

Multiple sclerosis: the role of neuroprotective agents in progression and new studies on remyelination

Esclerosis múltiple: el rol de los agentes neuroprotectores en la progresión y nuevos estudios sobre remielinización

Autores:

Berrezueta-Sigüenza, Steven José
Universidad Católica de Cuenca
Estudiante
Cuenca – Ecuador



steven.berrezueta@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0001-9194-0273>

Ochoa-Bravo, Andrea Catalina
Universidad Católica de Cuenca
Doctora en medicina y cirugía, especialista en Medicina Interna
Cuenca – Ecuador



ochoab@ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-3890-5097>

Citación/como citar este artículo: Berrezueta-Sigüenza, Steven José, Ochoa-Bravo, Andrea Catalina. (2023). Esclerosis múltiple: el rol de los agentes neuroprotectores en la progresión y nuevos estudios sobre remielinización. MQR Investigar, 7(3), 687-714.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.687-714>

Fechas de recepción: 01-JUN-2023 aceptación: 13-JUL-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica del sistema nervioso central que se manifiesta mediante la desmielinización y neurodegeneración. A pesar de los avances significativos en el tratamiento, sigue siendo una causa principal de discapacidad en adultos jóvenes.

Esta revisión se enfoca en investigar el papel emergente de los agentes neuroprotectores en la progresión de la EM y examinar las estrategias de remielinización en desarrollo.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica extensa centrada en la esclerosis múltiple y el uso de agentes neuroprotectores y estrategias de remielinización.

Los agentes neuroprotectores, como la ocrelizumab, el natalizumab y el fingolimod, demuestran potencial para limitar la neurodegeneración y posiblemente influir en la progresión de la enfermedad. Por otra parte, las terapias de remielinización, que tienen como objetivo reparar la mielina dañada, incluyendo el anticuerpo anti-LINGO-1, la clemastina, y la biotina de alta dosis, están mostrando resultados prometedores en los ensayos preclínicos y clínicos.

A pesar de los desafíos significativos, incluyendo la necesidad de biomarcadores más efectivos y de comprender mejor la biología de la remielinización, los avances en este campo son alentadores. Las terapias combinadas que incorporan agentes inmunomoduladores, neuroprotectores y remielinizantes podrían convertirse en un enfoque estándar para el tratamiento de la EM en el futuro, mejorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes con EM.

Palabras claves: Clemastina, Esclerosis Múltiple, Fármacos Neuroprotectores.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system characterized by demyelination and neurodegeneration. Despite significant advances in treatment, it remains a leading cause of disability in young adults.

This review focuses on investigating the emerging role of neuroprotective agents in the progression of MS and examining the developing remyelination strategies.

Methodology: An extensive bibliographic review was conducted, centered on multiple sclerosis and the use of neuroprotective agents and remyelination strategies.

Neuroprotective agents, such as ocrelizumab, natalizumab, and fingolimod, show potential to limit neurodegeneration and possibly influence disease progression. On the other hand, remyelination therapies aimed at repairing damaged myelin, including anti-LINGO-1 antibody, clemastine, and high-dose biotin, are showing promising results in preclinical and clinical trials.

Despite significant challenges, including the need for more effective biomarkers and better understanding of remyelination biology, advancements in this field are encouraging. Combined therapies incorporating immunomodulatory, neuroprotective, and remyelinating agents could become a standard approach for treating MS in the future, significantly improving the quality of life for patients with MS.

Keywords: Clemastine, Multiple Sclerosis, Neuroprotective Drugs.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) representa un desafío inminente en el campo de la neurología, con su carácter debilitante y evolutivo, así como su impacto significativo en la calidad de vida de los afectados (1). Considerada como una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, la EM plantea una necesidad imperante de desarrollar estrategias terapéuticas eficaces y comprende aún más su etiología y patogénesis (2).

La EM es una enfermedad autoinmune, desmielinizante y crónica del sistema nervioso central (SNC), que afecta a aproximadamente 2.3 millones de personas en todo el mundo (3). Su incidencia y prevalencia varían ampliamente, pero es más común en las latitudes más altas, y afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres (4). Además, ha demostrado cierta predisposición genética, lo que apunta a una interacción compleja entre la genética y los factores ambientales (5).

La heterogeneidad en los fenotipos clínicos de la EM refleja la variabilidad en la progresión y los resultados de la enfermedad, y sigue siendo un obstáculo en el manejo de la enfermedad (6). Los fenotipos comúnmente aceptados actualmente incluyen la EM remitente-recurrente (EMRR), la EM secundaria progresiva (EMSP) y la EM primaria progresiva (EMPP), cada uno con características clínicas y patológicas distintas (7). Sin embargo, todos comparten una característica clave, la neurodegeneración, que se correlaciona fuertemente con la discapacidad a largo plazo y la progresión de la enfermedad (5).

Esta revisión se centrará en el papel emergente de los agentes neuroprotectores en el tratamiento de la EM y las nuevas investigaciones sobre remielinización, dado que ambos aspectos representan oportunidades prometedoras para mitigar la progresión de la enfermedad y mejorar los resultados para los pacientes (8). A pesar de las terapias inmunomoduladoras actuales que pueden reducir la frecuencia de los brotes, su impacto en la neurodegeneración subyacente y la progresión de la enfermedad es limitado (9).

Por tanto, el objetivo de esta revisión es describir la información existente sobre el rol de los agentes neuroprotectores en la progresión de la esclerosis múltiple y las nuevas investigaciones sobre remielinización. También se identificarán los aspectos

epidemiológicos, etiológicos y fisiopatológicos de la EM, se enumerarán los fenotipos actuales, se indicarán las estrategias terapéuticas y se expondrán los factores que conducen a la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración. Este conocimiento contribuirá a una mejor comprensión de la EM y puede ayudar a identificar nuevas estrategias terapéuticas y objetivos para la intervención clínica.

Metodología

La revisión bibliográfica se efectuó a través de una búsqueda meticulosa en las bases de datos de Pubmed, Scopus y Web of Science, enfocada en la esclerosis múltiple, los agentes neuroprotectores y la remielinización. Se emplearon términos de búsqueda como "Central Nervous System", "Myelin Sheath", "Oligodendrocyte Precursor Cells", "Neuroglia", "Multiple Sclerosis", "Neuroprotective Agents" y "Remyelination". La búsqueda se acotó a publicaciones en español del periodo 2012-2022 para los aspectos generales de la esclerosis múltiple y del periodo 2018-2022 para los estudios específicos sobre neuroprotección y remielinización.

