

La esclerosis múltiple, viejas y nuevas ideas

En este número de Medicina, J. Correale y E. Cristiano presentan un artículo acerca de la utilización de inmunomoduladores en la esclerosis múltiple (EM)¹, razón de esta nota que pone en perspectiva la evolución de los conocimientos sobre la EM en poco más de 100 años, con los principales hallazgos sobre esta enfermedad, las hipótesis sobre sus causas y los tratamientos propuestos.

La caracterización de la EM no se basa en la etiología, desconocida, sino en criterios estructurales, en particular la destrucción de la vaina de mielina y la infiltración perivasculosa de células inflamatorias, esto es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante. La remielinización por las células precursoras de los oligodendrocitos es un fenómeno natural en el sistema nervioso central, pero este mecanismo reparativo, por factores que tampoco conocemos, falla en la EM. La proliferación compensatoria de astrocitos forma zonas cicatrizales y el daño estructural se vuelve permanente². Esto produce un entretimiento o bloqueo de la conducción del impulso nervioso en las fibras del SNC que se evidencia con la técnica de potenciales evocados.

La vaina de mielina envuelve a los axones- no a todos- sin interrupciones salvo pequeñas estrangulaciones cada 1-2 mm que dejan desnuda una zona de 1-2 μm , el nodo de Ranvier, en los que es máxima la densidad de canales de Na responsables de la fase de despolarización del potencial de acción. La inactivación de estos canales y una fuga de corriente saliente son los causantes de la repolarización del potencial de acción. Los canales de K no participan de este proceso, están ubicados en las regiones paranodales, cubiertos por la mielina^{3, 4, 5}.

Existen dos puntos básicos para poder comprender los efectos de la desmielinización. El primero es la membrana celular lipoproteica- 0.007 μm es su espesor- un medio aislante ubicado entre dos medios conductores: las soluciones electrolíticas extra e intracelulares. Resulta de esta disposición un capacitor eléctrico con un gran valor relativo por la proximidad de los dos elementos conductores. El segundo: la vaina de mielina resulta del enrollamiento de la célula glial alrededor del axón, varias de esas células a lo largo del axón. La disposición espiralada de las membranas de la glía, entre 10 y 160 vueltas, es como si se sumaran en serie segmentos de ellas, cada uno con una capacitancia y resistencia eléctrica determinadas; cuantas más vueltas, menor la capacitancia total ($1/C_{\text{total}} = 1/C_1 + 1/C_2 + \dots + 1/C_n$) y mayor la resistencia ($R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + \dots + R_n$).

En el nodo se genera el potencial de acción y la baja capacitancia y alta resistencia de los internodos posibilitan que pocos iones cambien el potencial de esta zona y que el impulso nervioso se transmita hacia los nodos vecinos sin una disminución importante en su amplitud. En condiciones normales el factor de seguridad es alto: la corriente eléctrica (iónica) entra y sale de la fibra a nivel de los nodos alcanzando a los vecinos y activando los canales de Na. Esta es la transmisión saltatoria, demostrada durante los años de la II Guerra Mundial por dos investigadores japoneses, Tasaki y Takeuchi, con muy difíciles experimentos en fibras nerviosas aisladas⁶.

Los animales vertebrados han conseguido una velocidad de propagación veloz por sus fibras por una adaptación evolutiva plasmada en la mielina. La conducción saltatoria no es el único mecanismo adaptativo, se pueden conseguir veloces transmisiones con el aumento en el diámetro de la fibra, hasta de 1 mm en axones de calamares, pero este proceso no es óptimo. Veamos una comparación curiosa

tomada del libro de Katz⁷: el nervio óptico consiste en casi un millón de fibras mielínicas; si sus fibras fuesen amielínicas y esta falta compensada con el mayor diámetro de las mismas, no cabría en nuestras cabezas o la tendríamos monstruosa. Se puede objetar este razonamiento pero es útil para entenderlo mejor.

En las fibras amielínicas la transmisión del impulso nervioso es continua, los canales de Na⁺ están distribuidos sobre toda la fibra. En la fibra desmielinizada los canales se encuentran separados unos de otros por un segmento de fibra sin las propiedades eléctricas aislantes de la mielina. La mielina disminuye los requerimientos de la Na-K-ATPasa, enzima que normaliza los cambios en las concentraciones iónicas que se producen con la generación de potenciales de acción, en especial cuando son generados a alta frecuencia. Estos cambios, entre ellos el aumento en la $[Na^+]_i$, son mayores en la fibra desmielinizada. Además se exponen los canales de K⁺ que con su efecto repolarizante (salida de K⁺) tienden a impedir la generación y propagación del potencial de acción. Como resultado de estos dos factores la velocidad de conducción del potencial de acción disminuye y puede llegar a la interrupción total de la señal propagada. El tratamiento de la EM con la droga 4-aminopiridina se basa en su efecto bloqueante sobre estos canales de K, además de aumentar el mecanismo sináptico y la tensión muscular^{8,9}. Los linfocitos T también tienen estos canales y la kaliotoxina, un bloqueante, no sólo mejora la conducción nerviosa en modelos de desmielinización sino que además actúa como inmunosupresor, con efectos beneficiosos sobre las manifestaciones clínicas de la desmielinización¹⁰.

