomas, en algunos pacientes, pueden variar por cambios hormonales, alteraciones del sueño o el efecto sedante de determinados medicamentos.

La mayoría de los estudios epidemiológicos están de acuerdo en que la edad de comienzo (por encima de 40 años), los síntomas motores y cognitivos, los síntomas polirregionales, el número de brotes y las secuelas tras los brotes al inicio de la enfermedad, son factores de mal pronóstico a largo plazo [1,2]. Sin embargo, hay

autores que cuestionan la influencia de los brotes en la discapacidad a largo plazo [3].

La progresión se define como un deterioro neurológico continuo de duración superior a 6 meses, sin relación con los brotes.

## CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD. INTERÉS DE LOS BROTES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El interés del curso natural de la enfermedad se debe a que, en el momento actual, los tratamientos antiinflamatorios, inmunosupresores y los inmunomoduladores sólo han demostrado un efecto beneficioso en las formas clínicas con brotes.

En 1983, Poser et al [4] redefinieron los criterios diagnósticos de esclerosis múltiple (EM), con el fin de utilizar conceptos comunes en los protocolos y los estudios de investigación. Recientemente, McDonald et al [5] han establecido unos nuevos criterios diagnósticos. En estos criterios, además de dar más protagonismo a la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico, incluyen a los síntomas paroxísticos en el concepto de brote, a condición de que aparezcan repetidamente durante más de 24 horas.

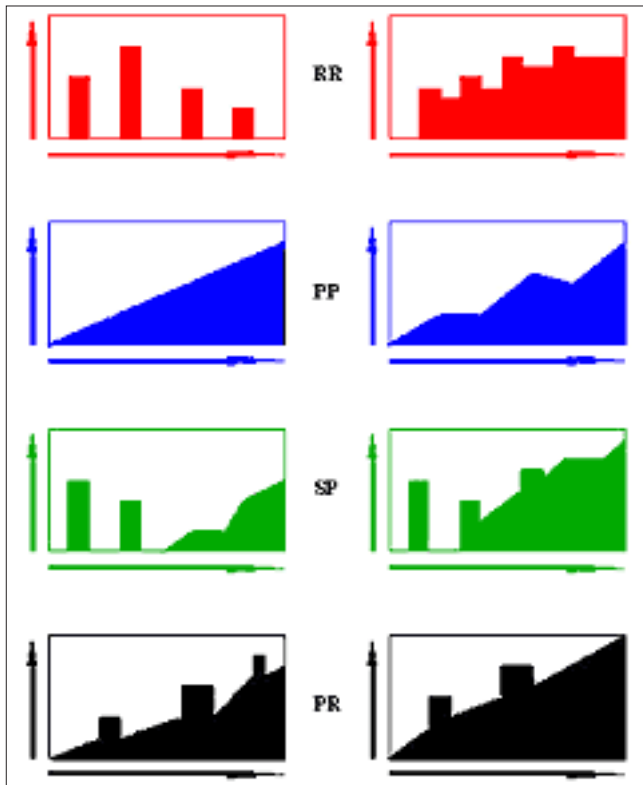
Los estudios sobre la evolución natural de la enfermedad han mostrado que en el 80-85% de los pacientes, la enfermedad se inicia con brotes, la forma clínica remitente recurrente (RR). En esta forma clínica, la enfermedad permanece estable entre los brotes. Aproximadamente en un 50-60% de los pacientes RR, a los 10-15 años del comienzo, la disfunción neurológica progresa de forma gradual, lo que constituye la forma clínica secundariamente progresiva (SP). A la progresión pueden o no sumarse nuevos brotes. En el 10-20% de los pacientes, la enfermedad sigue un curso gradualmente progresivo desde el comienzo, lo que define la forma clínica primariamente progresiva (PP). En una pequeña proporción de los pacientes en los que la enfermedad es progresiva desde el inicio, pueden sobrevenir brotes, lo que constituye la forma clínica progresiva recurrente (PR) (Fig. 1).

Recibido: 17.10.02. Recibido en versión revisada: 04.02.03. Aceptado: 28.04.03.

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia: Dra. Clara de Andrés. Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Ezquerdo, 46. E-28007 Madrid. Fax +34 915 868 018. E-mail: jamarti@eresmas.net

© 2003, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Formas clínicas de esclerosis múltiple. RR: remitente recurrente; PP: primariamente progresiva; SP: secundariamente progresiva; PR: progresiva recurrente.

### ¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS LESIONES O SÍNTOMAS DE LA EM? HIPÓTESIS DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

No todas las lesiones propias de EM producen síntomas. Cuando las lesiones son intensas o extensas, o bien ocurren en áreas eloquentes, producen expresión clínica, por ejemplo, en el nervio óptico, la médula espinal, o el tronco cerebral. La marca de la lesión de EM es la desmielinización focal, pero el grado de lesión de la mielina, de los oligodendrocitos y de los axones varía de unos pacientes a otros. Las lesiones varían desde edema y moderada desmielinización a la completa destrucción tisular [6,7]. La hipótesis de la patogenia autoinmune se basa en los estudios en modelos experimentales y en los hallazgos de biopsias de pacientes afectados de EM. En la actualidad, desconocemos si estos fenómenos se inician en la periferia o en el SNC, o si son un evento primario o secundario.