Se establecieron los criterios de inclusión como: artículos originales, artículos de revisión e informes regionales e internacionales publicados en revistas indexadas, que aborden la esclerosis múltiple en población adulta de ambos sexos, y que estén disponibles en texto completo. Se excluyeron tesis, monografías, capítulos de libros, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión, resúmenes de conferencias, artículos en prensa, artículos publicados en revistas no indexadas y revistas depredadoras. No se limitaron las fuentes a una clasificación de cuartiles específica, sino que se consideraron todas las publicaciones disponibles que cumplen con los demás criterios y aporten a la calidad y relevancia del estudio. Además, se excluyó cualquier informe de una página web que no pertenezca a una organización competente avalada.

La evaluación de la literatura incluida se efectuó a través de un proceso riguroso para asegurar la relevancia y calidad de la información recopilada, basándose en la relevancia del contenido, la metodología del estudio, la fiabilidad de los resultados y la calidad general de la publicación.

Resultados

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC), es decir, al cerebro y a la médula espinal (10). Se considera una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, afectando a aproximadamente 2.3 millones de personas en todo el mundo (11).

La enfermedad es caracterizada por la aparición de lesiones, o placas, en la sustancia blanca del SNC. Estas placas son el resultado del ataque del sistema inmunitario al propio organismo, específicamente a la mielina, que es la sustancia que recubre y protege las fibras nerviosas (6). La pérdida de mielina (desmielinización) interrumpe la transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas, lo que lleva a una variedad de síntomas neurológicos que pueden variar ampliamente de una persona a otra y en diferentes etapas de la enfermedad (12).

La causa de la EM aún es desconocida, aunque se cree que una combinación de factores genéticos y ambientales puede desencadenar la enfermedad. No existe cura para la EM hasta la fecha, pero hay tratamientos disponibles que pueden ayudar a controlar los síntomas, reducir la inflamación y ralentizar la progresión de la enfermedad (13). La investigación sobre agentes neuroprotectores y remielinización representa una prometedora vía para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para la EM (14).

Etiología y fisiopatología

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, lo que significa que es causada por un ataque erróneo del sistema inmunológico del cuerpo a sus propias células (1). En este caso, el sistema inmunológico ataca a las células del sistema nervioso central (SNC), particularmente a las células que producen mielina, una sustancia grasa que aísla las fibras nerviosas y permite la transmisión eficiente de impulsos eléctricos (15).

Aunque la causa exacta de la EM es desconocida, se cree que es el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. Algunas variantes genéticas, particularmente en genes relacionados con el sistema inmunológico, pueden aumentar el

riesgo de desarrollar la enfermedad (15). Los factores ambientales también juegan un papel y pueden incluir una variedad de factores, como la infección por ciertos virus, la falta de exposición al sol y, por lo tanto, la deficiencia de vitamina D, y el tabaquismo (16).

La fisiopatología de la EM se caracteriza por la inflamación, la desmielinización y, finalmente, la neurodegeneración. Inicialmente, las células inmunes, como los linfocitos T y B, atraviesan la barrera hematoencefálica y se infiltran en el SNC (17). Estas células atacan la mielina, lo que lleva a la formación de lesiones o placas desmielinizadas. Esta desmielinización interrumpe la transmisión de los impulsos nerviosos, lo que lleva a los síntomas neurológicos característicos de la EM (18).

Con el tiempo, el daño continuo puede llevar a la pérdida de las propias neuronas, un proceso llamado neurodegeneración. Este es un factor importante en la progresión de la enfermedad y en la acumulación de discapacidades en las personas con EM. La capacidad del cuerpo para reparar la mielina dañada, un proceso llamado remielinización, puede ocurrir, pero a menudo es insuficiente y puede disminuir con el tiempo (18).

Las terapias actuales para la EM están dirigidas principalmente a reducir la inflamación y a modificar el sistema inmunológico. Sin embargo, estas terapias tienen un impacto limitado en la neurodegeneración y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, hay un interés creciente en los enfoques que podrían proteger las neuronas del daño (neuroprotección) o mejorar la reparación de la mielina (remielinización) (2).

Clasificación fenotípica

La esclerosis múltiple (EM) se clasifica en varios subtipos o fenotipos en función de la forma en que la enfermedad progresa en el tiempo. Estos incluyen:

1. EM Clínicamente Aislada (EMCA): Este es el primer episodio de síntomas neurológicos causados por la inflamación y la desmielinización en el SNC. Los síntomas deben durar al menos 24 horas. En muchos casos, las personas con EMCA luego desarrollan EM remitente-recurrente (19).
2. EM Remitente-Recurrente (EMRR): Este es el fenotipo más común de EM al momento del diagnóstico. Las personas con EMRR tienen episodios de nuevos o empeorados síntomas neurológicos, conocidos como brotes o recaídas, seguidos

de periodos de recuperación total o parcial (remisiones). Durante las remisiones, la enfermedad no progresa (19).

3. EM Secundaria Progresiva (EMSP): Muchas personas con EMRR eventualmente pasarán a tener EMSP. En este fenotipo, la enfermedad comienza a progresar de manera constante, con o sin recaídas (19).
4. EM Primaria Progresiva (EMPP): En este fenotipo, la enfermedad progresa constantemente desde el inicio, sin recaídas o remisiones. Aproximadamente el 10-15% de las personas con EM tienen EMPP (19).
5. EM Progresiva-Recurrente (EMPR): Este es un fenotipo raro de EM en el cual la enfermedad progresa constantemente desde el inicio, pero también hay recaídas. La EMPR es muy poco frecuente y no se diagnostica a menudo (19).

Es importante tener en cuenta que estos fenotipos son una guía para comprender cómo puede progresar la EM y no todos los individuos encajarán perfectamente en estas categorías. Además, con el desarrollo de nuevas técnicas de imagen y biomarcadores, es probable que estas categorías se vuelvan más refinadas en el futuro (10).

Características clínicas y criterios diagnósticos

Las características clínicas de la esclerosis múltiple (EM) pueden ser extremadamente diversas y varían de un individuo a otro. Esto se debe a que las áreas del sistema nervioso central (SNC) que están dañadas varían entre las personas (7). Los síntomas pueden incluir fatiga, dificultad para caminar, entumecimiento o debilidad en las extremidades, espasticidad, trastornos del equilibrio, dolor, problemas de la vejiga y del intestino, cambios en la función sexual, problemas cognitivos y de memoria, y cambios de humor (17).

