



REVISIÓN

Inmunosenescencia: el rol de la edad en la esclerosis múltiple



A. Ostolaza Ibáñez*, J. Corroza Laviñeta y T. Ayuso Blanco

Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra- IdiSNA (Navarra Institute for Health Research), Navarra, España

Recibido el 21 de abril de 2020; aceptado el 11 de mayo de 2020

Accesible en línea el 19 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Envejecimiento;
Esclerosis múltiple;
Esclerosis múltiple de
comienzo tardío;
Inmunosenescencia

Resumen

Introducción: Junto con el envejecimiento de la población general, la prevalencia de ancianos con esclerosis múltiple (EM) se encuentra en aumento. El sistema inmunológico sufre profundos cambios a lo largo de la vida, por lo que parece imprescindible conocer qué diferencias presentan respecto a pacientes más jóvenes.

Desarrollo: La inmunosenescencia, definida como la alteración del sistema inmunológico en relación con el envejecimiento natural, juega un papel esencial en la tolerancia, efectos adversos y respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad. Entre las principales características de este fenómeno, la involución que sufre el timo es la más destacable. Este hecho genera una reducción en la producción de células T vírgenes. Además, se observa una ratio de linfocitos CD4 + /CD8 + invertido, alteraciones severas en el funcionamiento de las células NK o una disminución en la capacidad de reparación tisular cerebral.

Conclusiones: El número de personas de edad avanzada con EM se encuentra en aumento en coincidencia con el envejecimiento de la población general y gracias al avance en los tratamientos modificadores de la enfermedad, así como a la mejora en la asistencia sociosanitaria de estos pacientes.

El envejecimiento del sistema inmunitario conlleva un mayor riesgo de infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes en los ancianos. En la EM, además, tiene lugar una aceleración en la neurodegeneración por la pérdida de capacidad de remielinización del sistema nervioso. Conocer los cambios que tienen lugar en el sistema inmunológico de la población de edad avanzada es esencial para mejorar la atención de este grupo de pacientes cada vez más prevalente.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aiaostolaza@gmail.com (A. Ostolaza Ibáñez).

KEYWORDS

Ageing;
Multiple sclerosis;
Late-onset multiple
sclerosis;
Immunosenescence

Immunosenescence: the role of age in multiple sclerosis**Abstract**

Introduction: The number of elderly people with multiple sclerosis (MS) has increased in line with population ageing. As the immune system presents profound changes over an individual's lifetime, it is important to understand the differences between these patients and younger patients.

Development: Immunosenescence, defined as age-related alterations naturally occurring in the immune system, particularly influences tolerance, response, and adverse effects of disease-modifying treatments for MS. Thymic involution is the most noteworthy characteristic of this phenomenon. This process leads to a reduction in the number of virgin T cells. Other effects include an inverted CD4 + /CD8 + cell ratio, severe alterations in NK cell functioning, and reduced tissue repair capacity in the brain.

Conclusions: The number of older people with MS is increasing due to population ageing, advances in disease-modifying treatments, and improved health and social care of these patients.

Ageing of the immune system increases the risk of infections, tumours, and autoimmune diseases in elderly individuals. Furthermore, neurodegeneration is accelerated in patients with MS due to the nervous system's loss of remyelination capacity. Understanding of the changes affecting the immune system in the elderly population is essential to improving the care provided to this ever-growing patient group.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de etiología indeterminada. Afecta predominantemente a adultos jóvenes, siendo más frecuente en mujeres¹. Aproximadamente el 80% de los pacientes presenta un curso remitente-recurrente al inicio de la enfermedad. Sin embargo, en caso de no iniciarse un tratamiento modificador de la enfermedad, se estima que la mitad de los pacientes habrá evolucionado a una fase secundaria progresiva 10 años después del inicio de los síntomas².

Gracias a los avances que se están realizando en el tratamiento de esta enfermedad y de las comorbilidades asociadas a la edad, la esperanza de vida de los pacientes con EM ha aumentado y se considera que prácticamente ha igualado a la de la población general^{2,3}. Esto hace que el número de pacientes añosos con EM haya aumentado considerablemente.