Para poder entender los síntomas y el tratamiento de los brotes, esbozaremos la hipótesis de la fisiopatología autoinmune de la enfermedad. La figura 2 muestra, de forma esquemática, que la lesión se produciría como consecuencia de los complejos acontecimientos tóxicos debidos a la inflamación. Periféricamente, un antígeno, desconocido en la EM (¿un virus?, ¿un polisacárido bacteriano?, ¿un antígeno del SNC?), sería captado y procesado por las células presentadoras de antígeno (APC, del inglés *antigen presenting cells*), que incluyen macrófagos, células dendríticas, y microglía. Este antígeno se presenta en la superficie celular de las APC, junto con el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II) y moléculas coestimuladoras, al receptor de los linfocitos  $T_h$  *helper* CD4+ autorreactivos, y a los linfocitos B. Tras este proceso, se produce una activación, dife-

renciación y proliferación clonal de los linfocitos  $T_h1$  CD4+ autorreactivos y los B. Una vez activados, los linfocitos autorreactivos CD4+, B y APC, y los productos inmunes solubles, acceden al SNC a través de la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE). Este paso se debe a la presencia y actuación de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina, etc.) y de quimiocinas en los linfocitos y en las células endoteliales, y a la proteólisis de la membrana basal de la pared de los vasos del SNC. La rotura de la BHE se debe a la acción de enzimas proteolíticas, tales como las metaloproteinasas (MMP), producidas por las células inmunitarias activadas. Dentro del SNC, las APC, tras reconocer al antígeno dentro del SNC, activan de nuevo a los linfocitos CD4+ autorreactivos, los cuales secretan citocinas proinflamatorias, tales como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12; también se activarían los linfocitos  $T_c$  citotóxicos CD8+, secretores de perforina. Factores solubles tóxicos, tales como las citocinas procedentes de los macrófagos y las células microgliales activadas, de los  $T_c$  CD8, productos resultantes del estrés oxidativo, NO, radicales libres, complemento activado, enzimas proteolíticas, metaloproteasas e inmunoglobulinas, producirían las lesiones tisulares propias de la EM [8,9]. Existen datos recientes de laboratorio, e inmunohistoquímicos, que sugieren que el glutamato también podría intervenir en las lesiones [10-13].

Todavía no se han clarificado bien los mecanismos responsables de la iniciación del brote, ni los procesos efectores que explican la heterogeneidad clínica y patológica de la enfermedad. Los datos recientes de la literatura defienden que las secuelas del brote o la progresión clínica se deben a la lesión crítica de un cierto número de axones implicados en una determinada función. Se desconoce el mecanismo por el que se daña el axón. Los estudios inmunohistoquímicos han mostrado que en las lesiones activas se produce transección del axón, que se correlaciona con el grado de inflamación [14]. La degeneración walleriana sería el resultado de la destrucción axonal en la placa de desmielinización. De acuerdo con esto, Casanova et al observan, en un estudio prospectivo realizado a pacientes con formas clínicas RR, un incremento de la actividad inflamatoria que precede a la conversión en formas clínicas secundariamente progresivas [15]. Estos autores señalan que el grado de lesión axonal es mayor en los pacientes con mayor número de brotes. La degeneración axonal también podrá ser secundaria a la desmielinización crónica. La pérdida de mielina, además de alterar la interacción trófica axón-mielina, dejaría al axón más vulnerable ante la acción de otros factores potencialmente tóxicos [16]. Esta degeneración axonal progresiva, secundaria a la desmielinización, varía de unos enfermos a otros, y oscila entre 5 y 30 años (media: 11 años). Se cree que influyen la edad, la susceptibilidad genética y el grado o gravedad de las lesiones subyacentes [17].

Estos datos podrían tener implicaciones terapéuticas. Los tratamientos precoces que disminuyan o limiten la fase inflamatoria de la enfermedad, podrían hipotéticamente limitar la lesión axonal, que es la responsable principal de la discapacidad.

### ¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD?

La hipótesis más plausible es que la actividad de la enfermedad se relacionaría con alteraciones de la actividad autoinmune. Recientes estudios epidemiológicos han mostrado que, al menos en algunos pacientes, la enfermedad es vulnerable a las infecciones, a las hormonas sexuales y, posiblemente, al estrés [18,19].

### Infecciones

Se han postulado varias teorías que intentan explicarlo. La teoría del 'mimetismo molecular' sostiene que en el curso de la infección se produce una activación de los linfocitos CD4+ autorreactivos, y de los linfocitos B, por vía de la determinación antigénica. La reactividad cruzada entre antígenos derivados del patógeno infeccioso y los autoantígenos del SNC, sería la responsable de la reacción inflamatoria autoinmune. La teoría de los superantígenos microbianos sostiene que ciertos péptidos microbianos, los superantígenos, tendrían la capacidad única de estimular de forma fulminante a gran número de linfocitos, incluidos clones de linfocitos autorreactivos. Estos linfocitos autorreactivos pasarían al SNC y activarían la enfermedad. Acorde con esta hipótesis, Buljevac et al [20] encuentran que gran número de brotes se relacionan con infecciones clínicas; pero, además, observan que el daño neurológico es mayor en los brotes desencadenados por infecciones que en los brotes espontáneos.

