

MS *in focus*

Issue 17 • 2011

● **Investigaciones sobre EM**



multiple sclerosis
international federation

Consejo Editorial

Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF)

La misión de la MSIF es liderar el movimiento mundial de la EM para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la EM y apoyar sin la a un mejor entendimiento y tratamiento de la EM posibilitando la cooperación internacional entre las sociedades de EM, la comunidad de investigación internacionales y otras partes interesadas.

Nuestros objetivos son:

- Apoyar el desarrollo de sociedades nacionales de EM eficaces
- Comunicar conocimientos, experiencias e información sobre la EM
- Abogar a favor de la comunidad internacional de EM a nivel mundial
- Alentar y facilitar la cooperación internacional y la colaboración en las investigaciones para la comprensión, tratamiento y cura de la EM

Visite nuestro sitio de Internet en www.msif.org

Diseñado y elaborado por

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
Reino Unido
+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN 1478467x

© MSIF

Editor y Gestor de Proyecto

Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Sociedad Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Editor General

Lucy Summers, BA, MRRP, Gerente de Publicaciones, Federación Internacional de Esclerosis Múltiple.

Auxiliar de Edición

Silvia Traversa, MA, Coordinadora de Proyecto, Departamento de Investigación Social y Sanitaria, Sociedad Italiana de Esclerosis Múltiple, Génova, Italia.

Miembros del Consejo Editorial:

Francois Bethoux, MD, Centro Mellen para el Tratamiento y las Investigaciones de la EM, Cleveland, Ohio, EE. UU.

Guy De Vos, Miembro Ejecutivo de la Comisión Internacional de Personas con EM, Miembro del Consejo Editorial de MS Link, Sociedad de EM de Bélgica.

Martha King, Vicepresidenta Asociada para Publicaciones Periódicas, National Multiple Sclerosis Society (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple), EE. UU.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directora Médica, MS Australia.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, Enfermera de EM, Coordinadora Clínica, Centro Integral de EM del Departamento de Neurología del University of Pennsylvania Health System (Sistema de Salud de la Universidad de Pensilvania), EE. UU.

Pablo Villoslada, Neurólogo, Centro de Esclerosis Múltiple, Departamento de Neurología, Hospital Clínico de Barcelona, España

Nicki Ward-Abel, Practicante Conferencista sobre EM, Birmingham City University, Birmingham, Reino Unido.

Pavel Zlobin, Vicepresidente, Asuntos Internacionales, Sociedad Estatal de EM de Rusia, Rusia.

Carta de la editora



Muchas personas con EM, profesionales e investigadores médicos pueden recordar los tiempos en que los únicos tratamientos disponibles para la EM eran terapias sintomáticas. El progreso en las investigaciones de la EM ha dado grandes saltos en los últimos 20 a 25 años. En la actualidad, la comunidad de EM cuenta con mejores herramientas de diagnóstico y capacidades de monitorización de la enfermedad, una imagen más completa del proceso de la enfermedad, enfoques perfeccionados para la rehabilitación y, quizás lo más alentador en particular para las personas con EM, fármacos que de hecho pueden retrasar el proceso de la enfermedad y reducir significativamente el número de exacerbaciones. Todos los avances de los conocimientos sobre la EM existen gracias a las investigaciones científicas.

En el siglo XXI, las personas con EM en la mayor parte del mundo tienen acceso a una increíble cantidad de información sobre investigaciones a través de Internet, un recurso potencialmente excelente. Al mismo tiempo, no siempre es fácil discernir entre todas las afirmaciones que circulan de fuentes fiables, no confiables sobra espacio. Para poder evaluar las declaraciones de investigaciones es importante entender cómo se diseñan las investigaciones, desde la concepción de una idea o una hipótesis hasta la aplicación práctica a personas con EM.

En esta edición de *MS in focus*, nuestro objetivo es ofrecer una presentación integral de cómo se conceptualiza y lleva a cabo una investigación científicamente válida. Hemos intentado responder a preguntas tales como por qué se necesitan tantos sujetos en un estudio de investigación cuantitativa, por qué los estudios en los que no participan humanos son tan importantes en la evolución de nuevos tratamientos y cómo otros tipos de investigación que utilizan métodos cualitativos ayudan a completar la imagen de la EM. Estas preguntas y muchas otras han sido contestadas gracias a las contribuciones de científicos de diferentes partes del mundo. Esperamos que esta edición le resulte informativa y que encuentre las respuestas a sus preguntas sobre las investigaciones de la EM.

Nos complacerá recibir sus comentarios.

Michele Messmer Uccelli, Editora

Sumario

Introducción a la investigación de la EM	4
Estudios de ciencia básica sobre EM: una explicación de las ramas principales	6
Investigación cualitativa	11
Investigación sobre la rehabilitación de la EM	13
Investigación sobre el diagnóstico y el monitoreo de la EM	16
Entender los resultados de las investigaciones	18
Respuestas a sus preguntas	21
Encuesta sobre la investigación de la EM	22
Bancos de cerebros para la ciencia	23
Programas de investigación de MSIF	25
Entrevista con Paola Zaratini	26
Revisiones	27

La siguiente edición de *MS in focus* estará dedicada a los tratamientos farmacológicos de la EM. Sírvase enviarnos sus preguntas y cartas a michele@aism.it, o a la atención de Michele Messmer Uccelli a la Italian MS Society, Via Operai 40, Génova, Italia 16149.

Declaración editorial

El contenido de *MS in focus* está basado en conocimientos y experiencia profesionales. El editor y los autores se empeñan en proporcionar información relevante y actualizada. Las opiniones y puntos de vista expresados pueden no ser puntos de vista de MSIF. La información provista a través de *MS in focus* no pretende sustituir el consejo, las indicaciones ni las recomendaciones de un médico ni otro profesional de atención médica. Para obtener información específica y personalizada, consulte a su proveedor de atención médica. La MSIF no aprueba, avala ni recomienda productos o servicios específicos pero proporciona información para ayudar a las personas a tomar sus propias decisiones.

Introducción a la investigación de la EM

Mark Freedman, Director de la Unidad de EM, Universidad de Ottawa, Canadá

Desde hace tiempo, el método científico ha sido el camino aceptado para organizar un proyecto de investigación. Comienza con una observación o un hecho curioso y continúa con varias explicaciones posibles (correctas o equivocadas). Un investigador debe elegir una de éstas, o como mucho las tres principales, y luego establecer el marco de trabajo para probar o refutar que cualquiera de estas posibles explicaciones es correcta. Esto se llama plantear una hipótesis. En general, la pregunta se plantea de manera negativa ya que es más fácil probar que algo "no es" que probar que algo "es". De modo que si alguien piensa que algo es más grande, mejor o más fuerte que otra cosa, plantearán la hipótesis de que ambos son iguales. Si se prueba que no lo son, entonces la hipótesis se rechaza. Este es el motivo por el que el método científico incluye controles y contrapesos para asegurar que si se rechaza una hipótesis, sea por el motivo correcto.

La investigación de la EM

Así que, ¿cómo se aplica esto a la causa o tratamiento de la EM? ¿Cómo procedería un científico para probar la causalidad? Esto requeriría varias etapas importantes ya que muchas cosas pueden estar asociadas a la EM de manera fortuita, pero no tener nada que ver con su causa.

Pongamos un ejemplo: ¿Es más probable que las personas con EM tengan pecas? Ya es sabido que la EM se observa predominantemente en caucásicos y como se vincula más

las pecas a los caucásicos, ¿eso significa que las pecas causan la EM? Solo cuando una vinculación es clara y existe una manera convincente en la que esta vinculación de hecho cause el daño, sería ético considerar una intervención para corregir las "anomalías". ¿Puede usted imaginarse quitándose las pecas por una vinculación con la EM? Es difícil de entender cómo las pecas pueden tener algo que ver con la EM. Sin embargo, por inverosímil que suene, las células de la piel que contienen pigmentos están estrechamente relacionadas con las células cerebrales y es posible que cualquiera sea el factor que estimula a las células de los pigmentos a generar pecas, también estimule al sistema inmunitario a atacar la mielina.

Fases de un ensayo clínico

Los tratamientos o fármacos propuestos para la EM deben pasar por las etapas de un ensayo. En la fase I, se administra el fármaco o tratamiento propuesto a personas sin EM para descubrir las dosis que son tolerables y relativamente libres de efectos secundarios; luego se administra a personas con EM para asegurarse que no son propensas a diferentes problemas. Una vez que se acuerda en la dosis o procedimiento tolerables, debe existir alguna indicación de que el fármaco o tratamiento tendrá algún efecto en la EM antes de administrarlo a miles de personas. Esta es la fase II. Por ejemplo, nunca ha existido un tratamiento para reducir los ataques que no haya podido disminuir la actividad de la enfermedad medida en un estudio de IRM. Por este motivo, los científicos muchas veces realizan estudios menores en el que el resultado primario no son los ataques, que requieren más tiempo y un número mayor de personas con EM para su verificación, sino los resultados de las IRM. Si puede demostrarse que un fármaco o tratamiento disminuye la actividad en una IRM, existe una buena probabilidad de que también disminuya los ataques.

En la fase III del ensayo clínico, un grupo recibirá el tratamiento y el otro un tratamiento "simulado" o placebo. Es esencial que ninguno sepa el tratamiento que está recibiendo, por lo que se divide a los sujetos en dos grupos de manera aleatoria. A ambos se les hace entonces un cuidadoso seguimiento para asegurarse que se mantenga la característica "ciega" del estudio. Debido a que el investigador muchas veces puede darse cuenta de quién recibe el fármaco (debido a análisis de sangre



anormales o por escuchar los efectos secundarios), la persona que decide si se ha presentado o no un ataque debe ser una persona que no tenga otros conocimientos sobre ese individuo. El estudio entonces continúa hasta que se presenten suficientes ataques para distinguir si el tratamiento marca una diferencia.

La capacidad de mostrar el efecto del tratamiento cuando realmente está ahí se llama la “potencia” del experimento. ¿Qué sucede si las personas bajo estudio son muy pocas o si se cuenta con muchas personas pero pocos ataques? Se diría que un estudio así es de “baja potencia” porque las probabilidades de rechazar la hipótesis (de que no haya diferencias) son bajas aunque es posible que existiera un efecto por el tratamiento. En general, los investigadores determinan las cantidades en base a lo que ellos creen que sería el efecto del tratamiento o en cuánto mejor se encontraría el grupo tratado en relación al del placebo. Lo típico es que si se considera que el tratamiento llevará a una mejoría del 50 por ciento, entonces el experimento debería poder demostrar dicha diferencia con una probabilidad de al menos 80 por ciento. Dicho de otra manera, si se cuenta con suficientes participantes y ataques, entonces las probabilidades de encontrar una diferencia de al menos 50 por ciento, si es que existe, sería mayor al 80 por ciento.

La fase final de la investigación (fase IV) implica estudiar lo que sucede cuando un tratamiento de un fármaco es aprobado, liberado y utilizado por médicos. Esta fase asegura que no surjan sorpresas en la práctica clínica. Algunos recopilan información de seguridad mientras que otros estudios recopilan información sobre el tipo de individuos que obtienen mejores beneficios con un fármaco en particular en comparación con otros.

Consideraciones éticas

Es imperativo que durante todo este proceso de investigación, la realización de ensayos clínicos respete la dignidad de los participantes. Un estudio bien realizado tiene buenas posibilidades de convertirse en algo importante sin tener que negar a los individuos otro tratamiento ni minimizar los efectos secundarios o las complicaciones. Los consejos de ética deben revisar los protocolos y aprobarlos en base a la “equiponderación”, lo que significa que aquellos que participan en el estudio no son expuestos desmedidamente a riesgos a cambio de un beneficio mínimo. Realizan una revisión del proceso de consentimiento informado y se aseguran de que el estudio haya sido bien explicado y que no se haya hecho excesivo hincapié en los posibles beneficios. Pero sobre todas las cosas, se aseguran de que se haya explicado claramente la exposición a los posibles riesgos.

En gran parte del mundo actual, además de los roles de los consejos de ética, los investigadores médicos y el personal involucrado en una investigación clínica debe realizar una capacitación sobre buenas prácticas clínicas. Esto asegura que todos los involucrados entiendan lo que se requiere para proteger los derechos de las personas participantes y tratar cualquier evento adverso en el curso de un estudio.

