

Esclerosis múltiple Avances contra la «enfermedad de las mil caras»

Óscar Giménez



Hace unos 30 años, las personas con esclerosis múltiple no disponían de tratamientos que pudieran frenar la progresión de la enfermedad, y las opciones para aliviar los variados síntomas que experimentaban los afectados eran limitadas.

Afortunadamente, la investigación ha hecho posible que hoy día exista más de una decena de fármacos capaces de influir positivamente en su evolución.

Según datos divulgados por la Sociedad Española de Neurología (SEN), la esclerosis múltiple (EM) afecta a 2,5 millones de personas en el mundo. En España, considerada una zona de riesgo medio-alto, se calcula que hay alrededor de 47.000 afectados, es decir, 1 caso por cada 1.000 habitantes. Además, es la segunda causa de discapacidad en personas jóvenes, tras los accidentes de tráfico.

La cifra de nuevos casos en nuestro país es de 1.800 cada año. El 15% de los diagnósticos corresponden a la forma primaria progresiva, mientras que el 85% restante son casos de la forma remitente-recidivante, aunque aproximadamente la mitad de ellos evolucionará con el tiempo hacia la forma secundaria progresiva.

Uno de los problemas a los que se enfrenta la sociedad actual es que los casos de esta enfermedad, llamada «de las mil caras» por su gran variabilidad en cuanto a formas, síntomas y signos, están aumentando. En los últimos 20 años la cifra se ha duplicado, según la SEN, de manera que ha pasado de considerarse una enfermedad rara a una de las enfermedades neurológicas más comunes entre la población joven.

Para el Dr. Jaume Sastre, subdirector del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat), se trata de un aumento multifactorial. «Una de las razones puede ser la mayor atención que hemos prestado todos los profesionales a esta enfermedad, de manera que la hemos podido diagnosticar mejor, tanto desde la atención primaria como desde la especializada, con la creación de unidades monográficas o centros como el Cemcat. También hemos dispuesto de mejores técnicas diagnósticas, como la resonancia magnética, cada vez más extendida. Asimismo, en ocasiones se diagnostica de forma incidental a personas sin síntomas que se han sometido a una resonancia magnética por otras razones. Hay otras causas más coyunturales, pero también puede existir una mayor carga de enfermedad debida a algún factor etiológico ambiental que haya podido incrementar la aparición de la enfermedad en sujetos que de otra manera estarían sanos», comenta este experto. Sobre estos factores ambientales, algunos estudios citan la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo o los cambios en la dieta, entre otros.

En portada

Esclerosis múltiple. Avances contra la «enfermedad de las mil caras»

Afortunadamente, la SEN destaca que, gracias a los avances en los conocimientos de la enfermedad y al desarrollo de los nuevos fármacos que se han ido aprobando a lo largo de las últimas décadas, muchos de los pacientes pueden seguir trabajando y disfrutando de una buena calidad de vida.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

En los últimos 25 años han ido apareciendo diferentes medicamentos para tratar la EM, con distintos perfiles de eficacia, seguridad, tolerabilidad y vías de administración. Según el Dr. Sastre, «todos han supuesto una mejora, porque nos dirigimos hacia la medicina personalizada. Puede haber un sujeto determinado con una construcción genética determinada y con una enfermedad determinada, para el que hay nueve fármacos que no funcionan, pero sí un décimo que es beneficioso para este caso en concreto. Por tanto, todos los fármacos son positivos y todos han ido añadiendo capacidad para luchar contra la enfermedad».

«En los últimos años –añade– se ha ido trabajando en dos perspectivas: aumentar la eficacia de los fármacos, de modo que cada vez haya menos pacientes que no respondan al tratamiento, y aumentar la tolerabilidad, es decir, incrementar su conveniencia sin aumentar los riesgos que puedan comportar los fármacos o, al menos, saber cómo minimizar esos riesgos. También trabajamos estratificando a los pacientes, separando a aquellos que sabemos que no podemos tratar con un determinado fármaco debido a que el riesgo es mayor. Todo esto nos da bastantes dolores de cabeza porque hay que hacer una selección en multicapa para saber qué tratamiento es mejor para cada persona y, por supuesto, debemos contar con la percepción del propio paciente para determinar qué fármaco se adapta mejor a su estilo de vida y a su escala de valores y preferencias».

Los primeros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) fueron los interferones. En la Unión Europea se aprobó el interferón beta-1b en 1995, y 2 años más tarde el interferón beta-1a, en ambos casos para la EM recurrente. No fue hasta 2008 cuando se autorizó una formulación de interferón beta-1b para la forma secundaria progresiva de la enfermedad.