Con relación a los virus, se sabe que algunos virus son ubicuos del SNC. Miembros de la familia de los herpesvirus (HHV), por su curso natural de fases de reactivación periódica y fases de inactividad, son candidatos interesantes en la patogénesis de la EM. En el curso de la infección vírica primaria, los HHV infectan a las células del SNC, y pueden permanecer en fase latente, para posteriormente reactivarse y causar enfermedad asintomática o sintomática. Varios estudios recientes han señalado el papel del virus de Epstein-Barr (EBV), herpes simple (HSV) y herpesvirus 6 (HHV-6) en la EM [21-23]. No obstante, en la actualidad no se ha demostrado que ningún virus específico sea responsable de la enfermedad.

### Hormonales sexuales

Existen datos que sugieren que las hormonas podrían estar implicadas en la actividad de la enfermedad: los estudios epidemiológicos demuestran que la susceptibilidad a padecer la enfermedad es mayor en las mujeres, y que el pico de incidencia ocurre entre los 20-40 años, durante la edad fértil. En cambio, cuando la enfermedad debuta entre los 45-50 años, que coincide con la edad de la menopausia natural –situación en la que declinan los niveles de estrógenos–, la incidencia se iguala en ambos sexos.

En la encefalitis autoinmune experimental (AEA) –modelo experimental de EM– se ha demostrado que la administración de dosis elevadas de estrógenos, de testosterona o de progesterona mejoran la sintomatología clínica y las lesiones [24,25]. Durante el embarazo se encuentran elevados los niveles de corticoides, de estradiol, de testosterona y de progesterona, además de otros cambios inmunológicos. Se ha observado, que durante el embarazo, la actividad clínica y la actividad en la RM son menores, y que después del parto la enfermedad vuelve a su actividad previa [26,27].

Los datos experimentales y clínicos sugieren que las hormonas sexuales podrían tener acciones antioxidantes, antiinflamatorias y neurotróficas [28,29].

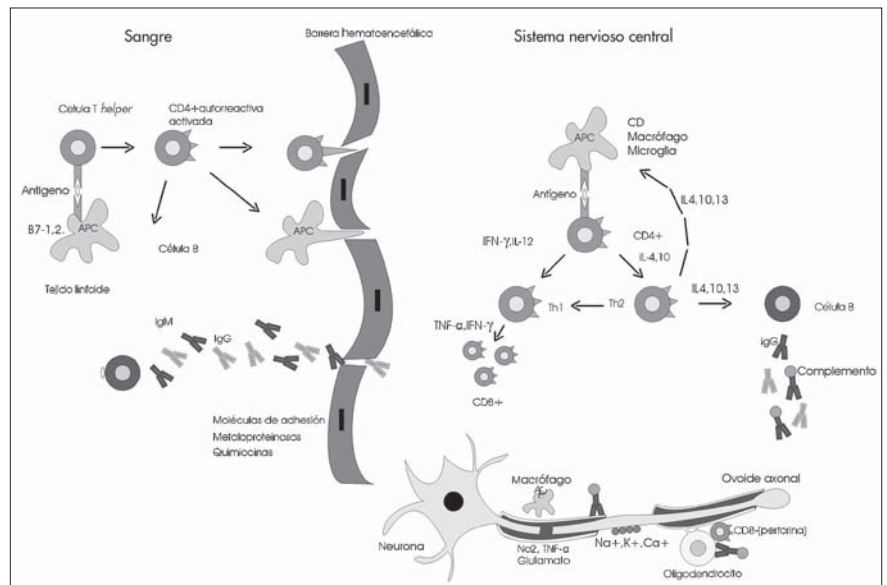


Figura 2. Hipótesis sobre la fisiopatología autoinmune de la enfermedad.

### HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CONVENCIONAL CON RELACIÓN A LAS LESIONES ACTIVAS DE EM

Es importante recordar que no se ha identificado ningún signo específico de EM en la RM, y que el diagnóstico no se hace sólo en base a los hallazgos de esta técnica. La actividad de la enfermedad se mide por el número y volumen de lesiones que captan gadolinio (Gd+), o por la aparición de nuevas lesiones en T<sub>2</sub>. La captación de gadolinio se produce por la rotura de la BHE debida a la inflamación. El grado de captación de Gd+ depende de la dosis de Gd y de la extensión de la disfunción de la BHE. En las lesiones crónicas inactivas puede romperse la BHE de forma persistente y captar Gd, aunque no es lo habitual [30]. En estudios seriados se ha observado que la actividad de la enfermedad, valorada por la RM, es 5-10 veces superior a la actividad clínica medida por la aparición de brotes [31].

Las lesiones hipointensas en T<sub>1</sub> se producen por el aumento del contenido de agua en el espacio extracelular (por disrupción de la BHE), o por pérdida de los componentes estructurales (destrucción tisular). En la fase activa, las lesiones en T<sub>1</sub> captan Gd+; algunas pueden resolverse con el tiempo. En cambio, en la fase inactiva crónica, las lesiones hipointensas que aparecen en T<sub>1</sub> no captan Gd+. Se les llama 'agujeros negros', aparecen bien delimitadas del tejido circundante y reflejan el grado de lesión axonal y destrucción tisular.