Por otro lado, el inicio de los síntomas por encima de los 50 años es poco habitual y se denomina esclerosis múltiple de comienzo tardío (EMCT)^{4–7}. La prevalencia varía entre el 4% y el 9,4%, según la cohorte analizada^{4,6,8}. Esta entidad difiere en varios aspectos respecto a la EM juvenil. Se han estudiado las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes de forma retrospectiva, observándose cómo constituyen un subgrupo especial. La mayoría de los estudios coinciden en que, en la EMCT, el curso de la enfermedad es más frecuentemente progresivo desde el inicio y los síntomas motores predominan sobre los visuales o sensitivos. Además, existe un retraso significativo en su diagnóstico, probablemente debido a la edad avanzada, la comorbilidad vascular y el predominio de formas progresivas^{4,9}.

Junto con el envejecimiento, el sistema inmune sufre cambios significativos desde el punto de vista cuantitativo y funcional. El declive inmunológico asociado a la vejez es llamado inmunosenescencia. Este fenómeno se vuelve particularmente relevante en personas que padezcan enfermedades autoinmunes o que estén bajo tratamientos inmunomoduladores.

En esta revisión analizaremos los principales cambios que tienen lugar en el sistema inmune asociados al envejecimiento natural, a la vez que se revisarán las características demográficas, clínicas e inmunopatológicas asociadas a pacientes añosos con EM, tratando de exponer los retos a los que debemos hacer frente en este grupo de pacientes.

Epidemiología**Incidencia y prevalencia**

Según varios estudios epidemiológicos realizados en diferentes países, la incidencia y la prevalencia de la EM está viéndose incrementada en las últimas décadas. Este aumento parece ser más significativo en mujeres y en pacientes por encima de 50 años.

En España se han realizado varios estudios para evaluar la prevalencia e incidencia de la EM, principalmente a partir de la década de 1980. En un estudio llevado a cabo en Alcoi (Alicante) entre 1986 y 1997, se calculaba una incidencia de 2,8 casos por 100.000 habitantes/año¹⁰. Por otro lado, en un estudio epidemiológico reciente realizado en Ferrol (Galicia), se ha observado que la incidencia prácticamente se ha duplicado (5,5 casos por 100.000 habitantes/año entre

los años 2001 y 2015)¹¹. Al analizar datos de prevalencia, en este último estudio se establece un valor de 109,75 casos por 100.000 habitantes (año 2015). Este dato contrasta con los primeros registros de prevalencia realizados en nuestro país en los años 90, en los que los valores de prevalencia se situaban en torno a 30-65 casos por 100.000 habitantes¹²⁻¹⁵.

En edades avanzadas se observa un aumento en la incidencia de la enfermedad. Un estudio realizado en Dinamarca ha demostrado que la incidencia de EM en mujeres mayores de 50 años se ha incrementado de 1,73 casos por 100.000 habitantes/año entre 1950-1959, a 7,47 casos por 100.000 habitantes/año entre 2000-2009¹⁶.

Mortalidad

En las últimas décadas se está produciendo un cambio significativo en el pronóstico de la EM. Los pacientes con EM presentaban un índice de mortalidad más elevado que la población general. Parece que este incremento se produce a partir de la segunda década desde el diagnóstico¹⁷. La mayoría de los estudios de supervivencia concluyen que la propia enfermedad y sus complicaciones son la causa de muerte en un 50% de los pacientes aproximadamente¹⁸⁻²⁰. El resto de las muertes se han atribuido a suicidio, cáncer, enfermedades cardiovasculares y respiratorias²¹.

La evidencia científica actual sugiere que la esperanza de vida se ha visto incrementada sustancialmente en estos pacientes, considerándose similar a la del resto de la población. A pesar de ello, hay trabajos que sugieren que todavía no igualaría a la de la población general^{17,22}.

Por otra parte, un estudio reciente de una cohorte noruega de 1.388 pacientes diagnosticados entre 1953 y 2012, mostró que la supervivencia media desde el diagnóstico fue de 41 años, más del doble de lo que reportaban los estudios epidemiológicos realizados antes de los años 60¹⁷.