Siguiendo la cronología, en 1998 apareció mitoxantrona, en 2004 el acetato de glatirámico y en 2006 natalizumab. Ya en la presente década han ido aprobándose cada vez más medicamentos: fingolimod en 2011, alemtuzumab y teriflunomida en 2013, dimetilfumarato en 2014, cladribina en 2017 y ocrelizumab en 2018. El primero de ellos está indicado para la forma primaria progresiva y disponible en España desde hace pocos meses.

Para el Dr. Sastre, las formas progresivas primaria y secundaria constituyen un reto, «sobre todo, cuando intentamos

combatir el fenómeno neurodegenerativo, la acumulación insidiosa de síntomas y de discapacidad neurológica, a pesar de que exista escasa o nula actividad inflamatoria».

No obstante, destaca la utilidad de ocrelizumab, que actúa sobre los anti-CD20. «Este nuevo fármaco ha mostrado resultados positivos en ensayos clínicos en fase 3 bien ejecutados, y ha obtenido la aprobación de las agencias reguladoras europea y norteamericana. Nos llena de orgullo que el Dr. Xavier Montalban, director del Cemcat, haya sido precisamente el primer firmante y director de uno de estos ensayos. Por tanto, hemos avanzado, puesto que hasta hace poco no disponíamos de nada frente a estas formas de la enfermedad, que siguen siendo una asignatura pendiente dado que, aunque los efectos del fármaco son visibles, todavía siguen siendo moderados», opina este experto.



Tratamientos sintomáticos

Al margen de los FAME, para tratar los brotes se emplean corticoides (metilprednisona, ACTH, dexametasona), plasmaféresis e inmunoglobulina G intravenosa. Otro frente abierto lo constituye el tratamiento de los síntomas. Existen fármacos autorizados para la fatiga, la espasticidad, la capacidad de marcha, el dolor neuropático, el déficit cognitivo o la disfunción vesical.

«A pesar del uso de todos esos fármacos que actúan sobre la enfermedad en sí, seguimos teniendo pacientes que, a nuestro pesar, evolucionan de forma desfavorable y van acumulando discapacidad», señala el Dr. Sastre. «Según los síntomas que experimentan, necesitamos tratamientos que sean eficaces para aliviarlos. El problema es que los tratamientos sintomáticos no han recibido la misma atención que la investigación del tratamiento de fondo. Existen evidencias preliminares, pero muy pocos ensayos clínicos con la potencia suficiente como para abogar claramente por utilizar un determinado tratamiento para un determinado síntoma. Disponemos de fármacos para la espasticidad, algunos para mejorar el trastorno motor y la deambulaci6n,

El Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat)

Situado en el campus del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona, el origen del Cemcat hay que situarlo incluso antes de que se inaugurase la primera unidad de EM en España en 1996, situada en el citado hospital.

A finales de los ochenta, el Dr. Montalban, que fue el impulsor de este centro y actual director, realizaba su tesis doctoral en el londinense Hospital Saint Thomas. Desde allí escribió una carta a Mar Tintoré, entonces residente de Neurología, en la que le explicaba el proyecto que hoy es una realidad.

A principios de los noventa, el Hospital Universitari Vall d'Hebron abrió el primer espacio dedicado de manera exclusiva a la investigación neurológica, principalmente a las causas y el tratamiento de la EM. Poco después se creó la primera unidad monográfica, y en 2012 se inauguró el actual edificio del Cemcat, en el que se integró el equipo del Servicio de Neuroinmunología de Vall d'Hebron y el equipo de neurorrehabilitación de la Fundación Esclerosis Múltiple.



Sede del Cemcat

El Dr. Montalban explica que «en los años noventa la enfermedad no recibía una atención adecuada, carecía de tratamiento, y el futuro de las personas afectadas era incierto y casi siempre causaba un alto deterioro, comprometiendo la calidad de vida incluso de las familias».

«Como neurólogo –añade–, encaminé mis esfuerzos a ofrecer una atención médica adecuada y continua-



Xavier Montalban

da, en especial en lo que se refiere al tratamiento. Incorporé la investigación desde el primer momento como elemento esencial a la calidad asistencial. Conocer qué ocurre con exactitud en el sistema nervioso era clave para un día llegar a tener un tratamiento seguro y eficaz. Éste es el embrión del Cemcat. Gracias a nuestro trabajo en la red mundial de investigación, contribuimos al desarrollo de un primer tratamiento eficaz. A fecha de hoy contamos ya con más de 10 opciones. También aportamos datos centrales a los criterios diagnósticos actuales que permiten un diagnóstico eficaz rápido en el momento de la aparición de los primeros síntomas. Para lograr una atención realmente integral, en 2007 firmamos un convenio entre la Generalitat de Catalunya y la Fundación Esclerosis Múltiple que ha aportado la rehabilitación para completar el proceso asistencial total».