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) se ha utilizado en EM para valorar la cantidad de N-acetil-aspartato (NAA) en el SNC. El NAA se sintetiza en las mitocondrias y se ha relacionado con la actividad neuronal y axonal. Tanto la actividad mitocondrial, como el número de mitocondrias activas, la demanda metabólica o el tamaño neuronal, pueden influir en la cantidad de NAA. El pico de NAAA se ha encontrado ya reducido en estadios precoces de la enfermedad, tanto en las lesiones como en la sustancia blanca de aspecto normal. El grado de reducción de NAA se ha correlacionado con el grado de inflamación y con la evolución de la enfermedad. Inicialmente, esta reducción podría deberse a la alteración funcional del axón, y, por tanto, revertir posteriormente. En cambio, en las lesiones

inactivas crónicas, la reducción de NAA es irreversible y se ha correlacionado con el grado de degeneración o destrucción axonal. Por tanto, en teoría, la reducción del NAA en los tejidos podría reflejar daño funcional del axón o de la neurona debido a la desmielinización inflamatoria, a la alteración del metabolismo neuronal o a la disminución del número de axones [32,33].

### ¿POR QUÉ REVIERTEN LOS SÍNTOMAS?

La hipótesis más aceptada es que la recuperación clínica, al menos en los estadios iniciales, se debe a dos factores:

1. Al control/terminación de la respuesta inflamatoria autoinmune.
2. A la actuación de los mecanismos reparadores y compensatorios del SNC.

Las secuelas o la progresión clínica de la enfermedad se deberían a la degeneración axonal y neuronal [34,35] secundaria a la desmielinización e inflamación crónica y a otros factores no bien conocidos.

#### *Control de la inflamación*

En el momento actual no se conocen bien los mecanismos por los que se resuelve la inflamación. Si el proceso inflamatorio es complejo, los sistemas biológicos que bloquean la inflamación también lo son. En el control de la inflamación intervienen diversos procesos biológicos:

1. Por la actuación de los genes que controlan el balance en los programas de activación, proliferación y apoptosis de los linfocitos, que evitan que se produzcan las lesiones por el estrés oxidativo, y los genes implicados en los procesos de eliminación de los complejos inmunes y de los productos de destrucción celular, entre otros [36].
2. Por mecanismos de homeostasis interna, mediados a través del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Se sabe que los mediadores inmunitarios e inflamatorios median la estimulación para la síntesis y secreción de hormonas por el HPA. Entre los mediadores, los más caracterizados son las citocinas proinflamatorias, IL1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , liberadas durante la inflamación. Estas citocinas estimularían la secreción de CRH y de ACTH del hipotálamo-hipófisis. El CRH y la ACTH inducirían la secreción de cortisol endógeno, el cual actuaría como antiinflamatorio [37].

La evidencia de la mejoría rápida de los síntomas tras la administración de corticoides se ha atribuido a la inhibición en la producción y acción de las citocinas sobre los tejidos inflamados y al efecto antiedematoso. Entre los mediadores tóxicos liberados en el lugar de la inflamación se encuentra el NO, que puede actuar sobre los axones normales y desmielinizados y bloquear transitoriamente la conducción axonal [38].

3. Mediante acontecimientos biológicos de desactivación de los linfocitos T<sub>H</sub>1 proinflamatorios, y de apoptosis de los linfocitos T autorreactivos [39]. Las células apoptóticas serían eliminadas por las células microgliales mediante fagocitosis, que se acompaña de secreción de moléculas antiinflamatorias [40].

#### *Mecanismos reparadores y compensatorios en el SNC*

Recientemente, se han empezado a comprender algunos de los procesos que determinan el grado de recuperación clínica.

#### *Neuroplasticidad a distancia*

La remisión de los síntomas en la fase inicial de la enfermedad se debería a cambios celulares en la eficacia sináptica, o a la expansión de arborizaciones en axones y en dendritas que ofrecerían nuevas conexiones sinápticas. Estudios longitudinales mediante RM funcional (RMf) han demostrado que la recuperación clínica va precedida por un aumento del reclutamiento de áreas corticales relacionadas con la función afectada; es decir, se producirían cambios en la reorganización funcional de estructuras corticales funcionalmente relacionadas [41]. En los estudios de RMf, la respuesta adaptativa cortical tras las lesiones –también llamada neuroplasticidad cortical compensatoria–, se observa ya desde los primeros brotes [42]. Los estudios realizados con SPECT o PET cerebral revelan también disminución del metabolismo cerebral, que se correlaciona con la cantidad de lesión en la RM de las áreas subyacentes [43].

La remisión incompleta de los síntomas en los enfermos evolucionados se atribuye al agotamiento de las reservas plásticas del SNC, correlacionado con una mayor extensión del daño estructural del SNC [44].