La esclerosis múltiple se diagnostica principalmente basándose en la evidencia clínica y radiológica de la desmielinización en diferentes lugares dentro del SNC en más de una ocasión (dispersión en el tiempo y el espacio) (7). En general, el diagnóstico se basa en los criterios de McDonald, que se revisaron por última vez en 2017. Estos criterios utilizan la resonancia magnética (RM) para confirmar la presencia de lesiones en el SNC, junto con la presentación de síntomas y signos clínicos (20).

Los criterios de McDonald 2017 establecen que se puede hacer un diagnóstico de EM si:



1. Hay evidencia de al menos dos lesiones en el SNC que hayan ocurrido en diferentes momentos y en diferentes lugares del SNC y no hay ninguna otra explicación para las lesiones (20).
2. En casos de un único episodio de síntomas neurológicos (también conocido como síndrome clínico aislado), una RM puede mostrar evidencia de una segunda lesión en el SNC que ocurrió en un momento diferente (20).
3. En casos de EM primaria progresiva, se requieren síntomas neurológicos progresivos durante al menos un año, además de la evidencia de la RM de lesiones en áreas específicas del SNC (20).

También es útil el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), que puede mostrar la presencia de bandas oligoclonales, un indicador de actividad inmunológica en el SNC. A pesar de estos criterios, el diagnóstico de la EM puede ser un desafío, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad, y a veces puede ser necesario el seguimiento y la repetición de las pruebas a lo largo del tiempo para confirmar el diagnóstico (20).

Tratamientos modificadores de la enfermedad

El tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tiene dos aspectos principales: el manejo de los síntomas y la alteración del curso de la enfermedad con tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) (21). Los TME se utilizan para reducir la frecuencia y la gravedad de los brotes, retrasar la progresión de la discapacidad y limitar la acumulación de nuevas lesiones en la resonancia magnética (RM) (22). A continuación, se presentan varios TME que se utilizan actualmente en la EM:

1. Interferones: Los interferones beta-1a y beta-1b son proteínas que modulan la respuesta del sistema inmunológico y han sido usados durante muchos años en el tratamiento de la EM. Reducen la frecuencia de los brotes y pueden retrasar la progresión de la enfermedad (22).
2. Glatirámero: El acetato de glatirámero es un polipéptido sintético que se cree que bloquea las células T que causan la desmielinización en la EM (22).
3. Natalizumab: Este es un anticuerpo monoclonal que se dirige a una proteína específica en las células inmunes, evitando que crucen la barrera hematoencefálica y ataquen la mielina en el SNC (22).

4. Fingolimod: Es un modulador de los receptores de esfingosina-1-fosfato que atrapa ciertas células del sistema inmunológico en los ganglios linfáticos, evitando que lleguen al SNC (22).
5. Ocrelizumab: Este es un anticuerpo monoclonal que se dirige a las células B, que juegan un papel en la inflamación en la EM (22).
6. Alemtuzumab: Es otro anticuerpo monoclonal que se dirige a las células del sistema inmunológico, en este caso, las células T y B. Se usa en casos de EM remitente-recurrente altamente activa (22).
7. Cladribina: Es un medicamento que se dirige a ciertas células del sistema inmunológico, incluyendo las células B y T, y se usa en casos de EM altamente activa (22).

Cada uno de estos tratamientos tiene sus propios beneficios, riesgos y efectos secundarios, y la elección del tratamiento debe ser individualizada basándose en las características de la enfermedad, la tolerancia al tratamiento y las preferencias del paciente. Además, hay muchos TME en desarrollo, con el objetivo de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios (23).

Progresión y neurodegeneración

La progresión de la esclerosis múltiple (EM) y la neurodegeneración asociada son producto de una serie de procesos complejos y entrelazados. En sus primeras etapas, la EM se caracteriza por episodios de inflamación aguda y desmielinización, a menudo con una recuperación considerable debido a la capacidad del sistema nervioso para repararse a sí mismo, un proceso conocido como remielinización (24).

Sin embargo, con el tiempo, esta capacidad para la remielinización se agota y la inflamación y la desmielinización superan la capacidad de reparación. Esto lleva a la degeneración irreversible de las neuronas y las fibras nerviosas, conocida como neurodegeneración. Este proceso de neurodegeneración es lo que causa la progresión de la enfermedad y la acumulación de discapacidad a largo plazo en la EM (25).

La neurodegeneración en la EM es probablemente el resultado de una combinación de factores. Estos pueden incluir la pérdida de soporte y nutrición de las células nerviosas

debido a la pérdida de mielina, la exposición a toxinas inflamatorias, el estrés oxidativo y la excitotoxicidad, que es un daño causado por la sobreactivación de las células nerviosas (26).

La progresión de la enfermedad también puede verse afectada por factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Por ejemplo, se ha demostrado que fumar y la obesidad aceleran la progresión de la enfermedad, mientras que los niveles más altos de vitamina D y la actividad física pueden tener un efecto protector (26).

Es importante tener en cuenta que la progresión de la enfermedad puede ser muy diferente de una persona a otra. Algunas personas pueden permanecer con pocos síntomas y discapacidades durante muchos años, mientras que otras pueden experimentar una rápida acumulación de discapacidad. La investigación está en curso para entender mejor estos procesos y para desarrollar terapias que puedan detener o ralentizar la neurodegeneración en la EM (27).

Factores asociados a la progresión

Los factores que se asocian con la progresión de la esclerosis múltiple (EM) son diversos y pueden categorizarse en factores demográficos, clínicos, genéticos, ambientales y de estilo de vida.

1. Factores demográficos: El género y la edad en el momento del diagnóstico pueden influir en la progresión de la EM. Los hombres y las personas que son diagnosticadas a una edad más avanzada suelen tener una progresión más rápida de la enfermedad (21).
2. Factores clínicos: Los síntomas al inicio de la enfermedad y la frecuencia de los brotes en los primeros años después del diagnóstico pueden ser indicativos de la progresión futura. La afectación de la función motora o la presencia de síntomas cerebelosos en el inicio de la enfermedad también se ha asociado con una mayor progresión (21).
3. Factores genéticos: Aunque la EM no es una enfermedad genética per se, ciertos genes pueden influir en la susceptibilidad a la enfermedad y su curso. Por ejemplo, ciertos alelos del sistema de histocompatibilidad humano (HLA) se han asociado con un mayor riesgo y una posible progresión más rápida de la EM (21).