Por tanto, el número de personas de edad avanzada con EM se encuentra en aumento en coincidencia con el envejecimiento de la población general y probablemente gracias al avance en los tratamientos modificadores de la enfermedad, así como a la mejora en la asistencia sociosanitaria de estos pacientes. Por otra parte, al analizar los datos de prevalencia e incidencia, hay que tener en cuenta la aportación de los avances en las técnicas diagnósticas y los cambios en los criterios diagnósticos.

Puntos destacados

- *La prevalencia e incidencia de la enfermedad ha aumentado en las últimas décadas, especialmente entre mujeres y personas mayores de 50 años.*
- *La esperanza de vida se considera similar a la de la población general, probablemente gracias a la mejora en la asistencia sanitaria y al inicio de los tratamientos modificadores de la enfermedad.*
- *Se ha documentado que hasta en el 50% de los pacientes la causa de la muerte es la propia enfermedad o sus complicaciones.*

Inmunosenescencia

La inmunosenescencia se define como la alteración que tiene lugar en el sistema inmune, asociado al envejecimiento natural de los humanos y que contribuye a un aumento en la morbilidad y mortalidad de las personas mayores²³. Este declive inmunitario tiene un impacto significativo en diversos procesos inflamatorios, en la resistencia a infecciones, en el riesgo de enfermedades autoinmunes y en la aparición de procesos cancerígenos, así como respuesta a vacunas. Entre las características principales que engloba la inmunosenescencia, la más importante es la involución que sufre el timo; lo que produce una disminución progresiva en la producción de células T vírgenes. También podemos observar un cociente de linfocitos CD4 + /CD8 + invertido, alteraciones severas en el funcionamiento de las células NK o una disminución en la capacidad de reparación tisular cerebral^{24,25}. A continuación, vamos a repasar los cambios más significativos que ocurren en el sistema inmune asociados al envejecimiento.

Efectos sobre el timo

El timo es un órgano linfóide primario, en el que las células T maduran y donde ocurren procesos de selección tanto positiva como negativa, siendo la principal fuente de células T circulantes. Se localiza en la parte superior y anterior del tórax, justo detrás del esternón y delante de los vasos sanguíneos principales del organismo. Aunque este órgano aumenta de tamaño hasta la pubertad, después de que esta sufre una involución progresiva, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional²⁶. El tejido parenquimal es reemplazado por grasa, aunque las subpoblaciones linfocitarias se mantienen cualitativamente durante toda la vida²⁷. Junto con el envejecimiento natural y la atrofia progresiva del timo, la aportación de células T al torrente sanguíneo se ve comprometida de forma significativa. Aunque la producción de las nuevas células T procedentes del timo disminuye con el envejecimiento, la proporción de células T CD4 + vírgenes en la periferia no se reduce en consecuencia, y el conjunto total de células T CD4 + permanece estable durante algún tiempo. A los 25 años, el 25% de las células T surgen del timo, mientras que a los 55 años este número se reduce al 5%^{28,29}.

El timo recibe precursores hematopoyéticos desde la médula ósea y se considera que, con el paso de los años, la linfopoyesis se ve reducida. Un estudio llevado a cabo con ratones demostró que, si a un ratón joven se le realiza un trasplante de médula ósea proveniente de otro más añoso, este no generará timocitos de forma eficiente³⁰. Esta alteración en la linfopoyesis podría afectar la viabilidad o la función de las células estromales tímicas y así comprometer el potencial de soporte del microambiente en el timo, que a su vez impediría una correcta diferenciación y maduración de las células T.

Efectos de la edad sobre el timo. Puntos destacados.

- *Desde la pubertad se inicia una involución funcional y anatómica del timo con reemplazo de tejido parenquimal por grasa.*

Tabla 1 Efectos de la edad sobre las células T

Efectos sobre las células T CD8+
Disminución de la subpoblación de células T CD8+ vírgenes (11% en ancianos vs. 47% en jóvenes)
Reducción en la diversidad del repertorio de células T
Pérdida de la expresión de la molécula coestimuladora CD28
Resistencia a la apoptosis, erosión de telómeros y senescencia replicativa
Impacto negativo en la supervivencia, peor respuesta a la vacunación y aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF α)
Efectos sobre las células T CD4+
Disminución de la subpoblación de células T CD4+ vírgenes
Capacidad de producción de IL-2 disminuida
Menor activación de linfocitos B: escasa expansión y diferenciación de linfocitos B tras estimulación antigénica, menor producción de IgG
Cambios en los linfocitos T CD4+ CD25+ (reguladores):
Acumulación de células T reguladoras durante el envejecimiento
Deterioro en la respuesta inmunitaria (reactivación de infecciones crónicas)