El potencial de recuperación puede verse influido por varios factores, como la edad. Se sabe que en el cerebro de edad avanzada ocurren cambios neurodegenerativos preprogramados en la reorganización funcional de circuitos citoarquitecturales y desequilibrios de neurotransmisores. Estos hechos podrían explicar la peor evolución y la mayor frecuencia de enfermos con curso progresivo cuando la enfermedad comienza en edades avanzadas (40-45 años), y también la conversión de las formas RR a SP en estas edades.

El proceso de recuperación podría modularse mediante estrategias combinadas, farmacológicas y mediante factores ambientales (rehabilitación).

#### *Neuroplasticidad local*

Se ha atribuido la mejoría clínica:

1. Al aumento y redistribución de los canales iónicos –dependientes de voltaje– en los internodos del axón desmielinizado.
2. A la remielinización del axón por oligodendrocitos progenitores.
3. A la recuperación funcional del axón dañado subletalmente por la lesión patológica de la EM [45].

El aumento y redistribución de los canales iónicos en los internodos del axón desmielinizado, y en las sinapsis, permiten la restauración de la conducción, aunque en esta circunstancia es más lenta y más dependiente de energía.

La remielinización, al menos en las etapas iniciales, se realiza localmente por las células progenitoras de oligodendrocitos. El intervalo entre la desmielinización y la remielinización es de alrededor de un mes. Es posible que, en las etapas tardías, no se produzca la remielinización, debido a la destrucción acumulativa de oligodendrocitos y a la pérdida o agotamiento de la reserva de células progenitoras.

Las células inflamatorias pueden ejercer una acción dual, mielínolítica y plástica o reparadora [46]. Los factores tróficos (BDNF, CNTF, NT3, TGF- $\beta$ , PDGF, ILGF) procedentes de las células inmunitarias y de los astrocitos, se piensa que podrían contribuir a la remielinización. El factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del sistema nervioso (BDNF), y la neurotrofina (NT-3 y NT-4/5) son, a su vez, importantes reguladores de la supervivencia o muerte neuronal. Otros productos inmunitarios, tales como el TGF- $\beta$ , el factor de creci-



miento derivado de las plaquetas, y determinadas citocinas, podrían también actuar como neuroprotectores de la degeneración neuronal secundaria a la lesión axonal.

### TRATAMIENTO CONVENCIONAL DEL BROTE

La heterogeneidad patológica, posiblemente implica diferentes alternativas terapéuticas en diferentes grupos de pacientes y en diferentes estadios de la enfermedad.

#### Corticosteroides

##### Acciones

Los corticosteroides son hormonas pleiotrópicas que, en dosis suprafisiológicas, son las sustancias más efectivas como antiinflamatorias e inmunosupresoras. Disminuyen la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos activados (Eselectina, ICAM-1); inhiben la secreción de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas MMP) en las células endoteliales de los vasos del SNC—implicadas en la lisis de la membrana basal de la BHE—, por lo que limitan la diapédesis de los linfocitos y de sustancias solubles al SNC [47]; inducen monocitopenia; inhiben la quimiotaxis, la liberación de IgG, de proteínas del complemento, de metabolitos del ácido araquidónico, y de citocinas proinflamatorias  $T_H1$  (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) NO, iNOS; inhiben la presentación del antígeno por los macrófagos a los linfocitos T; inducen la liberación de lipocortina 1 por las células inmunitarias, con efecto antiedematoso.

No afectan a la secreción de las citocinas de las células  $T_H2$  o antiinflamatorias, probablemente debido al diferente número de receptores o de afinidad a los corticoides de las células  $T_H1$  y de las  $T_H2$ , o bien al estado de activación de los respectivos grupos de linfocitos. En sangre periférica inducen apoptosis de leucocitos sanguíneos periféricos, disminuyen los CD4+ y los B. También influyen en el intercambio de  $Ca^{2+}$  y  $Na^+$  en la membrana plasmática y en la síntesis de ARN o ADN, y se les atribuye un efecto antioxidante [48-52].

Bajo el punto de vista clínico, los corticosteroides acortan la duración e intensidad del brote, en muchos casos, especialmente al inicio de la enfermedad; el efecto clínico es rápido. Todavía no se ha demostrado un efecto definitivo sobre la discapacidad a largo plazo, aunque un estudio de observación reciente [53] sostiene que podrían tener un efecto protector a largo plazo. Se trata de pacientes RR, seguidos durante 5 años, en el que los autores observan que los pacientes tratados cada 4 meses con metilprednisolona 1 g/día, durante 5 días y dosis oral descendente, tienen menos volumen de agujeros negros en  $T_1$ , menos atrofia cerebral y menos progresión de la discapacidad, que los pacientes que recibían sólo tratamiento para los brotes.

##### Dosis

Se desconoce la dosis óptima, la frecuencia, la duración del tratamiento, la ruta de administración y el tipo de corticosteroide. La dosis convencional es de 1 g de metilprednisolona (MP) intravenosa (IV) diaria durante 3-5 días, disuelta en 250 mL de suero fisiológico, seguido o no de dosis decreciente de prednisolona oral [54].