Progreso en las investigaciones sobre la EM

El campo de las investigaciones sobre la EM ha prosperado en el correr de las últimas décadas. Se están poniendo a prueba nuevos tratamientos de manera rápida gracias a procesos de investigación bien definidos. La comprensión de las IRM ha pasado de la arena de la investigación a la práctica diaria en el diagnóstico de EM, lo que permite una identificación temprana. Otras herramientas de investigación se están abriendo camino en los ensayos clínicos y probablemente lo hagan pronto en la práctica clínica. Por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica puede ofrecer un método menos invasivo para evaluar la cantidad de lesiones nerviosas presentes en el sistema nervioso central mediante la observación del ojo y las fibras que ingresan en el nervio óptico. Las imágenes avanzadas junto con estudios patológicos correlativos han mostrado que nuestro concepto de inflamación puede no ser correcto; en vez de desaparecer o consumirse con el avance de la enfermedad, simplemente cambia y se vuelve más difusa con un tipo de respuesta inmunitaria diferente. Esto significa que las medidas que apuntan a refrenar la inflamación en las primeras fases de la enfermedad deben cambiar para abordar la inflamación de la enfermedad progresiva.

También nos hemos alejado del concepto de que la EM es primariamente una enfermedad de sustancia blanca (axones mielinizados), con el descubrimiento de que la sustancia gris (cuerpos celulares neuronales y células gliales) está muy involucrada y puede bien ser el determinante más importante de discapacidad. El siguiente desarrollo de importancia será un “biomarcador” que con una simple prueba podría indicar si la enfermedad está mejorando o empeorando y ayudaría a dirigir el tratamiento.

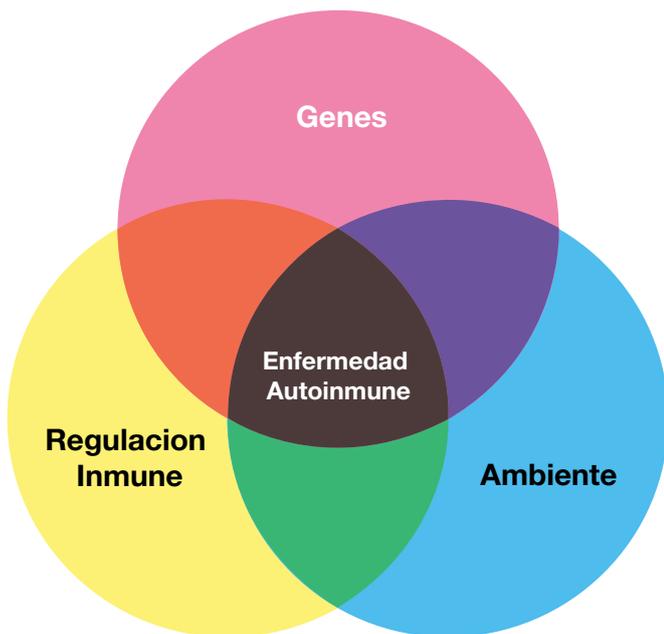
Los artículos en esta edición de MS in focus ofrecen un vistazo a las principales áreas de investigación de la EM que están siendo exploradas en la actualidad, la importancia de la investigación cualitativa, la investigación sobre el diagnóstico y monitoreo, los últimos desarrollos en la investigación de rehabilitación así como los modos para entender los resultados de las investigaciones.

Estudios de ciencia básica sobre EM: una explicación sobre las principales áreas

Amit Bar-Or, MD, FRCPC, Instituto Neurológico de Montreal, Canadá

La investigación científica básica sobre la EM implica varias principales áreas incluidos los campos de la genética, las ciencias del medio ambiente, la neuroinmunología y la neurobiología. Los objetivos principales de estas áreas de investigación son entender cómo detener y revertir las lesiones de las personas que viven con EM y evitar que aquellas personas que están en riesgo de desarrollar EM alguna vez lleguen a hacerlo.

Nuestra capacidad de alcanzar estos importantes objetivos, incluido el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces para todos los aspectos de la EM, depende de identificar los diferentes factores vinculados al riesgo de desarrollar EM, entendiendo los procesos que contribuyen a las lesiones del sistema nervioso central (SNC) de las personas con EM, así como elucidar los mecanismos correspondientes a la protección y reparación del SNC.



Tanto la genética como el ambiente contribuyen al riesgo de desarrollar EM

Genética

Aunque la causa de la EM todavía se entiende solo parcialmente, existe mucha evidencia que señala los roles tanto de los genes como ambientales. Una de las maneras más simples de cuestionar si un trastorno es genético o no es observar lo que se llama el índice de concordancia del trastorno en los miembros de una familia. El índice de concordancia de cualquier enfermedad representa esencialmente la probabilidad de que se le diagnostique dicha enfermedad a un miembro de la familia en particular, cuando otro miembro de la familia ya sufre de la misma.

En una situación puramente genética, el índice de concordancia es de 100 por ciento en gemelos idénticos, ya que esencialmente comparten los mismos genes. En la EM, el índice de concordancia para gemelos idénticos es de 30 por ciento. Esto significa que a pesar de compartir esencialmente los mismos genes, si uno de los gemelos idénticos sufre de EM, el riesgo a que el otro gemelo idéntico desarrolle EM alguna vez es solamente del 30 por ciento. Este índice de concordancia es mucho más alto que el riesgo para un hermano o hermana que no es un gemelo idéntico (generalmente alrededor del 3%), lo que indica que la genética contribuye al riesgo de desarrollar EM. Sin embargo, la genética no puede ser el único factor. Deben



existir otros factores epigenéticos (procesos mediante los cuales ocurren modificaciones heredables en las funciones de los genes sin una modificación de la secuencia del ADN) y/o ambientales que también realizan contribuciones importantes al riesgo de desarrollar EM.

Consideremos primero lo que hemos aprendido sobre la contribución genética en la EM. Los recientes desarrollos en la genética han incluido el establecimiento del “mapa completo del genoma humano” lo que significa que, al menos en términos de la secuencia o estructura del material genético, puede definirse el mapa genético completo de un individuo. Los investigadores todavía están lejos de saber cuáles son las funciones reales de todos estos genes, en parte porque cada gen puede tener más de una función y la función de un gen en particular puede ser muy diferente, dependiendo de cuándo o cómo el gen es activado. Incluso sin conocer totalmente la función, es posible asociar ciertos genes a una enfermedad mediante la comparación del mapa genético de muchas personas con la enfermedad, con el de muchas personas sin la enfermedad. A éstos se les llama estudios de asociación genética.

Gracias a la colaboración internacional, varios estudios extensos realizados recientemente han resultado en el descubrimiento de una cantidad de genes que probablemente contribuyan a la biología de la EM. Se han aprendido varias lecciones interesantes del descubrimiento de estos genes de EM. La primera es que cada uno de estos genes contribuye muy poco al riesgo general de desarrollar EM. Esto significa que probablemente queden muchos genes por descubrir, quizás 100 o 200, cada uno de los cuales puede contribuir un poco al riesgo. Para complicar aun más las cosas, es posible que otros genes puedan contribuir un poco a la protección contra la EM. Es el equilibrio entre los genes de riesgo de la EM y los genes de protección contra la EM lo que en última instancia define la contribución genética general en una persona dada. Esto significa que incluso aunque una persona tenga muchos genes de riesgo, no necesariamente está genéticamente predispuesta a desarrollar EM porque la misma persona también puede tener muchos genes de protección que funcionan como contrapeso para los genes de riesgo. Esto también significa que la combinación particular de genes que contribuye al riesgo y a la protección en una persona con EM no es necesariamente la misma combinación que contribuye al riesgo en otra persona con EM. Otro tema se

relaciona a la manera sutil pero posiblemente importante en que se regulan los genes, de modo que los mismos genes pueden expresarse de manera diferente en individuos diferentes (un campo de estudio al que a veces se refiere como “epigenética”). Estas diferencias entre los individuos explican algunos de los motivos por los que ha sido tan difícil encontrar un patrón simple de genes que contribuya a todos los riesgos de la EM. También ayuda a explicar por qué la enfermedad puede ser tan diferente en diferentes personas con EM.

Otra lección interesante aprendida de estos estudios genéticos de la EM es que la gran mayoría de genes identificados como involucrados en el riesgo de desarrollar EM, también son conocidos por participar en respuestas inmunitarias: una observación que parece apoyar el punto de vista de que las respuestas inmunitarias anormales contribuyen de manera importante al desarrollo de la EM. Por ejemplo, varios genes implicados en EM también se cree que están involucrados en cómo se activan las células inmunitarias, mientras que otros genes participan en cómo el sistema inmunitario intenta regularse a sí mismo. Como veremos a continuación, los problemas relativos a demasiada activación inmunitaria o una activación inmunitaria deficiente probablemente contribuyan ambos al desarrollo de la EM así como a la actividad continua de la EM.

Ciencias ambientales

¿Qué sucede con los factores ambientales que contribuyen al riesgo de desarrollar EM? Es muy posible que al igual que con la genética, sean muchos los factores ambientales que puedan contribuir al riesgo de desarrollar EM y posiblemente a la protección contra la misma, y que éstos difieran entre las distintas personas que desarrollan EM. Aunque se desconocen los factores ambientales exactos involucrados en los riesgos de contraer la EM, algunos se han visto implicados repetidamente, tales como una historia de infecciones particulares en los primeros años de vida, niveles deficientes de vitamina D y fumar.

Por ejemplo, los estudios epidemiológicos (estudios de la población) han indicado que las personas con EM estuvieron más probablemente expuestas al Virus de Epstein Barr (VEB) que las personas sin EM. Los bajos niveles de vitamina D también están implicados en los riesgos a desarrollar EM, lo que puede contribuir a la observación de que la EM es más común en algunas partes



Los bajos niveles de vitamina D pueden ser causados por una falta de exposición a la luz solar.

del mundo que en otras. Vale la pena mencionar que los factores que pueden aumentar el riesgo a desarrollar EM no necesariamente contribuyen al grado de actividad de la EM una vez que se le haya diagnosticado la EM a alguien. Por ejemplo, es posible que un virus en particular (como el VEB) esté involucrado en el riesgo a desarrollar EM, pero una vez que alguien tiene EM, una mayor exposición al VEB (o evitar dicha exposición) probablemente no tenga efecto alguno en la biología de la EM establecida.

Hasta la fecha, las investigaciones en los campos de la genética de la EM y las ciencias ambientales han ayudado a identificar algunos, pero no todos los factores de riesgo que probablemente contribuyan al riesgo de la EM, y la búsqueda continúa. Es interesante notar que, al igual que con los genes implicados descritos anteriormente, todos los factores de riesgo ambientales para la EM (infección de VEB, bajos niveles de vitamina D y fumar) también son conocidos por tener influencia en la activación y regulación de las respuestas inmunitarias y su interacción con el SNC. Esto explica el interés en la ciencia de la neuroinmunología que se describe a continuación.

La neuroinmunología de la EM

Durante mucho tiempo, la EM ha sido considerada una enfermedad en la que las respuestas inmunitarias no reguladas contribuyen de manera importante a las lesiones del SNC. Incluso sin comprender completamente los disparadores que inician la EM, existen varias pruebas que apoyan firmemente el punto de vista de que las anomalías inmunitarias son importantes en la actividad continua de la EM, en particular en recaídas. Desde las primeras

descripciones de las lesiones vistas en la EM, los científicos han reconocido la presencia de conjuntos anormales de células inmunitarias que aparecen en el SNC. Estas células inmunitarias que se infiltran se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos en las áreas de las lesiones que incluyen la pérdida del aislamiento protector de la mielina o desmielinización, alrededor de fibras nerviosas y lesiones en las células que elaboran la mielina (los oligodendrocitos). En estas mismas áreas lesionadas también puede haber lesiones considerables a las fibras de las células nerviosas o neuronas. El patrón de la infiltración de células inmunitarias alrededor de los vasos se denomina inflamación perivascular y sugiere que las células inmunitarias del sistema circulatorio de alguna manera cruzan los vasos e ingresan en el SNC, donde presuntamente causan lesiones a los oligodendrocitos, los axones y las neuronas.

Quizás las pruebas más contundentes para esta perspectiva neuroinmunológica de la biología de la EM provienen de los ensayos clínicos de terapias aprobadas para la EM. Todas las terapias aprobadas, incluido el beta-interferón, el acetato de glatiramer, la mitoxantrona y el natalizumab, fueron desarrolladas en base a su capacidad de modificar respuestas inmunitarias y han demostrado disminuir las recaídas de EM. Estas terapias o bien disminuyen la capacidad de la célula inmunitaria de invadir desde la circulación al SNC, o cambian el modo en que las células inmunitarias responden, de modo que ya no pueda causar lesiones mayores, incluso si ingresan en el SNC. Aunque estos tratamientos de hecho no ofrecen todas las respuestas, su éxito en disminuir las recaídas de EM sugiere firmemente que la capacidad de las células inmunitarias de la periferia para cruzar los vasos hacia el SNC es un componente importante de la biología de nuevas recaídas de EM.