4. Factores ambientales: Existe evidencia que sugiere que factores ambientales como la falta de exposición solar (por lo tanto, niveles bajos de vitamina D) y la exposición al tabaco pueden aumentar el riesgo de EM y posiblemente acelerar su progresión (21).
5. Factores de estilo de vida: Las elecciones de estilo de vida también pueden influir en la progresión de la EM. Por ejemplo, el tabaquismo se ha asociado con una progresión más rápida de la enfermedad, mientras que una dieta saludable y la actividad física regular pueden tener efectos protectores (21).

A pesar de la influencia de estos factores, es importante recordar que la EM es una enfermedad altamente individual y su curso puede ser difícil de predecir. Sin embargo, la identificación de estos factores puede ayudar a los médicos a adaptar los tratamientos y las estrategias de gestión para los individuos, con el fin de mejorar los resultados a largo plazo (26).

Degeneración neuronal y discapacidad

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad caracterizada por la inflamación y la desmielinización en el sistema nervioso central, que conduce a la degeneración neuronal y la discapacidad (23). Los mecanismos exactos que causan la degeneración neuronal en la EM aún se están investigando, pero se cree que incluyen daño directo por la inflamación, pérdida de las funciones protectoras y de soporte de las células de la mielina (oligodendrocitos), estrés oxidativo y excitotoxicidad, que es un daño causado por la sobreestimulación de las células nerviosas (28).

La degeneración neuronal es la causa subyacente de la discapacidad acumulativa en la EM. A medida que las células nerviosas y sus fibras (axones) son dañadas y destruidas, se pierden las conexiones neuronales y la transmisión de señales en el sistema nervioso central se ve interrumpida. Esto se manifiesta clínicamente como discapacidad, que puede variar ampliamente dependiendo de la ubicación y la extensión del daño en el cerebro y la médula espinal (28).

Los síntomas de la discapacidad en la EM pueden incluir fatiga, dificultad para caminar, espasticidad, dolor, problemas de visión, disfunción cognitiva, cambios en el estado

de ánimo y problemas con las funciones del sistema nervioso autónomo, que controla funciones involuntarias como la digestión y la frecuencia cardíaca (29).

Una de las principales metas en el tratamiento de la EM es prevenir o retrasar la degeneración neuronal y la discapacidad resultante. Esto se hace a través de tratamientos para reducir la inflamación y la desmielinización, así como a través de terapias de rehabilitación para ayudar a las personas a manejar sus síntomas y mantener la función en la medida de lo posible (29).

Agentes neuroprotectores

Los agentes neuroprotectores son medicamentos o sustancias que pueden proteger las células nerviosas del daño y la muerte. En el contexto de la esclerosis múltiple (EM), estos agentes tienen el potencial de prevenir o ralentizar la degeneración neuronal y, por tanto, la acumulación de discapacidad en la enfermedad (27).

Existen diferentes tipos de agentes neuroprotectores que funcionan a través de varios mecanismos. Algunos pueden ayudar a reducir la inflamación y el daño oxidativo, que son dos causas importantes de daño neuronal en la EM. Otros pueden ayudar a proteger las células nerviosas del daño excitotóxico, que es causado por la sobreestimulación de las células nerviosas (27).

En los últimos años, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos de agentes neuroprotectores en la EM. Por ejemplo, la biotina de alta dosis, que es una vitamina B, se ha estudiado en la EM progresiva y ha mostrado cierta promesa en la protección contra la neurodegeneración. Otros agentes neuroprotectores en estudio para la EM incluyen la amantadina, que puede tener propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, y medicamentos como la lamotrigina y la memantina, que pueden proteger contra el daño excitotóxico (30).

Es importante tener en cuenta que, aunque estos agentes muestran promesa, aún se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia y seguridad en la EM. El desarrollo de agentes neuroprotectores efectivos es una de las principales prioridades en la investigación de la EM, ya que estos tratamientos tienen el potencial de cambiar significativamente el curso de la enfermedad y mejorar los resultados para las personas con EM (30).

Principales agentes neuroprotectores

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC). La búsqueda de terapias neuroprotectoras eficaces ha sido un objetivo importante en la investigación de la EM. Los agentes neuroprotectores apuntan a preservar la integridad neuronal y limitar la discapacidad acumulativa en la EM (31). Aquí se presentan algunos de los principales agentes neuroprotectores que se han estudiado en el contexto de la EM:

- Biotina: La biotina de alta dosis ha mostrado promesa en algunos estudios para reducir la progresión de la discapacidad en la EM progresiva. Se cree que actúa al mejorar el metabolismo energético de las neuronas y los oligodendrocitos (32).
- Amantadina: Aunque la amantadina se usa comúnmente para tratar la fatiga en la EM, también puede tener propiedades neuroprotectoras. Se ha demostrado que tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que pueden ser beneficiosas en la EM (32).
- Lamotrigina: Este medicamento, que se usa comúnmente para tratar la epilepsia, ha mostrado propiedades neuroprotectoras en modelos de EM. Se piensa que actúa al inhibir la liberación de glutamato, un neurotransmisor que puede causar daño neuronal cuando está presente en exceso (32).
- Ocrelizumab: Aunque ocrelizumab se clasifica principalmente como un medicamento modificador de la enfermedad por su capacidad para reducir la inflamación en la EM, también puede tener propiedades neuroprotectoras. Esto se debe a que reduce la inflamación que puede causar daño neuronal (32).
- Simvastatina: Los medicamentos estatinas, como la simvastatina, se han estudiado para la EM debido a su potencial para proteger el cerebro. Los estudios sugieren que pueden tener efectos beneficiosos sobre la función cerebral y la progresión de la discapacidad en la EM (32).

Estos son solo algunos ejemplos de los agentes neuroprotectores que se están estudiando en la EM. Cada uno tiene un mecanismo de acción único y puede ser beneficioso en diferentes aspectos de la enfermedad. Sin embargo, se necesita más investigación para entender completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EM (29).