Los estudios de RM con contraste han mostrado que las lesiones durante el brote pueden captar durante 2-16 semanas, y que en un 30% de los pacientes persiste más de 4 semanas, lo que indica que en algunos pacientes la actividad de la enfermedad se prolonga más. La MP IV en dosis de 1 g reduce la captación de gadolinio a las 8 horas del tratamiento, pero la captación del contraste vuelve a reaparecer a los pocos días de suspendido el

tratamiento [55,56]; por ello, parece que su acción podría ser transitoria, aunque en algunos pacientes, el efecto de los corticoides sobre la BHE puede prolongarse unos tres meses.

Hay evidencia de que el beneficio de la MP IV es dependiente de la dosis. Mientras que la dosis de 2 g/día de MP durante 10 días disminuye la síntesis de IgG intratecal a un intervalo casi normal, la dosis de 160 mg/día durante 10 días sólo hace descender la IgG en un 40% [57]. Por tanto, quizás la duración del tratamiento y la dosis de corticoides deberían individualizarse en virtud de la gravedad del brote, de la respuesta terapéutica y de la tolerancia.

En situaciones en las que el acceso al tratamiento IV es un problema, algunos autores han señalado que los corticosteroides orales administrados en las mismas dosis que las utilizadas por vía IV son igual de eficaces [58,59]. También es útil la ACTH intramuscular (IM) durante 2 semanas [60], aunque la mejoría es más rápida por la vía IV y tiene menos efectos secundarios. La respuesta a la ACTH puede ser variable de unos individuos a otros y, por tanto, no alcanzar el intervalo recomendado de los niveles de cortisol [61]. La dexametasona por vía IM es otro corticoide alternativo [62]. Estudios *in vitro* sugieren que la dexametasona reduce la toxicidad del NO producido por la glía activada [63].

##### Efectos secundarios

Se aconseja advertir al paciente de los posibles efectos adversos y vigilarlos. Éstos pueden ser inmediatos o idiosincrásicos. Los síntomas inmediatos más frecuentes son la retención de fluidos, el incremento del peso, la cara de luna llena, el insomnio y los cambios de humor. Cuando se produce un estado de hiperalerta con ansiedad, depresión e insomnio, se aconseja dar inductores del sueño y vigilar el estado de ánimo [64].

En algunos pacientes, especialmente si existen antecedentes de molestias gástricas o son pacientes de edad, se pueden prevenir las molestias gástricas mediante antiácidos. Se pueden emplear agentes antiedematosos—p. ej., ameride— si aparecen edemas maleolares, en general más frecuentes con los tratamientos de ACTH. En algunos pacientes se produce un incremento del apetito. Menos trascendente es el sabor metálico y el enrojecimiento facial durante los días de la infusión de los corticoides. Se han descrito, anecdóticamente, casos de anafilaxia, arritmia cardíaca y psicosis aguda.

##### ¿Qué brotes tratar?

No se ha discutido en la literatura qué brotes tratar y cuáles no tratar, o cuándo iniciar el tratamiento. Varios factores influyen en la decisión de tratar. Suelen ser indicaciones de tratamiento, el grado de gravedad del brote, aquellos que producen discapacidad en un paciente dado y que interfieren en su estilo de vida. En general, suelen tratarse brotes que producen síntomas visuales, motores y propioceptivos. Recordemos que lo que es incapacitante para un enfermo puede no serlo para otro, y que los brotes remiten espontáneamente en un alto porcentaje de pacientes, al menos al inicio. Teóricamente, si el acceso de las células inmunocompetentes y los factores séricos al tejido del SNC es un paso obligado en la patogénesis de las lesiones de EM, el tratamiento con corticoides, por sus acciones antes referidas, debería ser precoz.

##### Plasmaféresis

La participación de la inmunidad humoral en las lesiones de la EM es un hecho constatado. Tanto en el suero como en el LCR,

existen anomalías que indican la activación de la inmunidad humoral. Se ha demostrado en un subgrupo de pacientes que en las lesiones de EM hay citocinas, depósitos de inmunoglobulinas, anticuerpos contra antígenos del SNC y fracciones del complemento activado. Durante el brote, al romperse la BHE, se especula que la eliminación de estos factores solubles plasmáticos, mediante la plasmaféresis o la inmuoadsorción, evitaría que estos penetraran en el SNC y que potenciaran o perpetuaran las lesiones. También, estas técnicas podrían eliminar factores bloqueadores de la conducción y sustancias que impiden la remielinización. En la Clínica Mayo han observado, tras la plasmaféresis, mejoría funcional moderada o marcada en el 44,1% de los pacientes. Se trataba de pacientes con ataques agudos de desmielinización

grave, y que no habían respondido al tratamiento convencional de corticoides. Se observó que la mejoría tras la plasmaféresis se producía preferentemente si se iniciaba el tratamiento de modo precoz, y ésta se mantenía [65,66]. El tratamiento con plasmainmuoadsorción ha demostrado ser igualmente eficaz [67,68]. Se contraindican en pacientes con trastornos de la coagulación o inestabilidad hemodinámica.