Vale la pena mencionar que la capacidad de las células inmunitarias de cruzar el vaso hacia el tejido, un proceso conocido como tráfico, no es de por sí anormal. Los científicos inmunológicos han mostrado que el tráfico representa una función importante del sistema inmunitario normal: de hecho, necesitamos del tráfico de las células inmunitarias a través de diferentes tejidos para detectar y, si fuera necesario, responder a cualquier cosa que no debería encontrarse allí, como un virus o una bacteria. Normalmente, este proceso de tráfico está muy bien regulado de modo que las células solo se activan al nivel adecuado, en el lugar adecuado y abandonan dicho lugar una vez que ya no son

necesarias. En la EM, se piensa que los diferentes pasos involucrados en la activación inmunitaria y el tráfico no están siendo controlados adecuadamente, lo que resulta en células inmunitarias demasiado activadas que ingresan en el SNC donde pueden causar lesiones.

En los últimos tiempos se ha aprendido mucho sobre varios subtipos de células inmunitarias que existen, cómo interactúan y se influyen entre sí, y cómo estas complejas interacciones pueden contribuir tanto a respuestas inmunitarias normales como anormales. Aunque la complejidad del sistema inmunitario ha sido un desafío, también ha brindado a los científicos oportunidades para identificar objetivos adicionales para nuevos tratamientos que continúan siendo investigados en ensayos clínicos de EM y otras enfermedades de origen inmunitario. Gracias a la investigación continua en el campo de la inmunología, existe un considerable entusiasmo por los medicamentos inmunitarios de vía oral para la EM como el fingolimod que será una adición muy bienvenida a los inyectables actuales, así como la promesa de más terapias inmunitarias nuevas en un horizonte cercano que esperamos que puedan detener completamente las nuevas recaídas de la EM al tiempo que son seguras y fáciles de tolerar.

La neurobiología de la EM

La rama de la investigación de la EM conocida como neurobiología enfrenta algunos de los desafíos más importantes pero también es una de las principales promesas. Aunque evitar las recaídas sigue siendo un importante objetivo, es claro que no es suficiente ya que muchas personas con EM experimentan una progresión continua de problemas neurológicos incluso sin las recaídas obvias. Los estudios de la neurobiología de la EM son particularmente importantes cuando se trata de entender lo que causa la enfermedad progresiva en personas con EM y cómo podemos proteger y eventualmente reparar los diferentes tipos de células y sus conexiones en el SNC.

Las terapias que están actualmente aprobadas y que han sido eficaces para disminuir las recaídas enfocando en las respuestas inmunitarias fuera del SNC, no parecen evitar de manera consistente el deterioro progresivo y continuo que muchas personas con EM experimentan. Esto significa que debe existir algún otro proceso biológico que contribuya a las lesiones del SNC en personas con EM establecida además de las anomalías inmunitarias fuera del SNC que son

responsables por las recaídas. El campo de la neurobiología de la EM enfoca en lo que sucede dentro del SNC.

Al igual que en el campo de la neuroinmunología de EM, los científicos en el campo de la neurobiología de EM están interesados en entender tanto los estados normales como los anómalos del SNC. Aprender, por ejemplo, cómo las diferentes células del SNC se desarrollan normalmente, cómo las neuronas y sus axones se conectan e interactúan entre sí para permitir una transmisión normal de la información en el sistema nervioso, cómo los oligodendrocitos elaboran la mielina que envuelve los axones y permite una transmisión más eficiente: todo esto ofrece el conocimiento de los antecedentes necesarios para entender mejor cuáles de estas funciones básicas están comprometidas o no están funcionando adecuadamente en el SNC de las personas con EM.

Además de los oligodendrocitos, otras células de apoyo conocidas como células gliales (neurogliocitos), ayudan a mantener el estado normal en el SNC. Éstas incluyen los astrocitos y la microglía. Los astrocitos proporcionan tanto nutrición como protección a las neuronas y sus conexiones, y las microglías tienen la capacidad particular de monitorear



Neuronas del SNC (verde) y células gliales (naranja)

el estado del entorno del SNC y tienen interesantes propiedades inmunitarias que pueden ser particularmente relevantes cuando se considera las interacciones entre las células del SNC y las células inmunitarias invasoras. Además de estudiar cómo las neuronas y las diferentes células gliales del SNC se desarrollan e interactúan normalmente, los neurobiólogos en el campo de la EM estudian cómo estos elementos responden a distintos tipos de lesiones, incluidas las lesiones de mediación inmunitaria.

Una pregunta importante a la que deben enfrentarse los neurobiólogos en el campo de la EM es si una lesión inicial de mediación inmunitaria a las células del SNC resulta en un proceso subsiguiente de degeneración de las células del SNC, incluso sin la afrenta inmunitaria continua. De ser verdad, esto podría proporcionar una perspectiva de la biología de la enfermedad progresiva de la EM y también podría explicar por qué las terapias inmunitarias aprobadas no parecen ayudar en los aspectos progresivos de la EM en individuos que ya han sufrido suficientes lesiones del SNC.

Los neurobiólogos en el campo de la EM estudian tanto los procesos normales en el SNC como las respuestas a las lesiones a distintos niveles y utilizando una variedad de métodos. Éstos incluyen estudios de células individuales y sus funciones internas utilizando, por ejemplo, las técnicas de la biología molecular y celular; los estudios de las interacciones entre distintos tipos de células del SNC; los estudios de la transmisión de las señales nerviosas (neurofisiología); estudios de tejidos intactos del SNC en diferentes modelos animales; así como estudios del funcionamiento general incluido el desempeño motor -que incluye caminar y la coordinación- y la función cognitiva, por ejemplo, las pruebas de laberintos para la capacidad de aprendizaje en modelos animales o estudios neuropsicológicos para evaluar funciones cognitivas superiores en personas con EM.

Las herramientas de la imagenología cada vez más sofisticadas que utilizan microscopios de última generación y métodos avanzados de imágenes de resonancia magnética (IRM) están posibilitando ahora observar muchos procesos biológicos desde el nivel de una única célula hasta las funciones completas del cerebro, tanto en modelos animales como humanos. Mediante el uso de estos enfoques complementarios y estas nuevas herramientas de investigación, los neurobiólogos del campo de la EM

están trabajando para descubrir los procesos biológicos que contribuyen a la enfermedad progresiva en personas con EM. Entender estos procedimientos llevará a enfoques diseñados a proteger y eventualmente detener, cualquier lesión adicional a los oligodendrocitos, las neuronas y los axones.

Quizás el objetivo primordial tanto de los neuroinmunólogos como de los neurobiólogos en el campo de la EM sea entender cómo alcanzar la reparación de lesiones ya existentes en el SNC de modo de revertir la discapacidad neurológica y restaurar las funciones. Esto genera varias preguntas importantes: ¿Cómo ayudar a que los axones lesionados crezcan? ¿Cómo se puede generar nueva mielina a partir de oligodendrocitos jóvenes (progenitores) para poder alcanzar una remielinización? ¿Cómo puede coordinarse dicho proceso de reparación de manera que se regeneren las conexiones adecuadas? Aunque estas preguntas proponen desafíos importantes, varios descubrimientos recientes y alentadores incluyen la identificación de un número de nuevos factores de crecimiento que pueden apoyar la supervivencia y funcionamiento de neuronas particulares, así como varios tipos de células madre (citoblastos) y células progenitoras que en teoría pueden ayudar a restaurar células lesionadas o perdidas.

Las diferentes ramas de la investigación básica que actualmente se persigue en el campo de la EM enfatiza la importancia de abordar la EM desde distintas perspectivas. Existen importantes desafíos pero también oportunidades reales para avances que eventualmente llevarán a tratamientos que detengan y reviertan las lesiones en personas con EM y, quizás algún día, prevengan la EM en aquellos en riesgo de desarrollarla. Vale la pena mencionar que aunque las investigaciones sobre la EM pueden dividirse, como se hizo más arriba, en varias ramas, existe un creciente reconocimiento entre los científicos y clínicos de la importancia de coordinar esfuerzos. Cada vez más, se realizan reuniones científicas y simposios de investigación diseñados para reunir a los expertos así como a los practicantes de todas las disciplinas de la genética, la epidemiología, la neuroinmunología y la neurobiología de la EM. El patrocinio de estas emocionantes interacciones y el intercambio de información, perspectivas y técnicas es sin duda una receta para un éxito mayor y más rápido para mejorar las vidas de las personas con EM y las de sus familias.

Investigación cualitativa

Deborah Payne, BA, MA, PhD, RN,
Directora, Centro para la Obstetricia y la
Investigación de la Salud Femenina, Facultad
de Ciencias Ambientales y de la Salud,
AUT University, Auckland, Nueva Zelanda

¿Qué es la investigación cualitativa?

La investigación cualitativa refiere a la investigación dedicada a descubrir los significados, interpretaciones y descripciones que las personas dan en relación a fenómenos particulares o eventos tales como la EM. La investigación cualitativa ofrece la visión de la persona implicada en la experiencia de la EM permitiendo que se recolecten y obtengan perspectivas valiosas.

La investigación cualitativa puede ser de utilidad cuando existe poco conocimiento sobre un tema. Los investigadores pueden recolectar información que puede generar nuevos conocimientos, que a cambio contribuye al desarrollo de una teoría. La investigación cualitativa también puede ser utilizada para probar descubrimientos cuantitativos o para complementar un proyecto de investigación cuantitativa y agregar profundidad a sus descubrimientos. Puede llevar a la superficie las voces ocultas y los temas silenciados dentro del sistema de atención médica para las personas que viven con EM y sus familias.

Cualitativo versus cuantitativo

Como lo destacan muchos autores, la definición de investigación cualitativa muchas veces se basa en sus contrastes con la investigación cuantitativa. Uno de estos contrastes es que la investigación cuantitativa se distancia de sus participantes o sujetos por el tipo de información que recolecta y sus análisis de datos, mientras que la investigación cualitativa reconoce la riqueza de las experiencias y perspectivas de las personas. Sus descripciones, recuerdos o perspectivas son los datos. Sus palabras no se convierten en números ni porcentajes sino que se presentan como parte del hallazgo.

Mientras que la investigación cuantitativa enfoca en probar y establecer la relación causal entre las variables de modo que su conocimiento pueda utilizarse para predecir y controlar los fenómenos, la investigación cualitativa está más relacionada con la generación de nuevos conocimientos sobre los fenómenos. No enfoca en predecir y direccionar, sino en comprender. Los investigadores cuantitativos imponen su teoría o significado a sus participantes. Los investigadores transforman una teoría, por ejemplo, sobre la EM y la fatiga, en conjuntos de medidas y/o cuestionarios estructurados con respuestas predeterminadas para que los participantes contesten. Las medidas y respuestas luego se analizan utilizando estadísticas ya sea para confirmar o para refutar la teoría.

En comparación, la investigación cualitativa se propone responder una pregunta como: ¿Cuál es el significado de la fatiga para las personas que sufren de EM? Aunque los investigadores cualitativos pueden usar diferentes maneras de recolectar información, tales como la observación del paciente u obteniendo varias formas de documentación, una de las maneras más comunes de recolección de datos es la entrevista en persona. Las entrevistas se llevan a cabo de manera semiestructurada en la que, aunque se cuenta con preguntas abiertas y temas específicos a abordar, existe un grado de flexibilidad que permite a los entrevistados hablar sobre sus experiencias de la manera en que les venga en mente. Se les brinda a los participantes la oportunidad de relatar al investigador, en sus propias palabras, sus creencias, valores, perspectivas y experiencias. De esta manera, los participantes no están limitados solo a marcar una casilla o a hacer un círculo alrededor de un número de una escala de uno a cinco, como lo podrían estar en una investigación cuantitativa.