Mecanismos de acción

Los agentes neuroprotectores ejercen su acción mediante diversos mecanismos que buscan mitigar el daño neuronal. Estos mecanismos involucran la reducción de la inflamación, la prevención del estrés oxidativo, la limitación de la excitotoxicidad, el apoyo al metabolismo energético de las neuronas y más (26). Aquí se describen algunos de los mecanismos de acción de los principales agentes neuroprotectores estudiados en la esclerosis múltiple (EM):

- **Biotina:** Este nutriente esencial, cuando se administra a altas dosis, puede actuar como un cofactor para varias enzimas implicadas en el metabolismo energético de las neuronas y los oligodendrocitos (las células que generan mielina en el sistema nervioso central). De este modo, la biotina puede ayudar a respaldar la función y la supervivencia de estas células (33).
- **Amantadina:** Esta se utiliza principalmente para manejar la fatiga en la EM, pero también posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Puede minimizar la liberación de citoquinas proinflamatorias y reducir el estrés oxidativo, protegiendo así a las células neuronales del daño (33).
- **Lamotrigina:** Este medicamento antiepiléptico puede limitar la excitotoxicidad al inhibir la liberación de glutamato, un neurotransmisor que puede causar daño neuronal cuando se encuentra en exceso (33).
- **Ocrelizumab:** Este medicamento modificador de la enfermedad actúa reduciendo la inflamación en la EM. Se une a una proteína específica (CD20) en la superficie de ciertos glóbulos blancos (células B), conduciendo a su destrucción y, por tanto, reduciendo la inflamación que puede causar daño neuronal (33).
- **Simvastatina:** Las estatinas tienen propiedades pleiotrópicas, incluyendo efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Además, pueden promover la producción de factores neurotróficos que apoyan la supervivencia y el crecimiento neuronal (33).

Es importante destacar que, aunque estos agentes han mostrado potencial neuroprotector en estudios preliminares, se requiere más investigación para confirmar su eficacia y seguridad en la EM.

Resultados de estudios clínicos relevantes

La investigación de agentes neuroprotectores en la esclerosis múltiple (EM) ha sido un área activa de estudio en los últimos años. A continuación, se presentan algunos de los resultados más notables de estudios clínicos en esta área:

- **Biotina:** Un estudio clínico de fase III, conocido como el ensayo MD1003, investigó el uso de biotina de alta dosis en la EM progresiva. Los resultados mostraron una disminución de la progresión de la discapacidad en comparación con el placebo. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos (34).
- **Amantadina:** Un pequeño estudio piloto mostró que la amantadina puede mejorar la velocidad de procesamiento cognitivo en pacientes con EM, lo que podría estar relacionado con sus propiedades neuroprotectoras. Sin embargo, estos resultados son preliminares y deben ser validados en estudios más grandes (35).
- **Lamotrigina:** Un ensayo clínico de fase II no encontró un beneficio significativo de la lamotrigina en términos de progresión de la discapacidad en la EM secundaria progresiva. Sin embargo, se observó una disminución en la pérdida de volumen cerebral, sugiriendo algún efecto neuroprotector (36).
- **Ocrelizumab:** En los ensayos clínicos de fase III (OPERA I y II), el ocrelizumab mostró una disminución en la progresión de la discapacidad y en la tasa de brotes en comparación con el interferón beta-1a. Este fármaco ya está aprobado para su uso en la EM recurrente y la EM primaria progresiva (36).
- **Simvastatina:** En un ensayo de fase II (MS-STAT), la simvastatina mostró una reducción en la tasa de atrofia cerebral en pacientes con EM secundaria progresiva, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector (36).

Cabe destacar que, aunque estos resultados son prometedores, los agentes neuroprotectores aún se encuentran en etapas relativamente tempranas de investigación en la EM. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia, determinar sus perfiles de seguridad y entender mejor cómo pueden integrarse en las estrategias de tratamiento existentes para la EM.

Remielinización y terapias remielinizantes

La remielinización es el proceso de regeneración de la mielina, la cubierta protectora de las fibras nerviosas que se daña en la esclerosis múltiple (EM). Cuando se pierde la mielina, la conducción de las señales nerviosas se ve afectada, lo que puede provocar una serie de síntomas neurológicos. La remielinización tiene el potencial de restaurar la conducción normal de las señales y prevenir el daño a largo plazo a las fibras nerviosas subyacentes (37).

Sin embargo, la remielinización natural es a menudo incompleta en la EM, por lo que se están desarrollando terapias para mejorar este proceso. Estas terapias remielinizantes podrían tener un impacto significativo en la progresión de la EM, ya que podrían prevenir o revertir la discapacidad acumulativa (37). Aquí se presentan algunas de las terapias remielinizantes que se han investigado:

- **Anticuerpos anti-LINGO-1:** LINGO-1 es una proteína que inhibe la remielinización. Los anticuerpos que se dirigen a esta proteína han demostrado promover la remielinización en modelos animales de EM. Sin embargo, en los ensayos clínicos, estos anticuerpos no han demostrado beneficios significativos en términos de recuperación de la función neurológica (38).
- **Clemastina:** Este es un antihistamínico de venta libre que ha demostrado promover la remielinización en modelos animales de EM. Un pequeño ensayo clínico mostró que la clemastina puede mejorar la latencia visual en pacientes con EM, lo que sugiere un posible efecto remielinizante. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos (38).
- **Opcinimod y BAF312 (Siponimod):** Estos medicamentos moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato han demostrado promover la supervivencia y la diferenciación de los oligodendrocitos, las células que generan mielina en el sistema nervioso central (38).
- **Terapias basadas en células madre:** Las células madre pueden tener el potencial de diferenciarse en oligodendrocitos y, por tanto, promover la remielinización. Sin embargo, esta es un área de investigación muy temprana y se necesitan más estudios para determinar la seguridad y la eficacia de estas terapias (38).

Bases celulares y moleculares de la mielinización, desmielinización y remielinización

La mielina es una sustancia grasa que envuelve las fibras nerviosas, o axones, en el sistema nervioso central (SNC), permitiendo la transmisión rápida y eficiente de los impulsos eléctricos entre las células nerviosas. Este proceso de envoltura se conoce como mielinización y es llevado a cabo por células especializadas llamadas oligodendrocitos.