En conclusión, los nuevos conocimientos y los futuros progresos en el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad abren la esperanza hacia la posibilidad de utilizar mejores tratamientos encaminados a controlar de forma más eficaz tanto la actividad de la enfermedad como los efectos derivados de los brotes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin North Am* 1995; 13: 119-46.
- Arbizu-Urdiain TX, Martínez-Yélamos S. Si tengo una esclerosis múltiple, ¿cuál es mi pronóstico? *Continua Neurológica* 1999; 2: 41-54.
- Confabreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 257-66.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodríguez M, Lassman H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-17.
- Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp B. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 389-400.
- Lucchinetti C, Brück W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 259-69.
- Rodríguez-Sainz MC, Sánchez-Ramón S, de Andrés C, Rodríguez-Mahou M, Muñoz-Fernández MA. Th1/Th2 cytokine balance and nitric oxide in cerebrospinal fluid and serum from patients with multiple sclerosis. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 110-4.
- De Andrés C, Asensio MJ, Herranz AS, Cuadrado N. 14-3-3 testing in CSF is not sensitive to glutamate excitotoxicity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7 (Suppl 1): S35.
- Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol* 2001; 50: 169-80.
- Matute C, Alberdi E, Domercq M, Pérez-Cerdá F, Pérez-Sanmartín A, Sánchez-Gómez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci* 2001; 24: 224-30.
- Geurts JJ, Kamphorst W, Van der Valk, Aronica EM. Expression of metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis brain: upregulation in axon and reactive astrocytes. *Mult Scler* 2002; 8 (Suppl 1): S1-2.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 278-85.
- Casanova B, Coret F, Valero C, Landete L, Pascual A, Vilchez JJ. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Mult Scler* 2002; 8: 1-5.
- Álvarez-Cermeño JC. Lesión axonal inicial en la esclerosis múltiple. Razones para un tratamiento precoz. *Rev Neurol* 2002; 35: 221-7.
- Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, Bugarini R, Avolio C, Paolicelli D, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 475-80.
- Dhabhar F, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996; 156: 2608-16.
- Mohr DC, Goodkin ME, Bacchetti P, Boudewyn AC, Huang L, Marriett P, et al. Psychological stress and subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 2000; 55: 55-61.
- Buljevac D, Flach HZ, Hop CJ, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HFJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125: 952-60.
- Soldan SS, Berti R, Salem N, Secchiero P, Flamand L, Clalbesi PA, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increase IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med* 1997; 3: 1394-7.
- Moore FGA, Wolfson C. Human herpes virus 6 and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 63-83.
- Álvarez-Lafuente R, Martín-Estefanía C, de las Heras V, Castrillo C, Picazo JJ, Varela de Seijas E, et al. Active human herpes virus 6 infection in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 929-33.
- Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease. Implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1230-8.
- Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol* 1997; 159: 3-6.
- De Andrés C. Implicaciones inmunoneuroendocrinas en la patogenia de la esclerosis múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple* 2001; 8: 24-33.
- Duquette P. Hormonal factors in multiple sclerosis. *MSJ* 2002; 9: 17-25.
- García-Segura LM, Chowen JA, Parduez A, Naftolin F. Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 279-307.
- Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998; 161: 3365-74.
- Kwon EE, Prineas JW. Blood-brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 624-36.
- Thompson AJ, Miller D, Youl B. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing-remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992; 42: 60-3.
- Rovira-Cañellas A. Resonancia magnética en el diagnóstico y manejo de la esclerosis múltiple. *Neurología* 2000; 15: 302-88.
- Blamire AM. Actualités 10.º rendez-vous de l'ARSEP Paris, Palais des Congrès, 6 décembre 2000 Spectroscopie par résonance magnétique et affections démyélinisantes. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 263-7.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 393-9.
- Waxman SG. Multiple sclerosis as a neuronal disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 22-4.
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846-52.
- Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64-102.
- Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain* 1997; 120: 2149-57.
- Stuart L, Hughes J. Apoptosis and autoimmunity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 697-70.
- Magnus T, Chan A, Savill J, Toyka KV, Gold R. Phagocytotic removal of apoptotic inflammatory lymphocytes in the central nervous system by microglia and its functional implications. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 1-9.
- Arnold DL, Matthews PM. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 4): S23-31.
- Pantano P, Iannetti GD, Caramia F, Mainero C, Di Legge S, Bozaso L, et al. Cortical motor reorganisation after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1607-15.
- De Andrés C, Gil R, López L, Salinero E, Bittini A. Nonpainful phan-