A continuación se analizan las entrevistas. Una de las maneras más comunes de analizar los datos es identificar los temas comunes expresados por los participantes. Sin embargo, los investigadores también pueden basarse en una metodología en particular, por ejemplo la fenomenología, el análisis discursivo, la narrativa o la teoría fundamentada (ver la casilla en la página 12) para otorgarle una interpretación más profunda y filosófica a



Los grupos de enfoque son una manera importante de recolectar datos cualitativos.

sus descubrimientos. El tipo de teoría que el investigador elige es determinada por la pregunta que quiere que sea respondida. Por lo tanto, un fenomenologista preguntará cuál es el significado o la experiencia vivida de la fatiga. Un analista discursivo preguntará qué discursos (la comunicación del pensamiento mediante palabras) encuentra en relación a la fatiga.

Otro contraste es que los investigadores cualitativos no enfocan en generalizar sus hallazgos para que apliquen a una población más amplia. Esto se basa en la suposición de que el conocimiento y las conductas son contextuales. Sin embargo, al ser descriptivos y transparentes en su explicación del proceso de investigación y mostrando extractos de las entrevistas, los investigadores cualitativos proporcionan la oportunidad a que su audiencia decida en qué medida pueden aplicarse sus hallazgos.

Proceso

Al igual que los investigadores cuantitativos deben asegurar que su estudio es válido y fiable, así los investigadores cualitativos deben asegurarse que ejerciten el rigor durante todo el proceso de investigación. Siguen directivas y principios para asegurarse que los hallazgos de su investigación sean verosímiles y confiables.

Metodologías cualitativas:

El estudio de caso se basa en una investigación profunda de un solo individuo o grupo.

El análisis discursivo estudia el uso del lenguaje escrito, oral y/o de señas.

La teoría fundamentada genera una teoría a partir de los datos recolectados en contraposición a comenzar con una teoría y recolectar información que apoye o refute la teoría.

El análisis temático interpretativo descriptivo es un enfoque para manejar datos que involucran la creación y aplicación de "códigos" aplicados a los datos.

La narrativa es una historia que es contada por un sujeto que describe un evento o una secuencia de eventos orales, por escrito o mediante otra forma creativa.

La fenomenología estudia las experiencias conscientes de acuerdo a cómo son experimentadas desde un punto de vista subjetivo o en primera persona.

Métodos de recolección de datos cualitativos:

Las entrevistas semiestructuradas tienen un marco de temas a ser explorados pero son flexibles, permitiendo que se planteen nuevas preguntas durante la entrevista como resultado de lo que el entrevistado diga.

Las preguntas abiertas han sido diseñadas para alentar una respuesta completa y significativa utilizando los propios conocimientos y/o sentimientos del sujeto.

Los grupos de enfoque involucran el alentar a un grupo de participantes invitados a compartir sus pensamientos, sentimientos, actitudes e ideas sobre un tema en particular.

La investigación cualitativa, en su variedad de metodologías, permite el estudio de la EM desde múltiples ángulos y niveles. Puede examinar las relaciones sociales entre los profesionales de atención médica o entre los profesionales de atención médica y las personas con EM.

Conclusión

La investigación cualitativa tiene el potencial de sumar a la comprensión de la EM: para las personas que viven con EM, sus familias, sus amigos, sus colegas y los profesionales médicos y los grupos comunitarios que los apoyan. Puede sumar a la valorización de la EM en la comunidad en general y los responsables del diseño de políticas, los que a su vez pueden mejorar la calidad de atención y asistencia disponible para las personas con EM y sus familias.

Investigación sobre la rehabilitación de la EM

Fary Khan, MD, Miembro Principal,
Departamento de Medicina, University of
Melbourne y The Royal Melbourne Hospital,
Australia

Desafíos en la investigación sobre la rehabilitación

La rehabilitación es una intervención compleja que plantea muchos desafíos para los diseños de investigación tradicional. A diferencia de una simple intervención farmacológica, la rehabilitación incluye una variedad de componentes diferentes (por ejemplo: diferentes terapias) que son interdependientes, involucran poblaciones y contextos variados, y cuyos impactos son, por lo tanto, menos claros de medir. Los tratamientos de rehabilitación son multifacéticos y de múltiples niveles, e involucran una reestructura organizativa así como una intervención individual. También existen consideraciones éticas.

Los datos cualitativos deben captar las pruebas sobre cómo las personas reaccionan y se comportan

Siempre que sea posible, se acepta que los ensayos aleatorios controlados (EAC) proporcionan el mayor grado de evidencia. Los sujetos son asignados de manera aleatoria para recibir o no un procedimiento experimental, terapéutico, preventivo o de diagnóstico, y se les hace un seguimiento para determinar el efecto. Sin embargo, los requerimientos metodológicos para un EAC sólido en rehabilitación puede ser un desafío. Por ejemplo, las deserciones de sujetos o aquellos que no completan el estudio en el grupo de control son muchas veces altas y pueden generarse consideraciones éticas si se les niega el tratamiento. También es difícil asegurar la característica "ciega" de los sujetos, ya que la rehabilitación requiere la participación activa de la persona con EM. Por momentos este diseño puede no ser viable en la rehabilitación y requiere que se complemente con enfoques cualitativos o cuantitativos para obtener la gama completa de experiencias en el contexto de la vida real.

La investigación sobre la rehabilitación de la EM puede incluir:

Ensayo aleatorio controlado – Por ejemplo, poner a prueba la eficacia de la rehabilitación multidisciplinaria para un grupo de personas con EM comparado a un grupo de personas que están en una lista de espera para la rehabilitación.

Revisiones sistemáticas – Por ejemplo, hacer una revisión de si la rehabilitación multidisciplinaria funciona en distintos escenarios.

Técnicas de investigación cualitativa para modelar la intervención en el contexto – Por ejemplo, observar el perfil de discapacidad de las personas con EM o el impacto de la EM en quienes los cuidan.

Desarrollo de resultados para capturar la perspectiva de una persona – Por ejemplo, usar la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud para desarrollar grupos principales para la EM.

Estudios de cohorte o abiertos para evaluar los protocolos de intervención – Por ejemplo, el uso de escalas de logros en las que la persona con EM y sus profesionales de atención médica acuerdan los objetivos de la rehabilitación.

Evaluación de resultados a ser utilizados para generar información para determinar la dimensión del efecto – Por ejemplo, observar el impacto de la rehabilitación de vejiga para determinar si existe una mejora en un grupo que recibe el tratamiento en comparación con un grupo de control. Demasiado 'Por ejemplo,' Se pueden omitir todos menos el primero.

La investigación cualitativa (ver también páginas 11 – 12) puede ser más adecuada para responder preguntas sobre la interacción humana y cómo las personas interpretan la interacción. En particular, los datos cualitativos pueden capturar evidencias sobre cómo las personas reaccionan y se comportan, y qué es lo que significan a través de sus experiencias, actitudes y conductas. Los métodos cuantitativos enfocan en la fiabilidad (consistencia en el reexamen) en general utilizando herramientas estandarizadas.

Enfoques alternativos para recolectar pruebas

Las personas con EM conforman un grupo diverso con una amplia gama de manifestaciones clínicas y variados niveles de discapacidad, y por lo tanto requieren un enfoque individualizado para la rehabilitación. A pesar de las directivas que se establecen en el marco del UK Medical Research Council (Consejo de Investigación Médica del Reino Unido) para la evaluación de intervenciones complejas, los EAC no pueden responder a todas las preguntas que deben ser contestadas. Un enfoque alternativo a recolectar pruebas es mediante el uso de ensayos de práctica médica que adquieren datos prospectivos y retrospectivos sin perturbar el curso natural del tratamiento.

Esta recolección de datos de rutina proporciona información adicional sobre la naturaleza de los servicios provistos, los resultados de la atención de rehabilitación y las implicaciones para la práctica clínica. Además puede proporcionar respuestas sobre cuáles son los modelos de trabajo que funcionan mejor para qué tipo de EM, la

intensidad de la rehabilitación requerida y una evaluación de los procesos de administración de los cuidados. Más recientemente, este enfoque ha sido utilizado en la población de EM para cuantificar la intensidad de la rehabilitación requerida en los programas de rehabilitación de pacientes internados y para determinar la complejidad y necesidad de terapia para las personas con EM.

Las personas con EM requieren un enfoque individualizado a la rehabilitación

Como las personas con EM son muy diferentes, los clínicos no siempre acuerdan entre ellos, o no incorporan las perspectivas de la persona a la atención. El proceso de toma de decisiones clínicas puede ser subjetivo y sesgado. Además, si solo se utilizan los instrumentos estandarizados para evaluar la situación funcional, también puede existir sesgo. Un enfoque a este problema es el uso de escalas de logros como un criterio de valorización individualizado centrado en la persona. Este método ha sido utilizado para demostrar el cambio después de la rehabilitación para personas con EM y ha mostrado ofrecer un valor agregado a las medidas de estandarización al evaluar los resultados que son significativos para las personas y sus familias.

Posibles soluciones a temas específicos del diseño del ensayo

Los temas de diseño de investigaciones para las intervenciones complejas son estándar para todos los EAC. Éstos abordan la validez interna (en qué medida son reales las diferencias entre las intervenciones de estudio y las de control y no el resultado de un sesgo) o la validez externa (en qué medida los resultados del ensayo son generalizables). La investigación sobre la rehabilitación debería abordar estos dos problemas a través de una variedad de temas metodológicos:

- Se deberá utilizar una selección aleatoria para eliminar el sesgo al seleccionar sujetos. Los resultados de la selección de sujetos deben ser encubiertos. Se deberá identificar antes del diseño del ensayo los posibles factores que pueden ser distribuidos de manera desequilibrada entre los grupos del ensayo y confundir así los resultados. La falta de diferencias en los valores de referencia en los grupos de estudio debería mostrar una selección aleatoria adecuada. Los grupos de estudio deberán ser comparables y las características de los



participantes adecuadamente similares.

- Al situar al terapeuta que está tratando al sujeto y evaluando los resultados en una situación "ciega" se eliminaría el sesgo resultante de las expectativas del individuo o del proveedor en cuanto a los resultados.

- El resultado deberá poner a prueba la hipótesis principal del ensayo, por ejemplo, la eficacia de la rehabilitación para personas con EM. Los resultados secundarios y las medidas intermedias deberán ser utilizados con moderación.

- El análisis de los datos debe realizarse para todos los participantes, con información completa para ambos momentos de un EAC.

Desde la perspectiva de los servicios de salud organizadores

La implementación de la rehabilitación como una intervención en el contexto de investigación de servicios sanitarios también debe ser considerada en

un contexto más amplio. Un enfoque que se explica en la tabla siguiente, propone tres niveles para definir una intervención compleja en la investigación de servicios sanitarios, para abordar temas de la organización de servicios sanitarios y ofrecer una atención óptima. Aunque este enfoque no es un modelo en sí mismo, los tres niveles son importantes para implementar la investigación en la EM.

Conclusión

Las investigaciones sobre la rehabilitación de las personas con EM deben disminuir los vacíos de conocimiento mediante la mejora de la integración de evidencias a la práctica para mejorar los resultados para las personas con EM. Las investigaciones sobre importantes preguntas clínicas deben ser evaluadas, deben incorporarse localmente y deben usar una síntesis de pruebas de investigación, estudios e informes individuales e innovaciones teóricas y metodológicas.

Definición de una intervención compleja en tres niveles para la investigación de servicios sanitarios: caso de provisión de rehabilitación a personas con EM (adaptado de Bradley et al., 1999)

Niveles para definir la intervención			
Tema clave	Nivel 1 Teoría y pruebas	Nivel 2 Tareas y procesos esenciales	Nivel 3 Las personas y el contexto
1. Población objetivo	Enfoque en personas con EM verificada	Identificar la discapacidad en personas con EM verificada Reclutamiento de sujetos para intervención	Sujetos evaluados en atención terciaria para discapacidades relacionadas con EM
2. Provisión de servicios	Falta de rehabilitación multidisciplinaria coordinada para EM Vacíos en la provisión de atención secundaria preventiva para personas con EM	Ofrecer un programa de rehabilitación organizado para personas con EM	Provisión local limitada de atención para discapacidades relacionadas con EM
3. Cambio de conductas	Autoeficacia Desarrollo de directrices	Proporcionar un plan de autogestión individualizado Proporcionar orientación para enfermeras y practicantes generales, enviados con el individuo	Grupo de expertos locales para identificar las áreas claves de atención de la EM

Investigaciones sobre el diagnóstico y el monitorización de la EM

Georgina Arrambide, MD, y Xavier Montalbán, MD, Unidad de Neuroinmunología Clínica, Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

La EM es una enfermedad crónica que muchas veces afecta a personas jóvenes y que con el correr del tiempo lleva a diferentes grados de discapacidad. Aunque todavía es controvertido, existe una tendencia a iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad de manera temprana, basándose en pruebas que indican que las medidas clínicas y radiológicas en los primeros años de la enfermedad tienen un impacto en su evolución a largo plazo. Para comenzar un tratamiento temprano, se deberá realizar un diagnóstico preciso temprano.