- La atrofia tímica conduce a una producción muy reducida de células T CD4+ vírgenes y un aumento relativo en la fracción de células T reguladoras.
- La reducción en la linfopoyesis podría afectar a la función de las células estromales tímicas, impidiendo una correcta diferenciación y maduración de las células T.

Efectos sobre las células T

Las células T maduras que salen del timo viajan a los órganos linfoides secundarios. La involución del timo provoca una reducción en la fracción de células T vírgenes, aumentando a su vez la de células T de memoria. En consecuencia, hay menos células T vírgenes en la periferia para responder a los antígenos recién encontrados, y más células T reguladoras para inhibir las funciones de las células T, lo que probablemente conduzca a una respuesta inmune disminuida y ralentizada en los ancianos^{31,32}.

El envejecimiento afecta tanto las subpoblaciones linfocitarias CD4+ como las CD8+, aunque los cambios más significativos ocurren en las células CD8+ (tabla 1). Existe una disminución de la subpoblación de células T CD8+ vírgenes (11% en ancianos vs. 47% en jóvenes) y una reducción en la diversidad del repertorio de células T²³.

La alteración fenotípica más importante que tiene lugar en las células T senescentes es la pérdida de la expresión de la molécula coestimuladora CD28. Este fenómeno además se incrementa progresivamente con el paso de los años. Numerosos estudios han demostrado que los ancianos presentan una expansión de células T CD8+ CD28- asociadas con la infección crónica por citomegalovirus³³. La evidencia científica actual sugiere que estas células poseen características de resistencia a la apoptosis, erosión de telómeros y senescencia replicativa. Cabe destacar que, su expansión y acumulación en personas mayores se ha relacionado con un

impacto negativo en la supervivencia, una peor respuesta a la vacunación, una pérdida en la masa ósea y un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF α ^{34,35}.

Hay estudios que sugieren que la subpoblación de células T CD4+ también sufre cambios importantes durante el envejecimiento. Estas células poseen una función primordial en la activación de células B, en el desarrollo de los centros germinales y en el cambio de isotipo de anticuerpos; imprescindible para la formación de células B de memoria³⁶. Las células T CD4+ senescentes presentan una capacidad reducida para producir IL-2 tras la estimulación antigénica y para realizar una correcta activación de las células B. Esto provoca una capacidad disminuida en la expansión y diferenciación de células B, así como en la producción de anticuerpos IgG^{32,37}. En consecuencia, la inmunidad humoral se ve afectada de forma negativa.

Por otro lado, el conjunto de células T reguladoras sufre un incremento en la vejez. Entre las células T reguladoras, un subconjunto de células T CD4+ generalmente caracterizado por una alta expresión de la molécula CD25, controlan la intensidad de las respuestas inmunes. Estas células desempeñan un papel importante en el control de las respuestas inmunitarias: ayudan a prevenir la autoinmunidad al atenuar las respuestas de las células T y promover la tolerancia inmune. El aumento en la proporción de estas células se ha relacionado con un deterioro en la respuesta inmunitaria³². Como ejemplo, se ha demostrado que los ratones de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de células T Foxp3+ CD4+ que se correlacionan con la reactivación espontánea de una infección crónica con *Leishmania major*. Esto sugiere que la acumulación de células T reguladoras en ancianos podría desempeñar un papel importante en la reactivación frecuente de infecciones crónicas que ocurren en los ancianos^{38,39}.

En conclusión, el conjunto de alteraciones que tiene lugar en la subpoblación de células T produce una menor capacidad de respuesta a nuevos antígenos y una respuesta retrasada y disminuida en ancianos.

Efectos sobre las células B

Múltiples estudios han demostrado que las personas de edad avanzada poseen una capacidad reducida para producir anticuerpos y respuestas adecuadas a nuevos antígenos y vacunas^{40,41}.

