



Neuroinflamación y esclerosis múltiple: la batalla interna

Daniel Ortuño Sahagún
Tammy Marah Estrella Vergara de la Torre
Giselle Berenice Vela Sancho

 Alguna vez has sentido que tu cuerpo no responde como debería, o que algunas funciones de tu cerebro parecen no estar trabajando al 100%?

Imagina que esas sensaciones no son pasajeras, sino que son parte de una enfermedad que poco a poco va desconectando las señales entre el cerebro y el cuerpo. Así es como viven muchas personas con esclerosis múltiple (EM), un trastorno en el que el sistema inmunológico (SI) actúa en contra de uno mismo y empieza a atacar al cerebro y a la médula espinal. Con el paso del tiempo, esta desconexión provoca la pérdida de funciones que antes eran naturales, como moverse, bañarse, escribir o incluso hablar.

Para diagnosticar la EM, los médicos se basan en los criterios de McDonald, que combinan la valoración clínica con estudios de imagen y de laboratorio. La resonancia magnética permite observar lesiones en el cerebro o en la médula espinal, mientras que el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede revelar signos de inflamación. Esto ayuda a confirmar el diagnóstico y a iniciar el tratamiento adecuado a tiempo.

Aquí te explicamos por qué la respuesta del SI es el motor detrás de una enfermedad como la EM, y qué estrategias se pueden seguir para controlar la neuroinflamación y comprender la pérdida de la tolerancia inmunológica.

La batalla interna: cómo la neuroinflamación afecta al sistema nervioso central

La EM es una enfermedad compleja que afecta principalmente al sistema nervioso central (SNC), integrado por el cerebro y la médula espinal. La EM es más frecuente en mujeres, pero algunos fenotipos y su progresión son más agresivos en varones [1]. Aunque su causa exacta aún no se conoce, se considera que puede ser el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales, entre los que se incluyen: predisposiciones inmunitarias, infecciones virales previas, déficit de vitamina D, tabaquismo y baja exposición a la luz solar. En condiciones normales, nuestro SI es el encargado de protegernos frente a las infecciones y otras condiciones que nos atacan. Sin embargo, en la EM las células inmunitarias atacan por error a las fibras nerviosas del cerebro y de la médula. Dichas fibras están recubiertas de una sustancia llamada mielina, la cual hace que las señales eléctricas puedan viajar rápidamente desde el cerebro a todas las partes del cuerpo. Cuando la mielina se pierde, las señales nerviosas se vuelven más lentas y erráticas, lo que interrumpe la comunicación entre las neuronas y da lugar a la formación de "cicatrices" en el SNC, conocidas como placas desmielinizantes. El daño es