Por este motivo, los estudios se han enfocado en personas con síndromes clínicos aislados (SCA) que son los primeros episodios de desmielinización de los tipos observados en la EM, buscando posibles marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico. Un marcador biológico es un sustituto que puede ser medido de manera objetiva como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a un tratamiento. Hasta a fecha, el marcador más fiable para el diagnóstico, y el pronóstico de la EM, es la imagen de resonancia magnética (IRM). Otro marcador indirecto de valor de diagnóstico probado es la presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Imágenes de resonancia magnética

La investigación de las IRM ha sido uno de los campos más activos de la EM en las últimas dos décadas y probablemente haya cambiado nuestra visión de la enfermedad misma. El cambio más significativo en el diagnóstico de la EM ocurrió con los Criterios de McDonald ya que, comparado con los criterios anteriores, ya no era necesario esperar un segundo ataque clínico para diagnosticar la EM, que puede llevar años en ocurrir. Se incluyeron parámetros de las IRM

que permitieron que se realizara un diagnóstico más temprano. Así puede establecerse un diagnóstico de EM en personas con SCA si la IRM presenta lesiones características con diseminación en espacio (DE) y diseminación en tiempo (DT). Para demostrar la DE, la IRM del cerebro debe presentar un cierto número de lesiones en diferentes ubicaciones del sistema nervioso central (SNC). La DT requiere la demostración de nuevas lesiones comparadas con la IRM de referencia o una lesión asintomática contrastada por gadolinio (una lesión que aparece activa en la IRM pero que aparentemente no causa ningún síntoma específico) en una segunda IRM. Cuando se resalta una lesión por contraste, significa que la barrera que separa el SNC del resto del cuerpo se ha roto lo que permite a los componentes inmunitarios penetrar en el SNC y sirve por lo tanto como una medida para la inflamación y la actividad de la enfermedad.

También se han propuesto otros criterios para las IRM. Como aún se necesitan dos IRM diferentes para

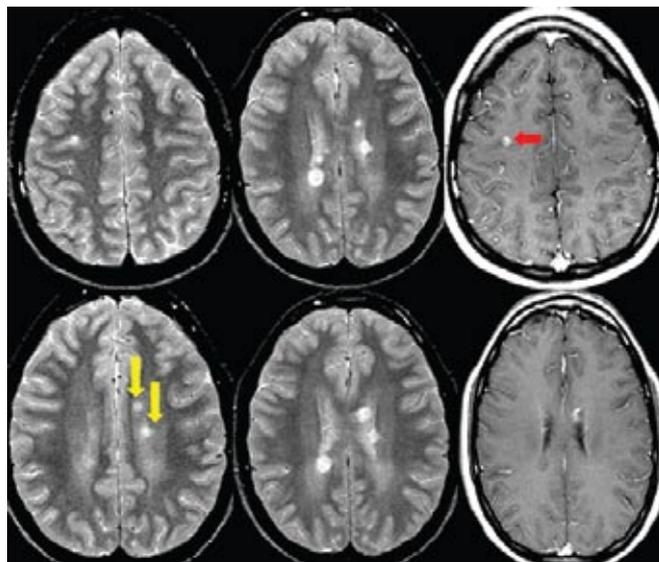


Image courtesy of Dr. Alex Rovira

IRM del cerebro mostrando diseminación en espacio y tiempo. La IRM de referencia (primera fila) presenta lesiones en áreas profundas y superficiales del cerebro, mientras que la imagen de seguimiento (fila inferior) presenta lesiones nuevas (flechas amarillas). La flecha roja indica una lesión contrastada con gadolinio.

demostrar la DT, un grupo de estudio ha propuesto recientemente que una misma IRM cerebral que presente DE y simultáneamente lesiones que contrastan y no contrastan sugiriendo una DT, es muy específica para predecir una conversión a EM en personas con SCA. Existe la posibilidad de un error de diagnóstico en esta etapa, en particular en algunas poblaciones específicas de personas, como por ejemplo niños. De modo que esta nueva propuesta para el diagnóstico de EM en personas con SCA mediante el uso de IRM todavía espera evaluaciones adicionales.

La IRM también ha sido utilizada para evaluar el tratamiento. Un estudio reciente demostró que la combinación de actividad clínica de la enfermedad y la presencia de nuevas lesiones activas en una IRM puede ser útil para identificar a aquellos individuos que aparentemente no responden al tratamiento.

En cuanto a la discapacidad, la ubicación de las lesiones es importante. La presencia de lesiones en el tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal como descubrimientos iniciales en una IRM ayuda a identificar a individuos que pueden tener un mayor riesgo a desarrollar una discapacidad.

También existen estudios de IRM no convencionales que utilizan técnicas especiales no disponibles fácilmente en cualquier lugar que han probado ser útiles para medir la atrofia en relación a la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Dichos estudios han mostrado que el daño irreversible del tejido ya puede detectarse en personas con SCA. Además, los pacientes con SCA y un número mayor de lesiones son más propensos a desarrollar discapacidades a largo plazo.

Bandas oligoclonales

Uno de los mecanismos inmunitarios involucrado en la EM es la presencia de anticuerpos producidos por unas pocas estirpes celulares durante la inflamación. Cada estirpe celular produce un tipo específico de inmunoglobulina y cuando ésta se mide, cada una de ellas se presentará como una estirpe diferente; de ahí el nombre de bandas oligoclonales (BOC). Representan la producción de anticuerpos dentro del SNC y también han sido incluidas en los criterios de McDonald. La presencia de BOC es un factor independiente para desarrollar EM en personas con SCA. Además, la combinación de al menos

dos lesiones en la IRM consistentes con aquellas observadas en la EM y la presencia de BOC se utiliza como un método alternativo para demostrar la DE en los criterios actuales de diagnóstico.

Un grupo de investigación también ha estudiado un subtipo de inmunoglobulina en BOC llamado IgM, y ha observado que la probabilidad de conversión a EM en pacientes con SCA que presentan este subtipo es muy alta un año después del primer ataque clínico. También han observado que dicho subtipo puede predecir la progresión de la discapacidad y que está relacionado con el número de lesiones en la IRM. Estas observaciones esperan ser validadas en estudios futuros.

Otros marcadores biológicos

A pesar de estos descubrimientos, la EM sigue siendo una enfermedad impredecible. Este es el motivo por el que actualmente se estudian nuevos marcadores biológicos para la conversión a EM, la progresión de la discapacidad y la respuesta al tratamiento. El objetivo de dichos estudios es encontrar un marcador que sea más confiable, menos costoso y más fácil de obtener que los métodos actuales. Con el advenimiento de nuevas técnicas, pueden medirse muchas proteínas diferentes en suero o en el LCR. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ninguno de ellos ha probado ser superior a la IRM y a las BOC hasta el momento y que su utilidad en el entorno clínico todavía debe ser dilucidado.

Conclusiones

La búsqueda de nuevos marcadores biológicos para diagnosticar y monitorear la EM es un campo muy prometedor que está evolucionando constantemente. Hasta la fecha, la IRM y las BOC siguen siendo los marcadores principales en los que los neurólogos descansan al evaluar a una persona que presenta SCA. La IRM también ha sido utilizada para monitorear la respuesta al tratamiento. También es importante recordar que los procesos patológicos involucrados no están presentes de manera uniforme entre las personas con SCA o EM, lo que contribuye a la heterogeneidad de la EM referente al curso clínico y la respuesta a diferentes terapias. En última instancia, el proceso de toma de decisiones debe ser realizado conjuntamente por la persona con EM y el neurólogo en base a las evidencias existentes y lo que puede aplicarse a cada caso individual.

Entender los resultados de las investigaciones

Maria Pia Sormani, Departamento de Ciencias de la Salud - DISSAL, Génova, Italia

La medicina moderna es una medicina basada en evidencias: esto significa que la evaluación de riesgos y beneficios de los tratamientos y las pruebas de diagnóstico deben obtenerse de la mejor evidencia obtenible a través del método científico. El experimento científico en el desarrollo de fármacos es el ensayo clínico, es decir, un estudio de investigación en seres humanos que sigue un protocolo predefinido.

El ensayo aleatorio controlado

Los investigadores desarrollan un plan para un ensayo clínico después de que los estudios de laboratorio indiquen la promesa de un nuevo fármaco o procedimiento. El ensayo mejor diseñado es el ensayo controlado en el que el grupo de personas tratadas con la intervención del nuevo fármaco se compara con un grupo de "control" (un grupo de personas tratadas con el tratamiento estándar para dicha enfermedad). La decisión de si una persona en un ensayo clínico es asignada al grupo experimental o al de control se realiza de manera aleatoria. La selección aleatoria es un proceso mediante el cual se asigna a las personas

que participan en un ensayo al grupo experimental o al de control de manera fortuita en vez de por elección. El objetivo de la selección aleatoria es generar grupos comparables en términos de características generales del participante y para evitar un sesgo de selección (una diferencia sistemática entre los dos grupos que es influenciada por el pronóstico o la capacidad de respuesta al tratamiento). El método más confiable e imparcial para determinar cuáles son las intervenciones médicas que funcionan mejor es, por lo tanto, el ensayo aleatorio controlado (EAC), el cual es el núcleo de la investigación experimental en la medicina.

El criterio principal de valoración

El resultado de un ensayo clínico es la comparación de la evolución de una enfermedad entre los dos grupos aleatorios (el grupo experimental y el de control). El criterio principal de valoración de un estudio es la variable medida al final del estudio que cuantifica la evolución de la enfermedad.

Al planificar el estudio pueden seleccionarse diferentes criterios de valoración dependiendo de los objetivos científicos y clínicos del ensayo. Por ejemplo, en EM, el criterio principal de valoración de un estudio puede ser el número total de lesiones contadas por una IRM que las personas con EM desarrollan durante el curso de un estudio. En este caso, el resultado principal del estudio será la comparación del número promedio de lesiones en la IRM entre los dos grupos de tratamiento, para evaluar si el tratamiento experimental puede disminuir su aparición. De otro modo, el criterio principal de valoración puede ser el número de recaídas contadas en el curso de la duración del estudio. Nuevamente, el resultado principal del estudio será la comparación de los índices de recaída entre los dos grupos de tratamiento, para detectar si este es menor en el grupo experimental. Por último, un ensayo puede tener un criterio de valoración de discapacidad comparando, por



ejemplo, el número de individuos con progresión de la discapacidad en ambos grupos.

El criterio de valoración, esto es, el objetivo del estudio, está estrictamente vinculado a la fase de investigación clínica. Como se menciona en el artículo introductorio de esta edición de MS in focus (ver página 3), los estudios de fase I son aquellos que pretenden evaluar la seguridad y capacidad de tolerancia de un nuevo fármaco. Pueden ser estudios abiertos no controlados así como pequeños estudios controlados. En general, se inicia una pequeña cohorte de sujetos en una terapia experimental a una dosis baja. Los sujetos pueden ser voluntarios saludables, personas con la enfermedad que tienen limitadas o no tienen otras opciones terapéuticas (en EM, por ejemplo, podrían ser personas con EM primaria progresiva) o personas con enfermedades similares como por ejemplo, otras enfermedades autoinmunes. De manera subsiguiente, se aumenta la dosis en el mismo grupo o en un grupo independiente de sujetos hasta que se alcanza un punto en el que se observan eventos adversos. Muchas veces se realiza la farmacocinética (la rama de la farmacología que se dedica a la manera en que se absorben, mueven y eliminan los fármacos del cuerpo) luego de administrar dosis únicas o múltiples para entender el metabolismo del fármaco.

Los estudios de fase II también son llamados “estudios preliminares de eficacia” ya que su objetivo es evaluar si un nuevo fármaco tiene alguna actividad; de modo que el criterio principal de valoración para estos estudios será un marcador instrumental o de laboratorio. Un estudio de fase III aborda la eficacia del nuevo fármaco, o sea, está diseñado para entender si el tratamiento podrá mejorar la calidad de vida o prolongar la supervivencia (en el caso de enfermedades letales) de las personas. En la EM, los estudios de fase II tendrán criterios de valoración vinculados a la calidad de vida de los sujetos, en general la cantidad de recaídas y el riesgo a la progresión de la discapacidad.