Tal y como hemos explicado con anterioridad, la respuesta de las células B a nuevos antígenos se ve afectada por los cambios que se producen en las células T CD4+, pero no es esta la única razón por la que las células B pierden capacidad para generar una respuesta inmune adecuada en los ancianos (tabla 2).

En los adultos, las células B se desarrollan principalmente en la médula ósea, a partir de células madre hematopoyéticas. Con el envejecimiento, la producción de células B inmaduras en dicho compartimento se ve reducida. Se ha objetivado además que, en personas de edad avanzada, la diferenciación linfocítica disminuye a favor de la diferenciación mieloide⁴².

A pesar de esta alteración en la linfopoyesis, no existen cambios significativos en el número de células B presentes en

Tabla 2 Efectos de la edad sobre las células B y NK

Efectos sobre las células B
Reducción en la producción de linfocitos B y diferenciación linfocítica disminuida (a favor de líneas mieloides)
Menor producción de anticuerpos y respuestas inadecuadas a nuevos antígenos y vacunas
Subpoblación de linfocitos B de memoria aumentada y menor diversidad de linfocitos B/repertorio de anticuerpos
Efectos sobre las células NK
Menor actividad citotóxica y producción de citocinas reducida
Producción celular disminuida: redistribución de subpoblaciones con aumento en la proporción de CD56 ^{bright} reguladoras
Promueve la inflamación por activación de células dendríticas y monocitos

la periferia⁴³. Sin embargo, tal y como sucede en las células T, la composición de las subpoblaciones de células B cambia con la vejez, objetivándose una mayor proporción de células B de memoria y una dramática reducción en la diversidad de células B y repertorio de anticuerpos.

Efectos sobre las células NK

Las células NK forman parte de la inmunidad innata, siendo responsables de procesos como la vigilancia tumoral, la defensa contra patógenos intracelulares y la regulación del sistema inmune mediante la producción de citocinas²³. Son células que se desarrollan en la médula ósea, tienen una función citotóxica y secretora de citocinas como el TNF α , INF γ o IL-5. Se caracterizan por la expresión de las moléculas CD56 y/o CD16⁴⁴. Representan el 10-15% de toda la población linfocitaria y se clasifican en dos subpoblaciones: las células NK CD56^{bright} reguladoras y CD56^{dim} citotóxicas. El envejecimiento provoca alteraciones tanto fenotípicas como funcionales en el compartimento de células NK: se reduce la actividad citotóxica, así como la producción y respuesta a citocinas; existe una menor proliferación celular, aún preservándose el número total de células NK. Esto se debe a que tiene lugar una redistribución de las subpoblaciones NK, aumentando la proporción de células CD56^{dim} a expensas de una reducción en las células CD56^{bright}⁴⁵. Esto puede provocar una alteración en otras células del sistema inmune innato o adaptativo, ya que las células CD56^{bright} desempeñan un papel fundamental en la activación de las células dendríticas e interactúan con monocitos promoviendo la inflamación⁴⁶. Algunos estudios sugieren que las células CD56^{bright} presentan un efecto beneficioso en pacientes con EM bajo tratamiento inmunomodulador⁴⁷. Un ensayo clínico con daclizumab puso de manifiesto que, la expansión de las células CD56^{bright} que se produce en pacientes tratados con dicho fármaco se correlaciona con un menor número de lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal⁴⁸.

Como hemos podido observar, la inmunosenescencia juega un papel fundamental no sólo en las enfermedades inflamatorias que se producen en ancianos, sino también

en el riesgo aumentado que presentan ante infecciones, tumores, enfermedades cardiovasculares y tolerancia a fármacos inmunomoduladores. El sistema inmunológico sufre profundos cambios a lo largo de la vida, por lo que parece imprescindible conocer qué diferencias presentan respecto a pacientes más jóvenes. Esto será necesario para poder monitorizar de forma adecuada a estos pacientes y elegir el mejor tratamiento modificador de la enfermedad.