Las alteraciones inflamatorias y desmielinizantes de la EM están bien estudiadas en las fibras de enfermos con EM a los que se suman las observaciones en modelos desmielinizantes como la encefalitis alérgica experimental y en ratas con una mutación espontánea desmielinizante- ratas *taiep* (*tremor, ataxia, immobility episodes, audiogenic seizures, hindlimb paralysis*), en las que se han comprobado además degeneración axonal y aumento en la densidad de canales de Na⁺^{5,11}. Estos dos cambios, de suceder en la EM en proporciones desparejas, opuestos en sus consecuencias, podrían ser los responsables de los agravamientos o de las mejorías en los enfermos con EM (Fig. 1).

Los estudios epidemiológicos tomando como población a los soldados en la Segunda Guerra Mundial así como otros trabajos posteriores, demostraron la distribución geográfica asimétrica de los afectados por la EM, con un riesgo creciente de EM al aumentar la latitud. La prevalencia de la enfermedad es de 1/100 000 en zonas ecuatoriales, de 30-80 /100 000 en el norte de América y de Europa¹² y de 14-20/100 000 en Argentina¹³. Así, aunque el mecanismo subyacente en la EM es en parte desconocido, se acepta cada vez más la participación de influencias ambientales; buscamos en factores externos las causas para lo que marcha mal, cosas que tocamos, respiramos o comemos.

De acuerdo a toda la información en mano, la EM sería una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, axonal y con una canalopatía adquirida, y aunque no se gana mucho con las clasificaciones, los resultados indican la multiplicidad de factores que intervienen en la enfermedad. Hace muy poco se realizó un descubrimiento importante al aislarse del líquido céfalorraquídeo de enfermos con EM un péptido que bloquea los canales de Na, capaz de impedir la generación del potencial de acción. Esta sustancia, que se encuentra en los enfermos a una concentración mucho mayor que en los normales, facilita de alguna forma la inactivación de los canales actuando como una lidocaína endógena o endocaína, por la similitud entre su efecto y el del antiarrítmico¹⁴. Otros estudios señalan como bloqueante de los canales al óxido nítrico liberado en las zonas inflamadas⁴. Esperamos conocer pronto la relación entre los niveles de estas sustancias con las manifestaciones clínicas de la EM para descartar que estos hallazgos no sean sólo circunstanciales.

La evolución natural de la EM es progresiva, daña el SNC en toda su extensión, afecta adultos jóvenes la mayoría de las veces, más a mujeres que a varones. El polimorfismo de los síntomas condiciona la multiplicidad de formas clínicas de la EM y esta variación fenotípica dificulta a menudo el