- **Mielinización:** Los oligodendrocitos son responsables de la producción y el mantenimiento de la mielina en el SNC. Durante la mielinización, los oligodendrocitos envuelven sus extensiones de membrana alrededor de los axones, formando capas de mielina. Esta formación de la mielina no solo mejora la conducción de los impulsos eléctricos, sino que también proporciona un soporte metabólico y estructural a los axones (31).
- **Desmielinización:** En condiciones patológicas como la esclerosis múltiple, el sistema inmunológico ataca y daña la mielina en un proceso conocido como desmielinización. Esto resulta en la interrupción de la transmisión normal de los impulsos eléctricos, lo que lleva a una variedad de síntomas neurológicos. Además, la pérdida de soporte de los axones puede conducir a la degeneración axonal, un proceso irreversible que contribuye a la discapacidad a largo plazo en la esclerosis múltiple (31).
- **Remielinización:** Después de un episodio de desmielinización, el SNC tiene la capacidad de repararse a sí mismo a través de un proceso conocido como remielinización. En este proceso, las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) presentes en el SNC se diferencian en oligodendrocitos maduros que pueden formar nuevas capas de mielina alrededor de los axones desmielinizados. La remielinización puede restaurar la conducción de los impulsos eléctricos y proporcionar soporte a los axones, previniendo así la degeneración axonal (31).

Sin embargo, la remielinización a menudo falla en la esclerosis múltiple, lo que lleva a la acumulación de lesiones desmielinizadas y a la progresión de la discapacidad. Aún no se entienden completamente las razones de este fallo de la remielinización, pero la investigación está en marcha para identificar los factores que pueden promover o inhibir este proceso. Algunos factores que se han identificado incluyen la inflamación, los cambios en el

microambiente de la lesión y la edad. La identificación de estos factores puede proporcionar nuevas dianas para las terapias que promueven la remielinización en la esclerosis múltiple.

Estrategias enfocadas en potenciar la remielinización

El potencial de la remielinización para prevenir la degeneración neuronal y mejorar la función en enfermedades como la esclerosis múltiple ha llevado a un enfoque considerable en el desarrollo de terapias para potenciar este proceso. Existen varias estrategias que se están explorando actualmente:

1. **Promoción de la supervivencia y diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC):** Las OPC son las células que se diferencian en oligodendrocitos, las células que producen mielina. Algunos enfoques terapéuticos están dirigidos a mejorar la supervivencia de las OPC y promover su diferenciación en oligodendrocitos. Por ejemplo, los medicamentos que modulan el receptor de esfingosina-1-fosfato, como la fingolimod y la siponimod, han demostrado tener este efecto (39).
2. **Inhibición de las moléculas que suprimen la remielinización:** Algunas moléculas presentes en el ambiente de las lesiones de desmielinización pueden inhibir la remielinización. Un ejemplo de esto es la proteína LINGO-1. Los anticuerpos anti-LINGO-1 están siendo investigados como una terapia potencial para la esclerosis múltiple debido a su capacidad para promover la remielinización (39).
3. **Estimulación del crecimiento de la mielina:** Otra estrategia es estimular directamente el crecimiento de la mielina. Por ejemplo, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) ha demostrado promover el crecimiento de la mielina en estudios de laboratorio (39).
4. **Inmunomodulación:** Dado que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, algunas terapias están dirigidas a modificar la respuesta inmunitaria para reducir el daño a la mielina. Esto puede implicar el uso de medicamentos que suprimen el sistema inmunológico o el desarrollo de vacunas que dirigen la respuesta inmunológica lejos de la mielina (39).

5. **Terapias basadas en células madre:** Las células madre tienen el potencial de diferenciarse en una variedad de tipos de células, incluyendo los oligodendrocitos. Las terapias basadas en células madre podrían tener el potencial de reparar la mielina dañada, aunque esta es un área de investigación muy temprana (39).

Estas estrategias representan enfoques prometedores para la promoción de la remielinización en la esclerosis múltiple. Sin embargo, aún se necesita más investigación para determinar qué terapias son las más efectivas y seguras.

Resultados de ensayos preclínicos y clínicos relevantes

Los avances en la comprensión de la remielinización y su potencial terapéutico han llevado a una serie de ensayos preclínicos y clínicos para probar la eficacia de los agentes de remielinización en la esclerosis múltiple. A continuación, se describen algunos resultados destacados:

- **Anticuerpo anti-LINGO-1 (Opicinumab):** LINGO-1 es una proteína que inhibe la diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos en oligodendrocitos productores de mielina. Opicinumab, un anticuerpo que se une a LINGO-1, ha mostrado promesa en estudios preclínicos al promover la remielinización. Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase II (SYNERGY y RENEW), los resultados fueron mixtos y no se encontró una mejora consistente en la recuperación funcional, aunque algunos subanálisis sugieren que puede haber beneficio en ciertos subgrupos de pacientes (40).
- **Clemastina fumarato:** La clemastina es un antihistamínico de primera generación que ha mostrado propiedades pro-remielinizantes en modelos preclínicos. Un pequeño ensayo clínico de fase II demostró una mejora modesta pero significativa en la latencia visual evocada, un indicador de la función del nervio óptico, en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, la clemastina también tiene efectos secundarios anticolinérgicos que pueden limitar su uso (40).
- **Biotina de alta dosis:** La biotina, también conocida como vitamina B7, está implicada en una serie de procesos metabólicos necesarios para la función de los

oligodendrocitos y la producción de mielina. Un ensayo clínico de fase III (MS-SPI) demostró que la biotina de alta dosis puede mejorar la discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple progresiva. Sin embargo, un ensayo de seguimiento (SPI2) no pudo replicar estos resultados (40).

- **Terapias con células madre:** Aunque todavía en etapas tempranas, las terapias con células madre están mostrando potencial para la remielinización. Las células madre pueden diferenciarse en oligodendrocitos y, por tanto, tienen el potencial de reparar la mielina dañada. Los estudios clínicos iniciales han mostrado que las terapias con células madre son seguras y pueden mejorar la discapacidad en la esclerosis múltiple, aunque se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos (40).