En cuanto a los objetivos del Cemcat, su subdirector, el Dr. Sastre, cita como finalidad fundamental mejorar la calidad de vida de las personas con EM desde todos los puntos de vista. «Queremos acompañar al paciente desde el momento del diagnóstico –explica–, procurando que ese momento lo lleve de la forma más fácil posible, tratarlo de la mejor manera para evitar que aparezca la discapacidad y, en caso de que ésta aparezca, ofrecerle un tratamiento integral, que incluye la medicación, la rehabilitación y el acompañamiento social. Intentamos ser un centro integral desde el diagnóstico hasta las últimas fases de la enfermedad.»

En portada

Esclerosis múltiple. Avances contra la «enfermedad de las mil caras»

pero, por ejemplo, no tenemos ningún fármaco que sea capaz de mejorar la sintomatología cognitiva, la capacidad visual o la deglución», añade este experto.

Para este especialista, el tercer frente en el tratamiento sintomático es la neurorrehabilitación. «El Cemcat es un centro con una vocación neurorrehabilitadora muy importante –explica–. El tratamiento de la EM debe hacerse de forma holística, porque rara vez el paciente tiene un solo síntoma, sino diferentes niveles de trastorno cognitivo, espasticidad, trastorno de la marcha, problema visual... Debemos contemplar esto como un todo, y por eso es fundamental la ayuda de la atención primaria, dado que es la que nos proporciona ese enfoque más global u holístico del paciente, incluidas sus comorbilidades, que en tiempos pasados se dejaban de lado muchas veces en pacientes con EM y no se trataban con la misma energía que en un sujeto sano, debido a que se pensaba que esa persona ya tenía EM. Hay todo un componente holístico en el tratamiento de la enfermedad en el que el tratamiento sintomático constituye el mejor ejemplo.»

Células madre

Por otro lado, siguen en marcha las investigaciones con células madre. El Dr. Sastre comenta que sobre este tema «nos referimos habitualmente a dos paquetes de estudios muy diferenciados. Uno sería el trasplante de células madre hematopoyéticas, que viene por la vía del tratamiento inmunosupresor. En estos casos intentamos hacer un *reset* del sistema inmune, y en este sentido se asemeja mucho a alguno de los tratamientos que ya disponemos, que tratan de inducir una potente inmunosupresión a determinados niveles del sistema inmunitario. Esto ha demostrado ser efectivo, pero tiene el problema de tener que manejar los riesgos de seguridad que conllevan estas terapias. No obstante, hay que subrayar que la evidencia científica que ha generado no ha sido del mismo nivel que con algunos fármacos, ya sea porque no ha habido un apoyo tan importante de la industria farmacéutica a través de ensayos multinacionales o bien por su complejidad, puesto que no es lo mismo trabajar con este tipo de procedimientos que con una molécula».

«El otro paquete –continúa– se refiere al uso de células madre del sistema nervioso con el fin de regenerar la mielina o regenerar neuronas. Es un objetivo a largo plazo, aunque los estudios que se han llevado a cabo hasta la fecha no han aportado todavía suficiente evidencia.»



El futuro

Como casi todo en medicina, la investigación es la clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y para frenar la progresión hacia la discapacidad. En la entrevista adjunta, el Dr. Sastre cita entre los principales desafíos la prevención, algo que a día de hoy entra todavía en el terreno de la ciencia ficción. Evitar la aparición de la EM antes de que se manifieste en las personas predispuestas sería ideal, pero es algo que aún está fuera de nuestro alcance.

También es ciencia ficción la curación total de la enfermedad, aunque tal como apunta el Dr. Sastre, «si me hubieran dicho a finales de los años noventa que hoy estaría hablando de más de 10 tratamientos para la EM, es posible que no lo hubiera creído. Desde luego, hubiera estado equivocado. Por eso, no descarto que dentro de 20 años estemos aquí hablando de la curación de la EM. ¿Por qué no?».