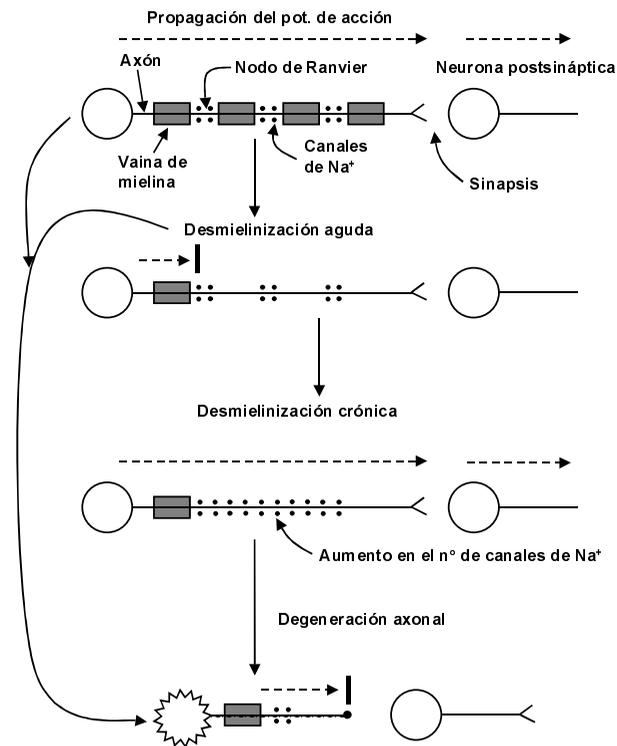


Figura 1

Fig. 1.– Cambios neurales agudos y crónicos en la esclerosis múltiple

diagnóstico de la enfermedad^{12, 15}; por otro lado no existen indicadores de pronóstico confiables. Puede comenzar con leves fallas neurológicas: el paciente nota que su visión disminuye o siente dolor en una pierna, como si hubiese tropezado con una piedra, puede sentirse enervado luego de dormir o sufrir un calambre al comenzar a correr. Otros experimentan una insensibilidad en una mano, vértigo laberíntico o dificultades en la marcha o el habla. Estos defectos se desvanecen para luego reaparecer. Este es el atributo clínico más característico de la EM: la intermitencia de las manifestaciones clínicas que progresan en una serie de ataques, cada uno de ellas con remisiones menos duraderas. La remitencia natural es también responsable del éxito transitorio de la gran cantidad de tratamientos empleados en la EM. La temperatura corporal o la ambiental afecta a numerosos enfermos con EM. Una de las razones para esto sería que la apertura y cierre de los canales de Na es dependiente de la temperatura. En un sujeto normal, el factor de seguridad es adecuado, aumenta la velocidad de conducción sin que se afecte su transmisión, pero en un enfermo con EM, una fiebre, tomar sol o el ejercicio por ejemplo, pueden llevar a un bloqueo de los canales, comprometiendo la conducción. Se han diseñado vestimentas con líquido circulante para bajar la temperatura y mitigar los efectos de la EM¹⁶.

La Tabla 1 es un resumen de las hipótesis propuestas para la EM a lo largo de un siglo y los tratamientos que junto a otras medidas, y el diagnóstico temprano, han mejorado mucho la expectativa de vida calculada en 5 años en 1890. Los lectores interesados en aspectos históricos de este tema pueden consultar los libros de Polak y Azcoaga¹⁷, Hodgkin⁶, Marshall y Magoun¹⁸ y el trabajo de Rolak¹⁹ que figuran en las referencias. Las primeras hipótesis sobre las causas de la EM estaban basadas sólo en observaciones clínicas: disminución en la sudoración, toxinas, agentes infecciosos,

TABLA 1.– Hipótesis sobre las causas de la EM y su tratamiento a lo largo de 110 años

1890	Causa: Disminución de la sudoración Trat.: Hierbas. Reposo.
1910	Causa: Toxinas en la sangre Trat.: Purgas, estimulantes (estricnina), buena higiene personal
1940.	Causa: Trastornos de la coagulación y del flujo sanguíneo Trat.: Drogas para mejorar la circulación
1955.	Causa: Reacción alérgica Trat.: Vitaminas, antihistamínicos
1960.	Causa: Reacción inmunológica contra la mielina. Trat.: ACTH
1990-2000.	Causa: Reacción autoinmune, probablemente asociada a virus o factores externos Trat.: Esteroides, inmunomoduladores, bloqueantes de los canales de K ⁺

problemas en la coagulación o en la circulación de la sangre y ellas justificaban su tratamiento. Hipótesis e ideas que el tiempo se encargó de demoler dándole la razón al dicho que si la duda es el principio de la sabiduría, la pretendida certeza es el de la ignorancia. ¿Será que las verdades de hoy son las mentiras del mañana? Croxatto en un editorial de *Medicina (Buenos Aires)*, de 1970, pone las cosas en orden y dice²⁰:

..."En ocasiones, estos proverbios tienen otro sentido, así cuando decimos "la verdad de hoy es la mentira de mañana" lo usamos a guisa de explicación para quedarnos tranquilos y satisfechos por haber creído en algún momento, lo que actualmente sabemos son imposibles. Pero...pensándolo bien –que es por otra parte como se debe pensar, pues pensar mal es no hacerlo- deberíamos considerar que eso de repetir así porque sí, que algunas futuras mentiras se han originado en actuales verdades carece de sentido. El error gravísimo no se encuentra tanto en el ropaje de verdad con que se viste la falsedad sino en la sobreestimación de nuestra capacidad para admitir como verdadero, lo que de tal, sólo tiene el aspecto".