Remielinización

La EM no sólo es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico y radiológico, sino también respecto a sus lesiones patológicas. Las lesiones de la EM se caracterizan por la desmielinización, daño y pérdida axonal y gliosis reactiva. En las biopsias de tejido neuronal se han identificado cuatro patrones de lesiones en función de los hallazgos inmunohistoquímicos. Los patrones I y II se corresponden a lesiones inmunomediadas por macrófagos activados por células T, o por anticuerpos/complemento. Este último patrón parece ser el más frecuente, considerándose el 50% del total. Los patrones III y IV sin embargo, se caracterizan por ser oligodendroglíopatías no inmunomediadas⁴⁹. Además de una gran variabilidad interindividual, parece que existe también una ligera variabilidad intraindividual en el curso de la enfermedad.

La remielinización de las lesiones en la EM es otro proceso importante que tiene lugar en diferentes grados a lo largo del tiempo. La evidencia científica sugiere que la capacidad de remielinización del cerebro es alta al inicio de la enfermedad, pero que esta disminuye de forma sustancial con la edad⁵⁰. En un estudio llevado a cabo analizando las biopsias de lesiones cerebrales de pacientes con EM inicial y de larga evolución, pudo objetivarse cómo la remielinización era significativamente más intensa en el primer grupo⁵¹. En otro trabajo que examinó el tejido neuronal de 51 pacientes fallecidos, se observó que la muerte a una edad avanzada y una larga duración de la enfermedad se asociaban a una mayor remielinización de las lesiones⁵².

Para que la reparación de los axones dañados ocurra, el papel de las células precursoras de oligodendrocitos (OPC) es fundamental. El envejecimiento se asocia con una serie de alteraciones en la remielinización, incluida la disminución del reclutamiento y diferenciación de las OPC^{53,54}. Entre otros, parece que la edad avanzada provoca una modulación epigenética deficiente en la diferenciación de los oligodendrocitos, lo que deteriora el proceso de remielinización⁵⁵.

Conclusiones

Junto con el aumento de la esperanza de vida global, la prevalencia de pacientes añosos con EM se incrementa. Este hecho constituye un gran reto, ya que estos sujetos presentan comorbilidades asociadas que pueden provocar retrasos en el proceso diagnóstico y en las decisiones terapéuticas.

Los profundos cambios que ocurren en el sistema inmune innato y adaptativo durante el envejecimiento pueden ser responsables de que la incidencia de formas primarias sea más alta en mayores de 50 años. Asimismo, este fenómeno parece que aumenta el riesgo de sufrir infecciones, tumores

y enfermedades cardiovasculares. De igual manera, podría relacionarse con la intolerancia o pérdida de eficacia a diversos fármacos inmunomoduladores. Por otra parte, la capacidad reducida de remielinización que acontece a partir de la cuarta década de vida, contribuye al proceso degenerativo que presenta el tejido cerebral en los ancianos con EM.

En los últimos años se han realizado importantes progresos en el conocimiento del papel que juega el sistema inmune en la EM. Gracias a esto, se ha ampliado el abanico de tratamientos modificadores de la enfermedad en las formas remitentes-recurrentes, y aunque en los próximos años se prevé que nuevos tratamientos salgan a la luz, este avance ha tenido un escaso efecto en el tratamiento de las formas progresivas de la enfermedad.

Es destacable que todos los estudios pivote han excluido a pacientes de edad avanzada, por lo que los datos de eficacia y seguridad en este grupo son inexistentes. La información sobre el impacto de los fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes ancianos es crucial, dado que este subgrupo está siendo tratado siguiendo las guías terapéuticas actuales en las que no se encuentran representados. Dada la creciente prevalencia de pacientes ancianos con EM, existe una urgencia real de llevar a cabo más estudios con amplias cohortes de estos pacientes y desarrollar nuevas guías de tratamiento que incluyan a esta población.