Medidas del efecto del tratamiento

Una vez establecido y definido el criterio de valoración, debe definirse una medida del efecto del tratamiento para cuantificar cuánto ha funcionado el mismo. Las estimaciones del efecto del tratamiento pueden

agruparse en dos categorías principales: medidas absolutas o relativas. Para entender su significado, ayuda tomar como ejemplo los resultados de cinco ensayos clínicos fundamentales controlados con placebo de EM que llevaron al registro del natalizumab, el interferón beta-1a (intramuscular y subcutáneo), acetato de glatiramer e interferón beta-1b según se muestra en la tabla (ver página 20).

Una reducción del riesgo absoluto (RRA) es una medida absoluta del efecto del tratamiento: representa simplemente la diferencia entre el índice de recaídas en el grupo de control y el índice de recaídas en el grupo bajo tratamiento. La ventaja de un efecto del tratamiento medido por el RRA es que es fácil de computar e interpretar, proporcionando una reflexión clara tanto del riesgo subyacente de no recibir tratamiento y la reducción del riesgo vinculada al tratamiento con el fármaco. La limitación principal de este método para la estimación del efecto del tratamiento es que depende mucho del valor del grupo de referencia: si el índice de recaídas o de progresión en el grupo de referencia es bajo, el RRA también será bajo.

El número necesario a tratar (NNT) es una segunda medida absoluta del efecto del tratamiento: está definido numéricamente como la cantidad recíproca al RRA y puede expresarse como el número de personas que necesitan ser tratadas con el fármaco en vez de con el tratamiento de control para evitar un evento negativo (por ejemplo, una recaída o progresión). Por ejemplo, en el ensayo del natalizumab (primera columna), la reducción del riesgo por año después de dos años de tratamiento con natalizumab fue de 0,50 recaídas/persona/año; el NNT fue por lo tanto $1/0,50 = 2$. Esto indica que, de promedio, por cada dos individuos tratados con natalizumab durante dos años podría evitarse una recaída.

Las medidas relativas -el riesgo relativo y la reducción del riesgo relativo- son las medidas más comúnmente utilizadas para cuantificar un efecto del tratamiento. El riesgo relativo a sufrir recaídas se expresa como el promedio del índice de recaídas en el grupo del tratamiento y el de control. De manera similar, la reducción del riesgo relativo se calcula restando el

riesgo relativo de 1. El riesgo relativo y la reducción del riesgo relativo son fáciles de computar e interpretar, y están incluidos en el software estadístico estándar. Estas medidas relativas también son menos dependientes del índice de eventos para un criterio de valoración medido en el grupo tratado con placebo y, a diferencia del RRA, proporcionan una estimación individual del efecto del tratamiento que permanece estable en toda la población con EM con riesgos de valores de referencia variables.

Debe tenerse en cuenta que es muy difícil comparar resultados entre diferentes ensayos clínicos y que estas comparaciones pueden llevar a diferentes conclusiones dependiendo en cómo se presenten. Por ejemplo, el efecto del natalizumab no parece ser muy diferente al del interferón beta-1 a (dosis altas) si se considera la

diferencia absoluta de índices de recaída: la disminución absoluta del índice de recaída (RRA) es de 0,50 y 0,43 para los sujetos tratados con natalizumab e interferón beta-1 a respectivamente. Por otra parte, considerando sin embargo la reducción relativa, el efecto del natalizumab es el doble del efecto del interferón beta-1 a (reducción del índice de recaída de 68 por ciento en comparación con el 34 por ciento).

Conclusión

Para contar con una imagen completa de los resultados de un ensayo clínico es importante entender las diferencias entre las medidas relativas y absolutas; las comparaciones de resultados entre ensayos pueden ser riesgosas y siempre deben conducirse mediante la exploración de todos los caminos posibles para expresar el efecto del tratamiento.

Índice de recaídas por año medido en el curso de dos años en cinco ensayos clínicos fundamentales controlados por placebo y medidas diferentes de los efectos del tratamiento

Ensayo	Natalizumab	Interferón Beta-1a (30 microgramos)	Acetato de Glatiramer	Interferón Beta-1a (microgramos)	Interferón Beta-1a (44 microgramos)	Interferón Beta-1b (250 microgramos)
Frecuencia	n/a	Once weekly	Once daily	Three times weekly	Three times weekly	Once daily
Índice de recaídas anuales en el curso de dos años - placebo	0.73	0.90	0.84	1.28	1.28	1.27
Índice de recaídas anuales en el curso de dos años -	0.23	0.61	0.59	0.91	0.87	0.84
Reducción del riesgo absoluto	0.50	0.29	0.25	0.37	0.41	0.43
Número necesario a tratar	2	4	4	3	3	3
Reducción de riesgo	0.32	0.68	0.70	0.71	0.68	0.66
Reducción del riesgo relativo	0.68	0.32	0.30	0.29	0.32	0.34
Referencias	Polman, O'Connor et al. 2006	Jacobs, Cookfair et al. 1996	Johnson, Brooks et al. 1995	"The PRISMS Study Group" 1998	"The PRISMS Study Group" 1998	"The IFNB Multiple Sclerosis Study Group" 1993

Respuestas a sus preguntas

Por Pablo Villoslada, Neurólogo, Hospital Clínico de Barcelona, España

P. Quiero participar en un ensayo clínico para algún tratamiento nuevo. ¿Cómo encuentro un ensayo de buena calidad para participar?

R. Si se le está haciendo el seguimiento de su EM con un neurólogo afiliado a una clínica o centro de EM especializado, la primera opción es abordar a su médico o coordinador clínico en su centro de EM. Muchos centros de EM participan en estudios que ponen a prueba nuevos tratamientos para la EM y ellos podrán informarle cuáles son las mejores opciones para usted.

Si usted no asiste a un centro o clínica de EM, su profesional primario de atención médica debe poder ayudarlo para encontrar información sobre los ensayos de EM en su área. De lo contrario, su sociedad de EM puede proporcionarle la información que necesita.

También puede visitar el sitio de Internet de otras organizaciones de EM, incluida la MSIF (<http://www.msif.org/en/research/index.html>) o la US National MS Society (Asociación de EM de EE.UU.) (<http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx>), que proporcionan información sobre los nuevos tratamientos que están siendo estudiados. Ésta última ofrece una lista actualizada de todos los nuevos tratamientos bajo desarrollo.

El sitio de Internet oficial para ensayos clínicos de cualquier tipo es <http://www.clinicaltrials.gov/>. Este es un recurso provisto por el gobierno de EE.UU. y es obligatorio registrar cualquier ensayo clínico en este sitio. Allí podrá encontrar estudios buscando por un fármaco o centro en particular, etc. Puede ponerse en contacto con el coordinador para preguntar por un centro en su país que participe en el estudio de su interés. Para una revisión de este sitio de Internet, vea la página 27.

P. Siempre leo sobre las últimas investigaciones pero encuentro muy poca información sobre la EM primaria progresiva, que es la que tengo. ¿Por qué?

R. En los últimos años, los conocimientos sobre los aspectos inflamatorios de la EM han aumentado de manera

significativa, lo que lleva al desarrollo de muchos nuevos tratamientos con el objetivo de detener la inflamación. Sin embargo, la base biológica de la fase progresiva de la EM se entiende poco y por este motivo existen pocas oportunidades para desarrollar nuevos tratamientos para este grupo de pacientes, incluidas las personas con EM primaria progresiva. Otra dificultad es que proporcionar la eficacia de un fármaco en EM con recaídas es complejo pero posible haciendo un seguimiento de cientos de pacientes durante dos años y utilizando las IRM para monitorear la eficacia del fármaco. Sin embargo, la fase progresiva de la EM es muy lenta y heterogénea, y no existen buenos marcadores de IRM para medir cómo evoluciona en el tiempo. Incluso un seguimiento de dos años es un período corto. Esta limitación también entorpece las pruebas de nuevos fármacos para la EM primaria progresiva. Este último punto está siendo estudiado a través del desarrollo potencial de biomarcadores, en particular dos nuevas pruebas de sangre o nuevas técnicas de IRM que permiten a los médicos realizar un monitoreo del curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Por último, incluso a pesar de estas dificultades existe el interés en desarrollar nuevos tratamientos para la EM primaria progresiva y es de esperar que surjan algunos avances en un futuro inmediato.

P. ¿Es realista tener esperanzas de que surja una cura para la EM?

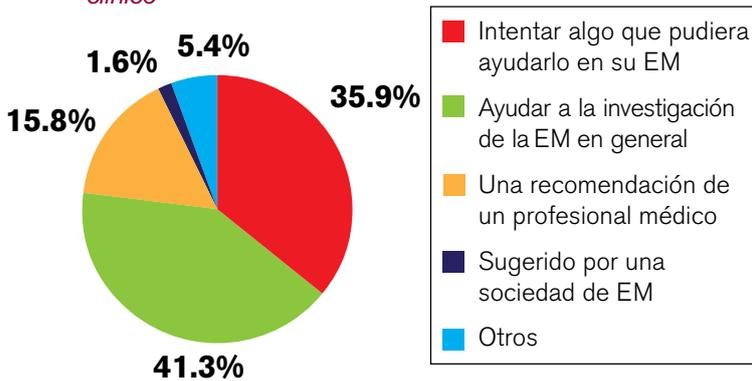
R. La cura para la EM necesitará una comprensión profunda de la base biológica de la enfermedad y después de eso, la identificación de qué factor o factores de predisposición pueden ser modificados. Esto llevará algún tiempo pero la investigación se está realizando en esta dirección. Pero la opción más realista es, en vez de curar la EM, detener la EM. Ahora en muchas enfermedades complejas tales como el cáncer, el SIDA y la artritis reumatoide, la enfermedad no se cura sino que se controla eficazmente y se puede detener la acumulación de discapacidades. Con los nuevos fármacos para la EM, un porcentaje significativo de personas se mantendrán estables durante largos períodos. Además, disminuir la incertidumbre sobre si la enfermedad progresará o no probablemente tenga un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con EM.

Encuesta sobre la investigación de la EM

Más de 1180 personas participaron en la encuesta en línea de MSIF sobre las investigaciones de la EM. Cuando se les preguntó si habían participado en un ensayo clínico, la mayoría contestó que no (82%) mientras que el 14% había participado en un ensayo clínico y 4% había participado en un ensayo de rehabilitación.

De aquellos que participaron en un ensayo, el 41% dijo que su principal motivación fue ayudar a la investigación de la EM en general. Una tercera parte participó porque quería intentar algo que lo ayudara para su EM.

Gráfica 1: Motivación principal para participar en un ensayo clínico



La mayoría (85%) sintió que había sido informado de manera adecuada sobre lo que el estudio conllevaba antes de firmar el formulario de consentimiento, pero más de la mitad (52%) de aquellos que participaron en un ensayo dijeron que el investigador no compartió con ellos los resultados del estudio.

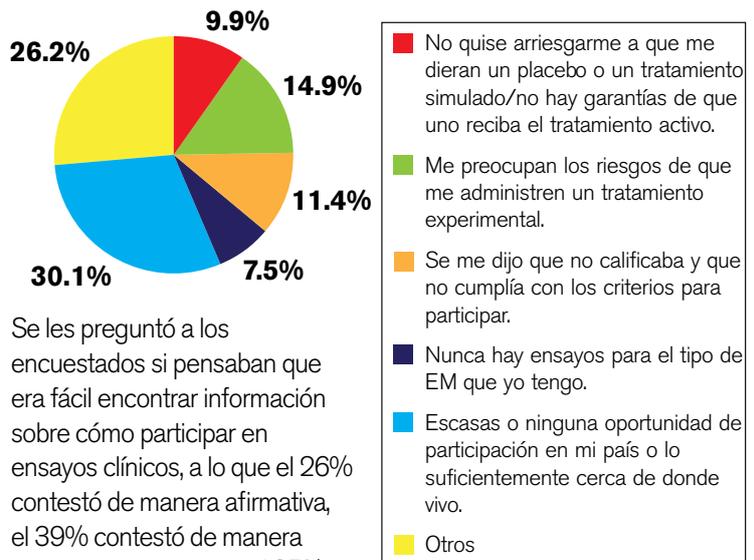
Cuando se les preguntó si sintieron que participar había ayudado en su EM, el 53% contestó que sí y el 47% dijo que no. A aquellos que contestaron afirmativamente se les preguntó cómo había ayudado. Algunos dijeron que el ensayo les había ayudado en sus síntomas o que había reducido la severidad de las recaídas. Otras respuestas interesantes incluyeron:

- “Me brindó más información sobre el curso de mi enfermedad y la manera de manejar el estrés”.
- “Me hizo reconocer y aceptar la importancia del ejercicio”.
- “Me hizo sentir que no estaba solo”.
- “Desarrollé una mejor comprensión del efecto de la EM en la percepción”.