La ciencia, motivada por la curiosidad, trata de conocer la verdad y a menudo se la considera superior a otras disciplinas, deshumanizada, más sólida, menos sujeta a ambigüedades, con fórmulas y procedimientos arcanos, que con sólo aprenderlos quedan fijos en nuestras mentes para entender la naturaleza. Pero ¿no es la ciencia un borrador provisional de la realidad? No lo sabemos, pero sí que a veces retrocede o yerra por falta o fallas de experimentación; otras veces es desviada por fieros prejuicios o está atada a la forma de pensar de una época. Por ejemplo, cuando se continuaron los tratamientos ineficientes de la EM a pesar de las evidencias sobre una causa autoinmune en la encefalitis alérgica experimental. El resultado: casi 10 años perdidos en la investigación terapéutica de la EM. Otro ejemplo, con los trabajos de Tasaki y Takeuchi sobre la conducción saltatoria que ya mencionamos, publicados en la revista alemana *Pflügers Archives* y que no llegaron a las bibliotecas norteamericanas e inglesas por varios años después de finalizada la II Guerra Mundial. Joseph Conrad, desde la ficción²¹ y Samuel Finkelstein en un editorial de hace más de 25 años²² han resumido esta debilidad de la

ciencia. Así, Marlow, el protagonista de *El corazón de las tinieblas* cuestiona la existencia de una "verdad despojada de su manto del tiempo" en tanto que Finkielman afirma que "la ciencia nunca fue, nunca es pura ciencia". Lo que ahora se afirma en las ciencias duras comienza a ablandarse al poco tiempo con la aparición de nuevos datos, provisorios, tentativos, suplantados por otros en un lapso más o menos corto. Se pagan con incertidumbres, desilusiones y desesperaciones los intentos para alcanzar la elusiva verdad, tímidamente se pronuncian ideas y adelantan hipótesis.

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires,
C. de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires
e-mail: kotsias@mail.retina.ar

1. Correale J, Cristiano E. Conceptos actuales sobre el uso de algunas drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 470-80.
2. Levine JM, Reynolds R, Fawcett JW. The oligodendrocyte precursor cell in health and disease. *TINS* 2001; 24: 39-47.
3. Rasband MN, Trimmer JS, Peles E, Levinson SR, Shrager P. K⁺ channel distribution and clustering in developing and hypomyelinated axons of the optic nerve. *J Neurocytol* 1999; 28:319-31.
4. Waxman SG. Do "demyelinating" diseases involve more than myelin? *Nature Med* 2000; 6: 738-9.
5. Black JA, Fjell J, Dib-Hajj S, et al. Abnormal expression of SNS/PN3 sodium channel in cerebellar Purkinje cells following loss of myelin in the taiep rat. *Neuroreport* 1999; 10:913-8.
6. Hodgkin AL. Chance and design. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
7. Katz B. Nerve, muscle and synapse. New York: McGraw Hill, 1966.
8. Delbono O, Kotsias BA. Relation between action potential duration and mechanical activity on rat diaphragm fibers. *Pflügers Arch* 1987; 410:394-400.
9. Smith KJ, Felts PA, John GR. Effects of 4-aminopyridine on demyelinated axon, synapses and muscle tension. *Brain* 2000; 123: 171-84.
10. Beeton C, Barbaria J, Giraud P, et al. Selective blocking of voltage-gated K⁺ channels improves experimental autoimmune encephalomyelitis and inhibits T cell activation. *J Immunol* 2001; 166:936-44.
11. Moll C, Mourre C, Lazdunski M, Ulrich J. Increase of sodium channels in demyelinated lesions of multiple sclerosis. *Brain Res* 1991; 556: 311-6.
12. Adams R, Victor M, Ropper A. Principios de neurología. Mexico: McGraw-Hill-Interamericana, sexta edición. 1996.
13. Cristiano E, Patrucco L, Carra A, et al. Historia natural de la esclerosis múltiple en Argentina. *Rev Neurol Arg* 2000; 25, (supl 3): 16.
14. Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Wollinsky KH, Rüdell R. An endogenous pentapeptide actings as a sodium channel blocker in inflammatory autoimmune disorders of the central nervous system. *Nature Med* 2000; 6: 808-11.
15. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 1649-73.
16. Ku YT, Montgomery LD, Lee HC, Luna B, Webbon BW. Physiologic and functional responses of MS patients to body cooling. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79: 427-34.
17. Polak M, Azcoaga JE. Neurohistología. Buenos Aires: EUDEBA, 1967.
18. Marshall LH, Magoun HW. Discoveries in the human brain. New Jersey: Humana Press,1998.
19. Rolak LA. The history of multiple sclerosis. New York: The National Multiple Sclerosis Society, 1997. (<http://www.nationalmssociety.org>).
20. Croxatto O. La verdad de hoy es la mentira de mañana. *Medicina (Buenos Aires)* 1970; 30: 415-7.
21. Conrad J. El corazón de las tinieblas. Madrid: Alianza Editorial, 1992, p 67.
22. Finkielman S. El milenio de la Escuela de Salerno. *Medicina (Buenos Aires)* 1974; 34: 420-1.