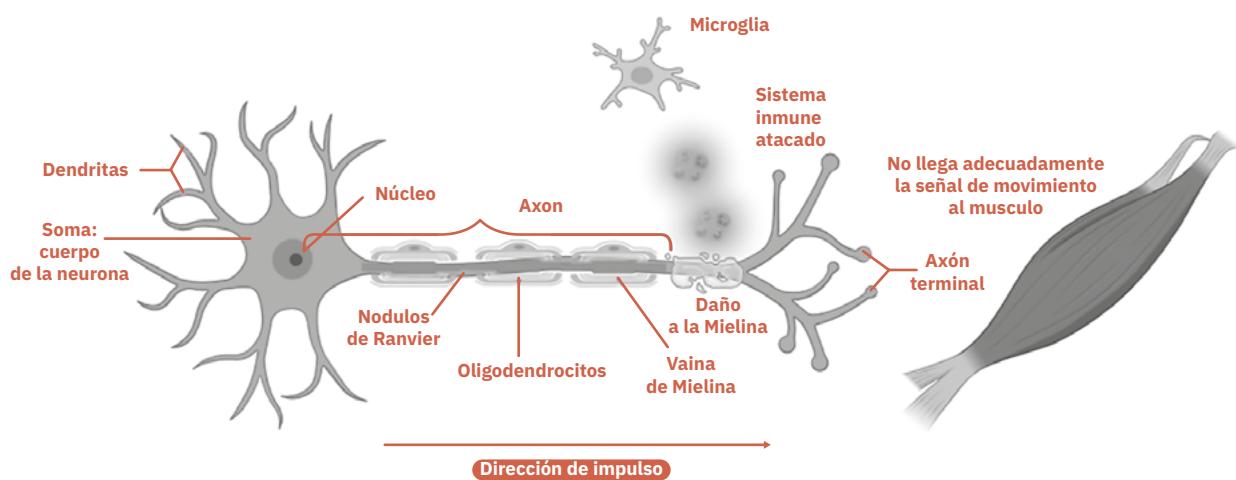


Figura 1. Mecanismos de neurodegeneración en la EM. Creada con BioRender.com.

progresivo y afecta a la mielina y a los axones neuronales, por lo que pueden manifestarse problemas de visión, debilidad muscular, alteraciones del equilibrio y la coordinación, fatiga, hormigueos o dificultades para moverse, que suelen presentarse en brotes o progresar lentamente con el tiempo [2].

Pero... ¿esto qué tiene que ver con la neuroinflamación? La neuroinflamación es la respuesta de defensa del cerebro y de la médula espinal ante lo que el SI percibe como una amenaza. El problema es que cuando dicha respuesta se vuelve crónica o se torna fuera de control, como en el caso de la EM, daña estructuras a su paso y se afectan las funciones cerebrales. En el caso de esta enfermedad, se daña la mielina, y por ello las células nerviosas quedan al descubierto y pierden su función. En otras palabras, es como si todos los días el SI estuviera librando una guerra interna contra nuestro propio cuerpo, lo cual empeora poco a poco los síntomas de la enfermedad [2,3].

Interleucinas: los mensajeros secretos de tu sistema inmunológico

El SI de nuestro cuerpo se comunica y se coordina con otros sistemas para defendernos de infecciones y de otras amenazas. Para comunicarse, utiliza las interleucinas, que son un tipo de citocinas, las cuales funcionan como un sistema de mensajeros del SI que coordinan la respuesta inmune entre células para la defensa coordinada y conjunta del organismo.

Cada una de estas moléculas provoca distintos efectos en el cuerpo. Algunas actúan como mediadores proinflamatorios, que agravan la inflamación, o bien como antiinflamatorios, que reducen la inflamación, lo que resulta útil cuando el cuerpo necesita luchar contra una infección. Sin embargo, cuando las citocinas se producen en exceso, pueden agravar las manifestaciones de la EM. El balance entre interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias es clave en la progresión de las enfermedades neuroinflamatorias de tipo autoinmune [4]. En

la tabla 1 se describe la función y actividad de algunas interleucinas relacionadas con el desarrollo de la EM.

Microglía: los guardianes del cerebro y su rol en la neuroinflamación

La microglía son células inmunológicas residentes en el SNC y juegan un papel crucial para lograr la homeostasis cerebral. Actúan como los "guardianes del cerebro". Vigilan de forma constante el entorno neuronal, para poder responder en caso de detectar algún cambio o agresión. En condiciones normales, la microglía permanece en reposo. Sin embargo, ante una lesión, una infección o un daño neuronal, se activa rápidamente y se transforma en una célula efectora, encargada de defender y reparar el tejido cerebral. Así participa activamente en la respuesta inmune del SNC [5].

La activación de la microglía es fundamental en la neuroinflamación, ya que produce una amplia gama de moléculas inflamatorias, como citocinas proinflamatorias, que amplifican la respuesta inflamatoria, al unirse a receptores en células del SNC (astrocitos, neuronas y endotelio). Imagina que una citocina es como una llave y su receptor es como una cerradura. Cada llave (citocina) tiene una forma específica que solo encaja en una cerradura particular (receptor). La unión desencadena una cascada de señales intracelulares. Para entenderlo mejor,