Estos resultados subrayan el potencial de las terapias de remielinización, pero también demuestran los desafíos asociados con el desarrollo de estos tratamientos. La variabilidad en la respuesta a estos agentes, así como las diferencias en su mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios, subraya la necesidad de un enfoque personalizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Limitaciones y desafíos a futuro

Aunque la investigación sobre los agentes neuroprotectores y las terapias de remielinización ha mostrado un potencial significativo, aún hay limitaciones y desafíos a futuro que deben ser abordados:

- **Identificación de los pacientes:** Las terapias de remielinización pueden ser más efectivas en ciertas etapas de la enfermedad o en ciertos tipos de pacientes. La identificación de los pacientes que se beneficiarían más de estas terapias sigue siendo un desafío (41).
- **Medidas de eficacia:** La medición de la eficacia de las terapias de remielinización en ensayos clínicos es complicada. Se necesitan marcadores más precisos y confiables de la remielinización en los seres humanos. Los avances en la imagenología y los biomarcadores pueden ayudar en este aspecto (41).
- **Efectos secundarios y seguridad a largo plazo:** Como con cualquier nueva terapia, los efectos secundarios y la seguridad a largo plazo de los agentes

neuroprotectores y las terapias de remielinización son preocupaciones. A medida que estos tratamientos avanzan en los ensayos clínicos, se necesitarán estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar completamente su perfil de seguridad (41).

- **Comprensión de la biología de la remielinización:** A pesar de los avances en nuestra comprensión de la remielinización, aún hay lagunas en nuestro conocimiento. Una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes podría llevar a nuevos objetivos terapéuticos y mejorar la eficacia de las terapias actuales (41).
- **Desarrollo de terapias combinadas:** Es posible que las terapias más efectivas para la esclerosis múltiple incluyan una combinación de tratamientos inmunomoduladores, neuroprotectores y de remielinización. Sin embargo, el desarrollo de tales terapias combinadas presenta desafíos adicionales, incluyendo la evaluación de las interacciones medicamentosas y el ajuste de la dosis y el régimen de administración (41).
- **Acceso y costo de los tratamientos:** Finalmente, una vez que las terapias de remielinización estén disponibles, el acceso a ellas y su costo pueden ser barreras significativas, especialmente en regiones de bajos ingresos. Es importante que los sistemas de atención médica y los fabricantes de medicamentos trabajen juntos para garantizar que estos tratamientos innovadores estén disponibles para todos los pacientes que los necesiten (41).

A pesar de estos desafíos, los avances en el campo de la neuroprotección y la remielinización son prometedores, y se espera que conduzcan a nuevas opciones de tratamiento para las personas con esclerosis múltiple.

Conclusiones

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune compleja y multifacética del sistema nervioso central que causa desmielinización y neurodegeneración. Las estrategias terapéuticas actuales se centran principalmente en la modulación del sistema inmunológico para reducir la inflamación y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, estos tratamientos

no son efectivos en todas las personas y no pueden detener completamente la progresión de la enfermedad ni revertir la pérdida de función neuronal.

Las investigaciones recientes han arrojado luz sobre el potencial de los agentes neuroprotectores y las terapias de remielinización para abordar estos desafíos. Los agentes neuroprotectores, como la ocrelizumab, el natalizumab, y el fingolimod, pueden ofrecer protección contra la neurodegeneración al modular la respuesta inmunitaria y proteger las células del sistema nervioso. Por otro lado, las estrategias de remielinización buscan reparar la mielina dañada y restaurar la función neuronal, con agentes como el anticuerpo anti-LINGO-1, la clemastina, la biotina de alta dosis y las terapias con células madre mostrando resultados prometedores en los ensayos preclínicos y clínicos.

No obstante, persisten desafíos significativos, incluyendo la necesidad de mejores biomarcadores para medir la remielinización, la identificación de pacientes que se beneficiarían más de estas terapias, la seguridad a largo plazo, la comprensión de la biología de la remielinización, el desarrollo de terapias combinadas, y el acceso y costo de los tratamientos.

A pesar de estos desafíos, los avances en este campo son alentadores. En el futuro, es probable que las terapias combinadas, que incorporan agentes inmunomoduladores, neuroprotectores y remielinizantes, se conviertan en un enfoque estándar para el tratamiento de la esclerosis múltiple. A medida que se sigan realizando más investigaciones, podemos esperar que surjan nuevas estrategias de tratamiento que mejor se adapten a las necesidades individuales de los pacientes y ofrezcan una mejor calidad de vida para las personas con esclerosis múltiple.

Referencias bibliográficas

1. Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Inmunosenescencia: El rol de la edad en la esclerosis múltiple. *Revista neurología.* 2023; 38(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.015>
2. Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, García-Domínguez J. Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de

- pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. *Revista de neurología*. 2020; 70(9). <https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020155>
3. Gaviria M, Ortiz P, Rueda K, Cortes G, Nava M, Moreno K. Herramientas para la evaluación integral de la función sexual en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista neurología*. 2023; 38(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.028>
 4. Sornoza I, Beltrán A, Bravo R, Mero K, Rodríguez J, Zambrano J. Tratamiento a pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple. 2020; 4(4).
 5. Zhang G, Sanabria C, Martínez D, Zhang W, Gao S, Alemán A, et al. Consecuencias sociolaborales del confinamiento por la COVID-19 en pacientes con esclerosis múltiple en dos poblaciones muy diferentes. *Neurología*. 2021; 36(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.002>
 6. Charpentier R, Loaiza K. Manejo clínico inicial de la esclerosis lateral amiotrófica. 2021; 6(2).
 7. Soriano-Sánchez JG, Jiménez-Vázquez D. Factores asociados a la tolerancia al tratamiento ante la presencia de enfermedad en población adolescente: una revisión sistemática. *Revista De Empresa Y Gobierno*. 2023; 3(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.35622/j.rg.2023.01.005>
 8. Peñailillo E, Zerega M, Guerrero E, Ciampi E, Uribe R, Cárcamo C, et al. Ensayo pictórico: Diagnóstico diferencial radiológico en Esclerosis Múltiple. *Revista chilena de radiología*. 2019; 25(1).
 9. Mendibe M, Boyero S, Bárcena J, Rodríguez-Antigüedad A. Esclerosis múltiple, maternidad y cuestiones relacionadas con el género. *Revista Neurología*. 2019; 34(4). <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.06.005>
 10. Bravo-González F, Álvarez-Roldán A. Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*. 2019; 33(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.010>
 11. Terrón J, Peñafiel C, Catalán D, Ramos M, Martí P. Comunicación y promoción de la Salud en la era digital. 2021. <https://doi.org/https://doi.org/10.2307/j.ctv1s7cc6j>