Para el Dr. Montalban, «sin lugar a dudas, el objetivo es curar la enfermedad. Es un fin que sigue, como nos muestra la historia, un camino concreto. Desde hace tiempo podemos frenar la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes y por distintas rutas terapéuticas y vías de administración que se adapten individualmente». Y concluye este experto: «Un gran reto es frenar la aparición o la evolución de la discapacidad. La posibilidad de regenerar la mielina de tal manera que se pueda restaurar la conectividad neuronal, y limitar los efectos físicos y cognitivos es el gran desafío que tiene hoy día la investigación en EM».



«El sistema inmune tiene un papel clave y fundamental en la esclerosis múltiple»

Jaume Sastre

Subdirector del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat).
Servicio de Neurología/Neuroinmunología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

– La causa de la EM sigue siendo un misterio. ¿Qué se ha aprendido sobre su origen en los últimos años?

– Aunque el origen último todavía es algo misterioso, hemos aprendido que el sistema inmune tiene un papel clave y fundamental. Los genes que se han podido relacionar con una mayor predisposición a la EM están asociados fundamentalmente a la función del sistema inmune. Por otro lado, hemos visto que la mayoría de los fármacos que han demostrado ser efectivos interactúan con el sistema inmune. Por tanto, se trata de una enfermedad con una fuerte base inmunológica, en la que seguramente participan otros aspectos, sobre todo neurodegenerativos. Aunque desconocemos la causa última, sí que conocemos muchos de los componentes del proceso fisiopatológico.

– Desde el punto de vista clínico, la EM es una enfermedad muy variable. ¿Qué puede comentarnos sobre sus diferentes formas?

– Se ha puesto de moda llamarla «la enfermedad de las mil caras». Inicialmente se origina en el sistema inmune y es éste el que ataca al sistema nervioso central, pero el ataque puede suceder en muchas y diversas regiones. Según el lugar donde el sistema inmune decida atacar, tendremos un síntoma u otro. Estos síntomas se presentan en dos formatos evolutivos diferentes. Por una parte, podemos observar síntomas que se manifiestan de forma aguda o subaguda durante semanas y que se resuelven de manera completa, muchas veces sin necesidad de tratamiento. Por otra parte, tenemos otro grupo de síntomas que aparecen de manera insidiosa y se van acumulando. Decimos que los brotes son más un reflejo de un fenómeno inflamatorio, mientras que los que se van acumulando de manera progresiva son más un reflejo de un fenómeno neurodegenerativo, aunque no tiene por qué estar separado del fenómeno inflamatorio. Desde el punto de vista del clínico, históricamente hemos tendido a encasillar a los pacientes con formas en brotes, formas primarias progresivas y formas secundarias progresivas,

que antes eran formas en brotes. Sin embargo, últimamente estamos viendo que en realidad son dos cursos y dos procesos fisiopatológicos diferentes que pueden mezclarse de formas distintas.

– La EM también ha sido objeto de bulos, pseudoterapias, tratamientos milagrosos... ¿Cuál es su mensaje al respecto?

– Hemos dedicado bastante tiempo a estos aspectos que siempre rodean a la EM, por tratarse de una enfermedad crónica y discapacitante que afecta a pacientes a quienes hace 15 o 20 años no podíamos ofrecerles mucho. Por tanto, eran presa fácil de curanderos que ofrecen curaciones milagrosas. Todo esto sigue existiendo. No hay medicina tradicional o medicina alternativa o medicina no convencional, sino medicina de eficacia probada y medicina de eficacia que no ha sido probada. Intentamos insistir en el aspecto de que cualquier actitud terapéutica debe tener una base de evidencia científica que tenemos que llevar al ámbito de la eficacia y de la seguridad. Por otro lado, conocemos la magnitud del problema e intentamos acompañar a nuestros pacientes y hacerles ver que tanto nosotros como los compañeros de atención primaria vamos a preocuparnos de todo lo que afecta a su enfermedad, y que no trabajamos al dictado de una serie de fármacos. En un estudio anónimo realizado en el año 2000 observamos que hasta un 40% de nuestros pacientes utilizaba algún tipo de medicina alternativa, desde dietas de índole variada a masajes, veneno de abejas, etc.

– ¿Cuáles son los principales retos pendientes en el ámbito de la EM?

– Subrayaría un reto que es prácticamente ciencia ficción. Se trata de la prevención. Esto implica conocer de manera íntima las causas de la enfermedad y ponerles freno antes de que se desarrolle. El otro reto principal es el fenómeno neurodegenerativo, que implica trabajar en las terapias remielinizadoras, neuroprotectoras y neuroregenerativas. Suena también a ciencia ficción, pero es un ideal aspiracional.