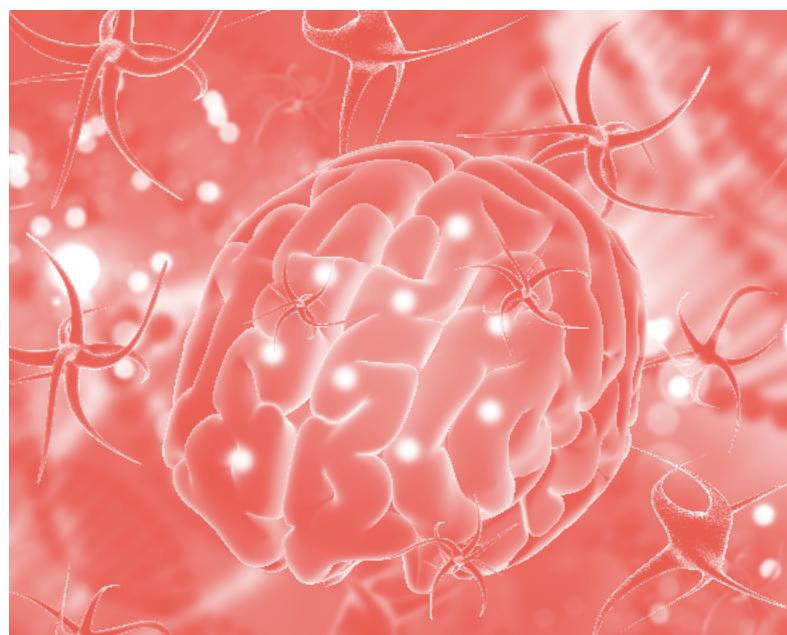


Tabla 1. Interleucinas relacionadas en la enfermedad de la EM [4]

Interleucina	Función	Efecto en la esclerosis múltiple
IL-1 β	Proinflamatoria	Aumenta la inflamación y el daño neuronal.
IL-6	Proinflamatoria	Facilita la infiltración de células inmunitarias dañinas al cerebro y la médula espinal.
IL-17	Proinflamatoria	Activa células T patógenas, causando daño en la mielina.
IL-12 e IL-23	Proinflamatorias	Estimulan la producción de células inmunitarias que atacan la mielina, intensificando la inflamación.
IL-10	Antiinflamatoria	Suprime las células inmunitarias agresivas y reduce la inflamación.
IL-4 e IL-13	Antiinflamatorias	Ayudan a regenerar la mielina y equilibran la respuesta inmune.
IL-27	Antiinflamatoria	Protege el sistema nervioso central al reducir la producción de interleucinas proinflamatorias.

supón que las señales dentro de las células son como fichas de dominó. Una vez que se cae una, las demás se van cayendo en una reacción en cadena que amplifica la señal. Todo esto puede contribuir a aumentar el daño neuronal y a la pérdida de funciones cognitivas en enfermedades como la EM, el Alzheimer, el Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos [3,5].

En la EM, la microglía se activa de manera crónica y excesiva. Lo anterior ocasiona que la barrera hematoencefálica, una estructura que actúa como un filtro entre la sangre y el cerebro e impide el paso de sustancias dañinas, se altere y con ello algunas células del SNC periférico, como los linfocitos T, se infiltran en el cerebro e interactúan con la microglía y de esta forma se intensifica la respuesta inflamatoria [5].

La activación de la microglía en la EM no solo amplifica la inflamación sino que también desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias, y causa efectos nocivos en el SNC. Las citocinas, como la IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-18, entre otras, son capaces de dañar a las células nerviosas, lo que provoca que se acelere la apoptosis neuronal (muerte celular programada) y contribuye a que se pierda rápidamente la mielina, que es lo que se denomina como desmielinización. Dicho proceso es fundamental, ya que la activación microglial puede incluso ser responsable de que se generen lesiones desmie-

linizantes en el cerebro y en la médula espinal, conocidas como placas desmielinizantes [5].

¿Se puede tratar la EM?