El principal motivo para aquellos que no habían participado en un ensayo clínico o de rehabilitación fue “escasas o ninguna

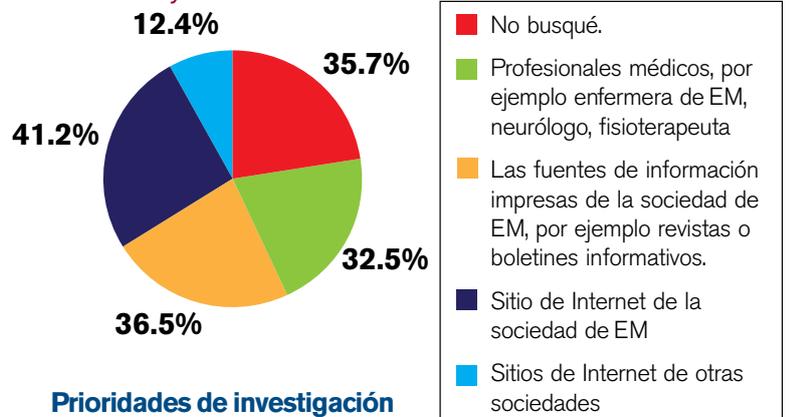
oportunidad de participar en mi país o lo suficientemente cerca de donde vivo” (30%). Otros motivos se indican en la gráfica 2.

Gráfica 2: Motivos por los que los encuestados no participaron en ensayos clínicos



Se les preguntó a los encuestados si pensaban que era fácil encontrar información sobre cómo participar en ensayos clínicos, a lo que el 26% contestó de manera afirmativa, el 39% contestó de manera negativa, mientras que el 35% no la había buscado. Cuando se les preguntó dónde habían buscado la información, el 41% indicó que en el sitio de Internet de su sociedad de EM, pero otras fuentes también fueron similarmente útiles (como se muestra en la gráfica 3 debajo).

Gráfica 3 – Dónde los participantes buscaron información sobre ensayos clínicos



Prioridades de investigación

Se les preguntó a los participantes que eligieran sus tres prioridades principales para la investigación de la EM. Los tres que obtuvieron mayor apoyo fueron: encontrar una cura (72%), nuevos tratamientos de fármacos o terapias (60%) y la investigación de las causas de la EM (58%).

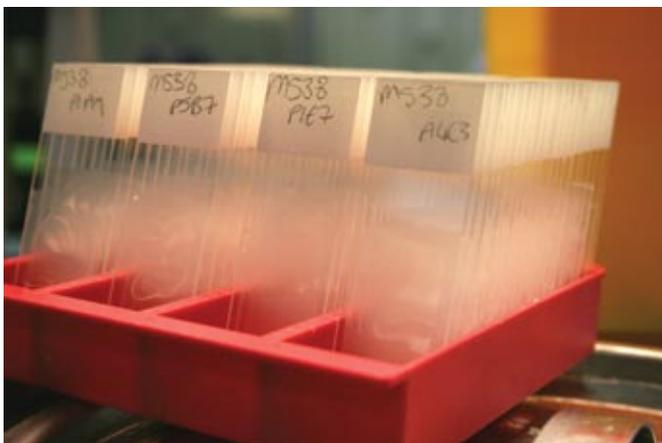
Bancos de cerebros para la ciencia

Djordje Gveric, PhD y Richard Reynolds,
PhD, Banco de Tejidos de la Sociedad de
EM, Centro de Neurociencias, Imperial
College London, Reino Unido

¿Por qué necesitamos bancos de cerebros?

El cerebro es el órgano más complejo del cuerpo y cada una de sus partes es vital para nuestro funcionamiento normal y nuestro bienestar. Aunque un cerebro vivo puede estudiarse mediante el uso de una variedad de técnicas de imágenes tales como la resonancia magnética (IRM), los científicos rara vez tienen la oportunidad de estudiar tejido cerebral real. Los procedimientos quirúrgicos y las biopsias de cerebro obtienen muestras muy pequeñas de tejido, que es primordialmente utilizado para diagnóstico.

Durante las últimas décadas hemos visto una necesidad cada vez mayor de acceder a una cantidad de áreas del cerebro específicas para poder desentrañar diferentes mecanismos de enfermedades en los trastornos neurológicos que afectan a las personas. Esto a su vez otorgó un ímpetu a la recolección sistemática y a la preservación de cerebros humanos post-mortem, y así nacieron los bancos de cerebros modernos. El uso de tejido de cerebros humanos post mortem contribuyó positivamente a ayudar a entender la patología de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, y para el desarrollo de nuevos tratamientos.



Los bancos de cerebros involucran la recolección sistemática y la preservación de cerebros humanos post mortem con fines de investigación.

En la EM, este enfoque ha llevado al desarrollo de algunos de los tratamientos más recientes como por ejemplo el natalizumab, y está ayudando a responder a preguntas tales como por qué aparecen lesiones de manera aleatoria o cuál es la relación entre la ubicación de las lesiones de la EM en el cerebro y el nivel de discapacidad experimentado por personas con EM.

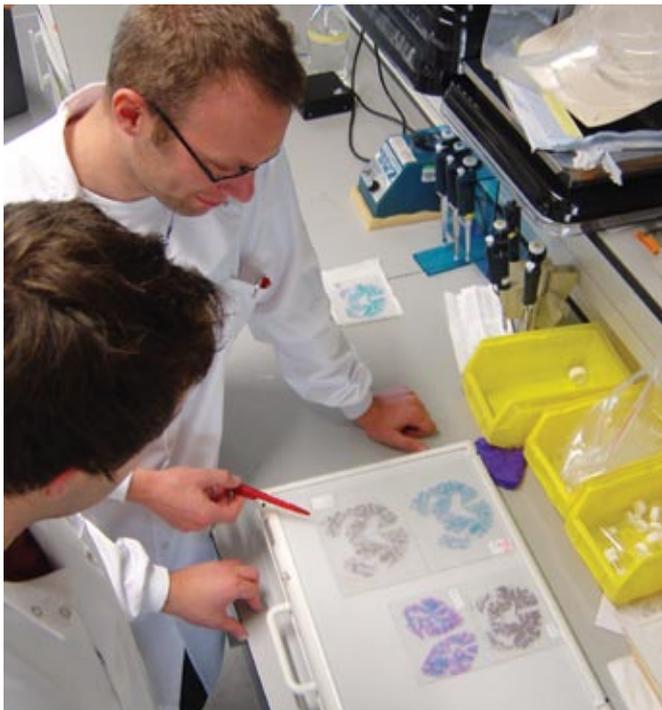
Recursos para la investigación

Con el correr de los años, los científicos han avanzado en los conocimientos sobre la EM utilizando diferentes enfoques experimentales, que van desde buscar células y proteínas aisladas a establecer modelos animales de EM. Cualquiera que fuera el modo en que generan sus conclusiones, en algún momento los científicos tienen que vincular lo que encuentran con el tejido humano para asegurarse que están en el rumbo correcto. Este enfoque, llamado validación e interpretación, representa el proceso más importante en la ciencia moderna y acelera la obtención de soluciones científicas desde el laboratorio al individuo.

Banco de tejidos de la Sociedad de EM

Este recurso de tejido cerebral y de médula espinal en todo el mundo es uno de los pocos bancos de cerebros que apoya específicamente los esfuerzos científicos para encontrar una cura o un tratamiento mejor para la EM. El banco de tejidos ha sido parte del Imperial College of London desde 1998. Un objetivo primordial del banco de tejidos es poner a disposición de los grupos de investigación que están estudiando los diferentes aspectos de la EM, tejido cerebral y de médula espinal.

En general, el banco de tejidos funciona como un cuerpo coordinador entre los donadores de tejido, la comunidad científica, los profesionales médicos y las organizaciones de beneficencia que apoyan la investigación de la EM. Todas las actividades del banco son reguladas por leyes y directrices éticas precisas, tales como la Ley de Tejido Humano (Human Tissue Act). Hasta el momento se han recolectado más de 500 cerebros y médulas espinales humanos, cada uno de los cuales ofrece aproximadamente 250 muestras. Un amplio porcentaje de estas muestras ya han sido utilizadas para abastecer a más de 200 estudios de investigación cuyo trabajo experimental ha cambiado la manera en que vemos la EM y ha abierto nuevas vías de tratamiento.



Donar tejido es vital para la investigación de la EM. La donación de tejido para la investigación es un legado perdurable y los bancos de tejidos solo existen gracias a la visión de futuro y la generosidad de personas que han acordado donar sus órganos. El Banco de Tejidos de la Sociedad de MS opera un proyecto de donantes en todo el Reino Unido y hasta el momento más de 5000 donadores potenciales, con y sin EM, se han sumado al proyecto. Todo el programa está basado en la comunidad, reflejando así estrechamente lo que está sucediendo en el mundo real y permitiendo al banco de tejidos recolectar un número suficiente de tipos de casos de EM.

Para poder recuperar y preservar el tejido en el menor tiempo posible después de la muerte de un donante, idealmente entre las 12 y 24 horas, el banco de tejidos está organizado de manera similar a las unidades de trasplante, con coordinadores del banco de guardia las 24 horas del día, los 365 días del año. La calidad del tejido recolectado se asegura mediante un examen neuropatológico profundo de los tejidos y un estudio de la historia clínica del individuo, seguido por la producción de un informe completo de cada caso. Tanto el informe como los datos clínicos recolectados están disponibles para los investigadores y acompañan cada muestra de tejido suministrada al proyecto de investigación.

La necesidad de tejido del cerebro está constantemente en aumento a medida que los científicos desarrollan nuevas técnicas y sugieren nuevas vías para encontrar

qué es lo que funciona mal con la EM. No se trata solo de que los científicos están utilizando mayores cantidades de tejido cerebral sino que también, con los nuevos avances en el campo de la genética, existe la necesidad de estudiar un gran número de muestras diferentes.

El cerebro es una estructura grande pero los cambios patológicos muchas veces están confinados a una parte muy específica del cerebro que puede ser pequeña en su tamaño. Además, cada cerebro que es recuperado de alguien con EM tiene un número limitado de lesiones que muestran diferencias en tamaño y distribución de un caso al siguiente. Éstos son solo algunos de los motivos por los que necesitamos un flujo constante de tejido para el banco.

La política de acceso abierto del banco de tejido asegura que no se le niegue acceso a tejido a ningún grupo de investigación. Los méritos éticos, legales y científicos de la solicitud de tejido se analizan en detalle por un cuerpo independiente compuesto por científicos de EM, neuropatólogos y personas con EM. Todas las solicitudes reciben trato igualitario independientemente de si provienen del entorno académico o la industria, o si son parte de un programa de investigación establecido o un pequeño estudio piloto.

Los bancos de cerebros son una parte importante de la infraestructura de la ciencia y se están estableciendo rápidamente en una disciplina científica que busca encontrar nuevas maneras de preservar el tejido del cerebro humano y desarrollar nuevos usos para sus recolecciones de tejido. Mantener recolecciones archivadas de tejido y datos permitirá a los científicos del futuro conducir estudios retrospectivos sobre la influencia del entorno, el estilo de vida o el número creciente de fármacos tanto en los aspectos clínicos como los patológicos de la EM. De manera más importante, los bancos de cerebros proporcionan aseguramiento de calidad a científicos y alentan el uso del tejido humano en la investigación sobre las causas y el tratamiento de trastornos cerebrales. Con tales esfuerzos comunes es posible que se pueda, finalmente, resolver el

Cualquier persona interesada en los bancos de cerebros y en su trabajo deberá contactar a su sociedad de EM nacional, a su neurólogo o a la enfermera de EM para saber si existe un banco de cerebros en su región o país.

Programas de investigación de MSIF

Grupo Internacional de Estudio de la EM Pediátrica (International Pediatric MS Study Group)

La MSIF alenta y facilita la cooperación y colaboración internacional en la investigación a través de una variedad de importantes programas internacionales.

Los niños con EM representan solamente del 2 al 5 por ciento de la población con EM. Debido a las cantidades pequeñas, hay una falta de estudios de investigación y los tratamientos no han sido probados sistemáticamente ni autorizados para niños. La MSIF juega un rol clave facilitando el trabajo del Grupo de Estudio Internacional de la Esclerosis Múltiple Pediátrica Internacional (IPMSSG www.ipmssg.org).