- tom sensation, illusory limb movement in a patient with dorsal myelitis. Neuropathological and SPECT finding. *J Neurol* 2002; 249: 930-2.
44. Rocca MA, Falini A, Colombo B, Scotti G, Comi G, Filippi M. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51: 330-9.
  45. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
  46. Stadelmann C, Kerschsteiner M, Misgeld T, Brück W, Hohfeld R, Lassmann H. BDNF and 145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain* 2002; 125: 75-85.
  47. Harkness KA, Adamson P, Sussman JD, Davis-Jones AB, Greenwood J, Woodroffe MN. Dexamethasone regulation of matrix metalloproteinase expression in CNS vascular endothelium. *Brain* 2000; 123: 698-709.
  48. Andersson P, Goodkin D. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *J Neurol Sci* 1998; 160: 16-25.
  49. Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *J Neurol* 2000; 247: 435-42.
  50. Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold T. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol* 2001; 58: 91-7.
  51. Liu Y, Cousin JM, Hughes J, Damme JV, Seckl JR, Haslett CH, et al. Glucocorticoids promote nonflagic phagocytosis of apoptotic leukocytes. *J Immunol* 1999; 162: 3639-46.
  52. Keles MS, Taysi S, Sen N, Akcay F. Effects of corticosteroid therapy on serum and CSF malondialdehyde and antioxidant proteins in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 141-3.
  53. Zivadnov R, Rudick RA, De Masi R, Nauselli D, Ukmar M, Puzzi-Mucelli RS, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001; 57: 1239-47.
  54. Olivieri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomised trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1833-6.
  55. Barkoff F, Hommes OR, Schelstens P, Valk J. Quantitative MRI changes in Gadolinium-DPTA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 1219-22.
  56. Harris TO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HF. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing remitting multiple sclerosis: Implications for clinical trials and natural history. *Ann Neurol* 1991; 29: 548-55.
  57. Warren KG, Catz I, Verona MJ, Carroll DJ. Effect of methylprednisolone on CSF IgG parameters, myelin basic protein and anti-myelin basic protein in multiple sclerosis exacerbations. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 25-30.
  58. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of oral high dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529-34.
  59. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1219-20.
  60. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Namerow NS, Sibley WS, Tourtelotte WW. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs. placebo. Final report. *Neurology* 1970; 20: 1-19.
  61. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trials of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-6.
  62. La Mantia L, Eoli M, Milanese C, Salmaggi A, Dufour A, Torri V. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol* 1994; 34: 199-203.
  63. Compston DAS. Dexamethasone protects neurons against microglial toxicity. *J Neurol* 2002; 248 (Suppl 1): 165-648.
  64. Vgontzas AN, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 15-36.
  65. Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-86.
  66. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodríguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-6.
  67. Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Ability to remove immunoglobulins and anti-ganglioside antibodies by plasma exchange, double-filtration plasmapheresis and immunoadsorption. *J Neurol Sci* 1998; 157: 90-5.
  68. De Andrés C, Anaya F, Giménez-Roldán S. Tratamiento con plasma inmunoadsorción en brotes severos y prolongados de esclerosis múltiple maligna. *Rev Neurol* 2000; 30: 601-5.

#### INTERÉS DE LOS BROTES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO

**Resumen.** Objetivo. Revisar el concepto clínico de brote, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los síntomas del brote, en la fase de recuperación, y los correspondientes a la fase progresiva o degenerativa de la enfermedad. Desarrollo. Aunque no están claros los mecanismos responsables de la iniciación del brote, ni los procesos que expliquen su heterogeneidad clínica y patológica, la mayoría de las investigaciones apuntan a que las lesiones de la esclerosis múltiple son la consecuencia de complejas interacciones inmunológicas que ocurren preferentemente en la sustancia blanca del sistema nervioso central. Estas lesiones afectan en grado variable a la mielina y al axón. Se revisa la traducción de estos acontecimientos en la resonancia magnética. Las observaciones clínicas han mostrado que las infecciones y las hormonas en algunos pacientes pueden influir en la actividad de la enfermedad. La recuperación, al menos en los estadios iniciales, se produciría por la acción de mecanismos poco conocidos, que limitan la inflamación, y por procesos reparadores o de neuroplasticidad local y cortical. Finalmente, se comentan los mecanismos de acción de los corticoides que justifican su uso en el tratamiento de los brotes. Conclusión. Una mejor comprensión de estos acontecimientos abre la esperanza hacia mejores tratamientos en años futuros. [REV NEUROL 2003; 36: 1058-64]

**Palabras clave.** Brote. Esclerosis múltiple.

#### INTERESSE DOS SURTOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA. FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

**Resumo.** Objectivo. Rever o conceito clínico de surto, os mecanismos fisiopatológicos que levam aos sintomas do surto, na fase de recuperação, e os correspondentes à fase progressiva ou degenerativa da doença. Desenvolvimento. Embora não se esclareçam os mecanismos responsáveis pelo início do surto, nem os processos que expliquem a heterogeneidade clínica e patológica, a maioria das investigações apontam para que as lesões da esclerose múltipla sejam a consequência de complexas interações imunológicas que ocorrem preferencialmente na substância branca do sistema nervoso central. Estas lesões afetam em grau variável a mielina e o axónio. É revista a tradução destes acontecimentos na ressonância magnética. As observações clínicas mostraram que as infecções e as hormonas em alguns doentes podem influir na actividade da doença. A recuperação, pelo menos nos seus estádios iniciais, produz-se-ia pela acção de mecanismos pouco conhecidos, que limitam a inflamação, e por processos reparadores ou de neuroplasticidade local e cortical. Finalmente, são comentados os mecanismos de acção dos corticosteróides que justificam a sua utilização no tratamento dos surtos. Conclusão. Uma melhor compreensão destes acontecimentos abre a esperança para melhores tratamentos nos anos futuros. [REV NEUROL 2003; 36: 1058-64]

**Palavras chave.** Esclerose múltipla. Surto.