Los tratamientos actuales de la EM están basados en reducir la inflamación en el cerebro y en la médula espinal. Existen tratamientos modificadores de la enfermedad, con fármacos cuyo mecanismo de acción está enfocado a que el SI reduzca la síntesis de moléculas que atacan a las fibras nerviosas. Algunos de estos medicamentos bajan la inflamación, mientras que otros intentan evitar el daño a la mielina [2]. Sin embargo, para las personas mayores de 55 años, el tratamiento se vuelve más complicado. En este grupo de edad, la EM tiende a avanzar más rápido. Además, como presentan otras comorbilidades, especialmente en la población mexicana, como la diabetes, hipertensión, obesidad, artritis, etc., es más complicado su tratamiento [3].

Otros aspectos más allá de los medicamentos son relevantes: la rehabilitación cognitiva ayuda a mejorar la memoria y la capacidad mental; la fisioterapia es clave para poder mejorar la movilidad y reducir los espasmos musculares, lo que a su vez mejora un poco la movilidad; el apoyo emocional es fundamental, ya que vivir con una enfermedad crónica puede ser muy estresante, por lo que la psicoterapia y el acompañamiento

emocional son importantes para abordar la enfermedad de forma integral [1,2].

Detectar la EM a tiempo es esencial para evitar daños graves posteriores en el cerebro. Los médicos utilizan pruebas para identificar los primeros signos de problemas, especialmente aquellos relacionados con la memoria o actividades cognitivas. Cuanto antes se detecte la enfermedad, más fácil será controlar la inflamación y prevenir el daño a largo plazo.

En resumen, la neuroinflamación es un eje central en la EM: contribuye a los síntomas, participa en la progresión y orienta terapias. Detectarla y manejarla de forma temprana mejora la calidad de vida. Para el lector, comprender estos mecanismos explica la importancia de adherirse al tratamiento y la rehabilitación. La investigación en curso busca frenar el daño y preservar la función.

Dudas por resolver

La EM es una enfermedad compleja, pero gracias a la investigación hemos avanzado bastante. Sin embargo, todavía existen muchas preguntas por responder: ¿cómo logran las células del SI atravesar la BBB y atacar al SNC? ¿Qué hace que la neuroinflamación se active de manera descontrolada en algunas personas? ¿Cómo podemos frenar la neuroinflamación para evitar el daño permanente? La ciencia sigue buscando respuestas, pero las investigaciones nos dan la posibilidad de entender mejor la relación entre la neuroinflamación y la EM. Y tú, ¿qué otras preguntas tienes sobre esta batalla interna?

Referencias

- Guerrero-García JJ, Reyes-Mata MP, Rojas Mayorquín AE, Orozco-Barocio A, Sánchez Sánchez AM, Mireles Ramírez MA, Pavón L, Ortúño Sahagún D. Multiple sclerosis: the influence of sex on the nature of an autoimmune and neurodegenerative disorder. En *Multiple sclerosis: perspectives on sex and gender: Newcastle upon Tyne*. Cambridge Scholars Publishing; 2024, pp. 24-69.

- Kuhlmann T, Moccia M, Coetze T, Cohen JA, Correale J, Graves J, Marrie RA, Montalban X, Yong VW, Thompson AJ, Reich DS. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023;22(1):78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7.
- Fernández Ó, Sørensen PS, Comi G, Vermeren P, Hartung HP, Leocani L, Berger T, Van Wijmeersch B, Oreja-Guevara C. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2024;15:1379538. doi: 10.3389/fimmu.2024.1379538.
- Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune neuroinflammatory diseases: role of interleukins. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7960. doi: 10.3390/ijms24097960.
- Fornari Laurindo L, Aparecido Dias J, Cressoni Araújo A, Torres Pomini K, Machado Galhardi C, Rucco Penteado Detregiachi C, Santos de Argollo Haber L, Donizeti Roque D, Dib Bechara M, Vialogo Marques de Castro M, de Souza Bastos Mazuqueli Pereira E, José Tofano R, Jasmin Santos German Borgo I, Maria Barbalho S. Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression. *Front Immunol*. 2024;14:1305933. doi: 10.3389/fimmu.2023.1305933.

Daniel Ortúño Sahagún Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG).

Tammy Marah Estrella Vergara de la Torre Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, CUCS, UdeG.

Giselle Berenice Vela Sancho Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina, CUCS, UdeG.

Contacto: daniel.ortuno@academicos.udg.mx