La IPMSSG ha identificado dos proyectos de investigación más representativos: el desarrollo de una base de datos clínica basada en un conjunto mínimo de datos definidos y un estudio multinacional sobre las exposiciones ambientales y la EM en niños. Este estudio será realizado durante dos años en diversos países con un seguimiento de 800 niños con un primer evento de desmielinización para examinar la relación entre los factores de riesgo ambientales (tales como la insuficiencia de vitamina D, las respuestas de anfitriones a infecciones microbianas y contaminantes) y el riesgo a desarrollar EM.

Con la aparición de varios nuevos fármacos para la EM en preparación y la falta de una población de casos pediátricos de EM suficientes para participar en todos los estudios, la planificación cuidadosa es crítica para asegurar la seguridad y eficacia de los estudios al tiempo que se evita la demora en la aprobación de nuevos fármacos que podrían beneficiar de gran manera a niños y adolescentes con EM. En septiembre de 2010, la MSIF facilitó una reunión para desarrollar una declaración de consenso global del IPMSSG en relación a los conocimientos actuales sobre los tratamientos para la EM pediátrica y las recomendaciones para futuros estudios y ensayos clínicos. Esta declaración informará y guiará a los clínicos, compañías farmacéuticas y agencias reguladoras tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU. (Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency).

Coordinación de la investigación

En el año 2009, la MSIF convocó a una Reunión de Coordinación de Investigaciones, reuniendo a los principales protagonistas de la comunidad médica y científica de la EM a nivel mundial para realizar una revisión del gasto mundial en investigaciones sobre la EM, establecer prioridades de investigaciones globales, y anticipar y prepararse para futuros desafíos, tendencias y oportunidades. El grupo identificó nueve áreas prioritarias para la investigación y se acordaron seis prioridades emergentes adicionales para el futuro.

Actuales:

- neuroprotección y reparación
- terapia de células madre
- genética
- inmunopatología de la EM
- factores ambientales
- registros de pacientes
- ensayos clínicos
- EM pediátrica
- alivio de síntomas, rehabilitación y cuidados paliativos

Para el futuro:

- factores ambientales (incluida la vitamina D)
- patología – gliosis (reparación), lesiones axonales/participación de la sustancia gris
- biomarcadores – IRM, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre
- nuevos tratamientos (incluida la terapia de células madre)
- estudios longitudinales de grupos en riesgo de desarrollar EM – búsqueda de factores de riesgo y disparadores ambientales
- progresión – factores de riesgo y mecanismos

Subvenciones y becas para la investigación

Las becas McDonald Fellowships (www.msif.org/mcdonald) de la MSIF posibilitan a investigadores jóvenes y talentosos de países emergentes a realizar proyectos de investigación de dos años en un centro de excelencia de EM. También ofrecemos las subvenciones Du Pré Grants (www.msif.org/dupre) para posibilitar a los investigadores visitas de plazos cortos a centros de investigación de EM establecidos.

Entrevista con Paola Zaratini, PhD

Directora de Investigación Científica, Sociedad Italiana de EM, Génova, Italia

¿Cuáles son las prioridades de investigación de la Sociedad Italiana de EM?



Tenemos que alcanzar dos objetivos: mañana, un mundo sin EM, y hoy, un mundo sin miedo a la EM. El éxito de alcanzar estos importantes objetivos está en manos de científicos de EM. Las personas con EM más avanzada y aquellos que enfrentan síntomas que tienen un

impacto en su calidad de vida buscan esperanza en las investigaciones científicas actuales para poder vivir sus vidas a su máximo potencial.

¿Cómo decide la Sociedad de EM asignar fondos a las distintas áreas?

En la actualidad, los fondos extramuros (financiamiento otorgado a investigadores que no participan directamente en la Sociedad de EM) se asignan mediante una llamada anual de propuestas. Las propuestas están sujetas a una estricta revisión de expertos seguida de una evaluación del Comité Científico de la Sociedad de EM. En los últimos tres años, el proceso de revisión de expertos resultó en el financiamiento de proyectos de investigación prioritaria en las áreas de genética, neuroinmunología e investigación de células madre. Aunque actualmente la cartera de investigación extramuros de la Sociedad de EM cubre las principales áreas de investigación, con nuestro plan estratégico 2011-2013 apuntamos a fortalecer nuestros esfuerzos para traducir la investigación básica en mejoras en la atención médica e integral mediante proyectos especiales y llamados a propuestas de temas específicos.

¿Cuáles son las diferentes fases de investigación en las que la Sociedad de EM invierte?

La Sociedad de EM promueve y financia la investigación de excelencia extramuros a través de sus llamadas de propuestas anuales. Aún más, para facilitar la traducción de la investigación fundamental en beneficios reales para las personas con EM, la Sociedad de EM realiza llamadas de proyectos especiales en las áreas de:

- investigación preclínica para evaluar nuevos candidatos de moléculas neuroprotectoras (por ejemplo, el "Fast

Forward Programme" o Programa de avance rápido).

- investigación traslativa para mejorar el diagnóstico de la enfermedad (por ejemplo, centros de investigación de IRM)
- investigación clínica para validar terapias modificadoras de la enfermedad y sintomáticas (por ejemplo, investigación en células madre, Centro Neurológico de Terapias Experimentales – programa CENTERS)
- investigación clínica para validar nuevas hipótesis terapéuticas emergentes.

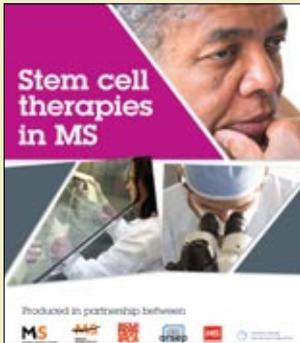
Además, la investigación sobre rehabilitación intramuros se lleva a cabo a través de nuestra Unidad de Investigación en Rehabilitación, un centro de excelencia en la rehabilitación de EM e investigación socio-sanitaria, que es parte de nuestro departamento de Servicios Sociales y Sanitarios.

En los últimos 20 años, la Sociedad de EM ha invertido 27 millones de euros en la investigación de la EM. En el año 2009 se han financiado 36 proyectos de investigación, ocho subvenciones para becas y cinco proyectos especiales.

¿Cuáles son los actuales puntos destacados en la investigación para la Sociedad de EM?

- Proyectos especiales de investigación de células madre en colaboración con otras organizaciones.
- Identificar nuevos tratamientos de manera relativamente rápida y rentable a través de ensayos clínicos sin fines de lucro o tratamientos aprobados para el uso en otras enfermedades.
- Estudiar la validez de la hipótesis de la insuficiencia venosa cefalorraquídea crónica en la EM mediante el financiamiento de ensayos clínicos controlados y con un estudio epidemiológico para evaluar su prevalencia en EM y otras enfermedades neurodegenerativas.
- Contribuir al Programa de avance rápido fundado por la Sociedad Nacional de EM de EE.UU. que busca acelerar el proceso de desarrollo de fármacos, salvando las distancias entre los descubrimientos prometedores y la experiencia y financiamiento comercial para lograr que avancen.

Revisiones



Terapias con células madre en la EM

Descargar gratuitamente de www.msif.org/stemcells

Este manual ha sido producido gracias a la colaboración internacional de expertos en células madre, personas con EM y organizaciones de EM.

La ciencia de las células madre es muy prometedora para la EM y continuamente somos objeto de crítica por parte de informes de medios de comunicación y reclamos científicos, además de vernos enfrentados a argumentos éticos cargados de emotividad. Aunque se están llevando a cabo buenas investigaciones, todavía existe una gran mitología en torno a los tratamientos, de modo que es importante ofrecer a las personas con EM información clara y específica para mejorar el nivel de comprensión sobre esta ciencia. El turismo de células madre se está convirtiendo en un tema polémico en todo el mundo, de modo que esta publicación es muy oportuna.

Las terapias de células madre para la EM proporciona esta información básica y ofrece un sentido claro de cuál es el lugar que ocupa la ciencia actualmente para cada tipo de tratamiento. Presenta una evaluación realista de los distintos tratamientos y vías de investigación y no promueve el tratamiento de células madre como una cura para esta enfermedad debilitante.

Al explicar los distintos tipos de células madre, desde las células madre embrionarias hasta células madre pluripotentes inducidas artificialmente, el manual coloca a la ciencia en su contexto y permitirá a los lectores a dar sentido al debate de las células madre.

Como una persona que vive con EM con mucho interés en la ciencia de las células madre, encontré que este manual ayuda a que una ciencia compleja sea fácil de entender. La sección de preguntas y respuestas es particularmente útil.

Los debates en torno a las células madre son apasionadamente controvertidos y a veces se basan en información incorrecta, pero debemos alentar a que se financien y completen investigaciones en todo el mundo.

Una mejor información es un ingrediente esencial para el progreso y este manual, con su colaboración de perspectivas científicas y de consumidores, ofrece una excelente contribución.

Revisado por Robert Pask, Australia

Vea www.clinicaltrials.gov

La investigación científica es especialmente importante para una enfermedad como la EM ya que su causa es desconocida y no existe cura. Si usted es una persona con EM, usted querrá que los investigadores encuentren una cura. Una manera de apoyar esta investigación es participar en ensayos clínicos. Usted puede esperar hasta que el hospital en que se atiende lo invite a participar en un ensayo de este tipo o puede buscar uno por su cuenta. El sitio de Internet www.clinicaltrials.gov contiene una base de datos con los detalles de muchos ensayos clínicos en todo el mundo y señala cuando necesitan participantes. Le proporciona a los pacientes, sus familias, los profesionales de atención médica y a los miembros del público un acceso sencillo a información sobre ensayos clínicos para una amplia gama de enfermedades y trastornos.

El sitio se origina en EE.UU. pero también cuenta con muchos ensayos en otras partes del mundo. Actualmente cuenta con 96.000 ensayos clínicos en la base de datos.

Para cada estudio clínico, el sitio proporciona un resumen del objetivo de estudio, la situación de reclutamiento, los criterios para la participación, la ubicación del ensayo e información de contacto específica. Otra información adicional útil que puede ayudar a alguien a decidir si considerar su participación incluye el diseño del estudio de investigación, la fase del ensayo, la enfermedad o trastorno y el fármaco o la terapia en estudio.

El sitio es fácil de entender y de navegar, y brinda mucha información sobre los ensayos. Incluso se ofrece información de antecedentes sobre qué son los ensayos clínicos y las diferentes fases de investigación. Como una persona con EM, usted podría llamarse a sí mismo doctor después de visitar este sitio!

El sitio prioriza la información y no el diseño o los efectos visuales; por ejemplo, no tiene imágenes. Es un sitio de Internet que no pretende ser algo que no es. Es una base de datos de ensayos clínicos. No es muy sexy, pero es informativa.

Revisión realizada por Reni De Boer, Holanda

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
London
SE1 0LX
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911
Fax: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

MSIF is a charity and company limited
by guarantee, registered in England
and Wales. Company No: 5088553.
Registered Charity No: 1105321.

Suscripciones

La Federación Internacional de Esclerosis Múltiple publica **MS in focus** dos veces al año. Con un comité internacional multicultural, lenguaje accesible y suscripción gratuita, **MS in focus** está disponible a todos aquellos afectados por la EM en todo el mundo. Visite www.msif.org/subscribe para inscribirse.

Las ediciones anteriores están disponibles en forma impresa o para descargar de nuestro sitio de Internet:

- Edición 1 Cómo combatir la fatiga
- Edición 2 Cómo combatir los problemas de vejiga
- Edición 3 Edición dedicada a la familia
- Edición 4 Aspectos emocionales y cognitivos
- Edición 5 Vida saludable
- Edición 6 Intimidad y sexualidad
- Edición 7 Rehabilitación
- Edición 8 Aspectos genéticos y hereditarios de la EM
- Edición 9 EM y sus cuidados
- Edición 10 Dolor y EM
- Edición 11 Células madre y la remielinización en la EM
- Edición 12 La espasticidad en la EM
- Edición 13 Temblores y ataxia en la EM
- Edición 14 Cursos de la enfermedad en la EM
- Edición 15 Terapias complementarias y alternativas para EM
- Edición 16 El empleo y la EM

Agradecimientos

La MSIF quiere agradecer a Merck Serono por su generosa e irrestricta subvención que hace posible la producción de **MS in focus**.

Ayúdenos a continuar la lucha contra la EM.

Haga su donación hoy mismo en <https://www.msif.org/msif17donate>