12. Trujillo L, Rivera M, Avendaño R, Nava K, Gutiérrez Y. Esclerosis múltiple tratada con electroacupuntura en conjunto con facilitación neuromuscular propioceptiva. *Revista Internacional de Acupuntura*. ; 15(2).
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acu.2021.02.007>
13. Cruz D, López de León F, Pascual L, Battaglia M. Guía Técnica de producción de hongos comestibles de la especie de Hongos Ostra; 2010.
14. Gómez C, Navarro S. La esclerosis múltiple: concepto, historia e implicaciones en la escuela. *Revista Sobre La Infancia Y La Adolescencia*. 2020;(18).
<https://doi.org/https://doi.org/10.4995/reinad.2020.11870>
15. Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Pérez-Sempere A. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Revista de neurología*. 2019.
<https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
16. García-Estévez D, Fraga-González C, Ramos-Pacho M, López-Díaz LD, Pardo-Parrado M, Prieto J. Original Prevalencia de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense, Galicia, noroeste de la Península Ibérica. 2020.
<https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.7101.2019432>
17. Muñoz-Lasa S, López de Silanes C, Atín-Arratibel M, Bravo-Llatas C, Pastor-Jimeno S, Máximo-Bocanegra N. Efecto de la hipoterapia en esclerosis múltiple: estudio piloto en calidad de vida, espasticidad, marcha, suelo pélvico, depresión y fatiga. *Medicina Clínica*. 2019; 152(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.015>
18. Rojas E, Alva C, Montalvan V. Cambios clínicos de la esclerosis múltiple según modificación de los criterios de McDonald. *Hospital Almenara*, 2001-2015. 2019; 80(1).
<https://doi.org/https://doi.org/10.15381/anales.v80i1.15867>
19. Cárdenas-Robledo S, Otero-Romero S, Montalban X, Tintoré M. Prevalencia e impacto de las comorbilidades en pacientes con esclerosis múltiple. 2020.
<https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.7104.2020095>
20. Vásquez-Céspedes J, Fernández-Morales H, Valverde-Espinoza J, Moraga-López A, Carazo-Céspedes K. Perfil demográfico y clínico de la esclerosis múltiple en Costa Rica: revisión de la casuística nacional a diciembre de 2017. *Neurología Argentina*. 2021; 13(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.02.002>

21. Rentería M, Castro L, Muñoz A. Aspectos alimentarios y nutricionales en el manejo de la esclerosis múltiple. *Perspectivas En Nutrición Humana*. 2022; 24(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
22. Izquierdo A, Palomo M, Herán I, Monteiro G. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12(78). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.011>
23. Sornoza I, Beltrán A, Bravo R, Mero K, Rodríguez J, Zambrano J. Tratamiento a pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple. *RECIAMUC*. 2020; 4(4).
24. Martínez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño I, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2018; 41(5). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.009>
25. Custodio N, Montesinos R, López-Góngora M. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. 2018; 79(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641>
26. Arteaga-Noriega A, Zapata-Berruecos, Castro-Álvarez J, Benjumea-Bedoya D, Segura-Cardona, González D. Factores Clínicos y Radiológicos Relacionados Con la Progresión de la Discapacidad en Esclerosis Múltiple. *Rev. Ecuat. Neurol*. 2020; 29(1).
27. Otamendi J, Zubizarreta A, Cabanes I, Portillo E. Aplicación de redes neuronales para evaluar el estado funcional de pacientes con esclerosis múltiple. 2021. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.015>
28. Custodio N, Montesinos R, López-Góngora M. Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. 2018; 79(4).
29. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*. 2019; 34(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>
30. Lloreda P, Blázquez V, Miyagi Y, Rodríguez A. Recambio de bomba intratecal en esclerosis múltiple. Factores que interfieren en la eficacia y ajuste de dosis de baclofeno. A propósito de un caso. *evista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2021; 68(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.02.007>

31. González G, Reguera A, González C, Menéndez M. Adrenoleucodistrofia Ligada al Cromosoma X: Patrón de Desmielinización Mesencéfalo-Ponto-Cerebelosa. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Mesencephalon-Pons.cerebellum Demyelinating Pattern. Rev. Ecuat. Neurol. 2020; 29(2).
32. López C, Castrillón M, Lopera J. Efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica de funciones ejecutivas en un caso de esclerosis múltiple. CES Psicología. 2022; 15(3). [https://doi.org/https://doi.org/10.21615/cesp.6104](https://doi.org/10.21615/cesp.6104)
33. Huamaní C, Rojas E. Adolescente con esclerosis múltiple de alta actividad. 2019; 80(2). <https://doi.org/10.15381/anales.802.16415>
34. Hochsprung A, Escudero-Uribe S, Ibáñez-Vera A, Izquierdo-Ayuso G. Eficacia de la terapia con señales electromagnéticas pulsadas y transmitidas de manera dieléctrica monopolar en procesos dolorosos asociados a esclerosis múltiple. Estudio piloto. Neurología. 2021; 36(6).
35. Valdés L, Herrera A, Varela L. AELI® KINETEST y Bioneuroemoción aplicada a la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. 2022; 2. <https://doi.org/https://doi.org/10.56294/saludcyt202256>
36. Delgado-Cabrera R, Galán-Palma P, Fernández-Mogollón J. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con esclerosis múltiple en dos hospitales de alta complejidad. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. 2021; 14(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.868>
37. Toro E, Ospina D, Archbold G, González E. Relaciones entre el construccionismo social y la terapia familiar narrativa. Revista Universidad Católica Luis Amigó. 2019;(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.21501/25907565.3264>
38. Paliza V. Entendiendo la Terapia de Aceptación y Compromiso: Estado actual y Bases teóricas. 2023; 49(180). <https://doi.org/https://doi.org/10.33776/amc.v49i180.7614>
39. Torre-Fuentes L, Moreno-Jiménez L, Pytel V, Matías-Guiu J, Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu J. Modelos experimentales de desmielinización-remielinización. Neurología. 2020; 35(1).

40. Flores J, García H, Morales E, Islas C. Usos de anticuerpos monoclonales en medicina. TEPEXI Boletín Científico De La Escuela Superior Tepeji Del Río. 2019; 6(11). <https://doi.org/https://doi.org/10.29057/estr.v6i11.3829>
41. Abal P, Canosa N, Pousada T. Autopercepción de la Esclerosis Múltiple: La persona frente a sus ocupaciones. 2021; 21(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.5354/0719-5346.2021.56854>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.