Además, teniendo en cuenta que los tratamientos modificadores de enfermedad se asocian a un mayor riesgo de infecciones, reacciones autoinmunes y probablemente cáncer, la inmunosenescencia puede tener un efecto sumatorio, por lo que es preciso considerar este proceso al iniciar y mantener estos fármacos en el paciente de edad avanzada. Por tanto, la decisión de discontinuar el tratamiento en estos sujetos debería tener en cuenta factores como la edad, la ausencia de actividad clínico-radiológica en los años previos y el fármaco que está siendo administrado. Actualmente se encuentra en marcha un ensayo clínico aleatorizado (DISCOMS) que valorará el riesgo de recurrencias clínicas o radiológicas en pacientes mayores de 55 años tras la suspensión del tratamiento⁵⁶. Esto aportará más datos que ayudarán a decidir la actitud terapéutica en un subgrupo de pacientes frecuentemente infrarrepresentado por las empresas farmacéuticas, pero especialmente importante en el día a día de neurólogos dedicados a tratar pacientes con EM.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Teresa Ayuso Blanco, puesto que la realización de este trabajo es fruto de sus orientaciones y sugerencias.

Bibliografía

1. Steinman L. Multiple sclerosis: A coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996;85:299–302.
2. Awad A, Sütve O. Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs and Aging*. 2010;27:283–94.
3. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:329–42.
4. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:168–71.
5. Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255:697–702.
6. Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, Costa E, López A, Prieto JM, et al. Esclerosis múltiple de comienzo tardío. *Neurología*. 2011;26:291–6.
7. Campos Lotti CB, Oliveira Bulle AS, Bichuetti DB, Castro de I, Lobato Oliveira EM. Late onset multiple sclerosis: concerns in aging patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75:451–6.
8. Noseworthy J, Paty D, Wonnacott T, Feasby T, Ebers G. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology*. 1983;33:1537–44.
9. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: Clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2004;25:350–5.
10. Mallada-Frechín J, Matías-Guía J, Martín R, López-Arlandis JM, Camacho-Cuartero JM, Beltrán I, et al. Multiple sclerosis incidence in the Alcoi Health district. 12-year-long study (1986–1997). *Rev Neurol*. 1986–1997;30:1128–31.
11. Ángel Llana González M. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Ferrol. Tesis doctoral UDC. España: Univesidade Da Coruña; 2016.
12. Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand*. 1980;62:65–80.
13. Modrego Pardo PJ, Pina Latorre MA, López A, Errea JM. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel. *Spain J Neurol*. 1997;244:182–5.
14. Fernández O, Luque G, Román CS, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Vélez–Málaga, southern Spain. *Neurology*. 1994;44:425–9.
15. Uria DF, Abad P, Calatayud MT, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, et al. Multiple sclerosis in Gijon health district Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 2009;96:375–9.
16. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90:e1954–63.
17. Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, Bø L, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: A 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:621–5.
18. Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2009;15:1263–70.
19. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers G, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991;41:1193–6.

20. Leray E, Morrissey SP, Yaouanq J, Coustans M, Le Page E, Chaperon J, et al. Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Mult Scler*. 2007;13:865–74.
21. Scafari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GE. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81:184–92.
22. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu S, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: Findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:61–6.
23. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:61.
24. Pera A, Campos C, López N, Hassouné F, Alonso C, Tarazona R, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82:50–5.
25. Fukushima Y, Minato N, Hattori M. The impact of senescence-associated T cells on immunosenescence and age-related disorders. *Inflamm Regen*. 2018;38:24.
26. Appay V, Sauce D, Prelog M. The role of the thymus in immunosenescence: Lessons from the study of thymectomized individuals. *Aging (Albany, NY)*. 2010;2:78–81.
27. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014;30:332–45.
28. den Braber I, Mugwagwa T, Vrisekoop N, Westera L, Mögling R, Bregje de Boer A, et al. Maintenance of Peripheral Naive T Cells Is Sustained by Thymus Output in Mice but Not Humans. *Immunity*. 2012;36:288–97.
29. Murray JM, Kaufmann GR, Hodgkin PD, Lewin SR, Kelleher AD, Davenport MP, et al. Naive T cells are maintained by thymic output in early ages but by proliferation without phenotypic change after age twenty. *Immunol Cell Biol*. 2003;81:487–95.
30. Tyan ML. Age-related decrease in mouse T cell progenitors. *J Immunol*. 1977;118:846–51.
31. Lerner A, Yamada T, Miller RA. Pgp-1hi T lymphocytes accumulate with age in mice and respond poorly to concanavalin A. *Eur J Immunol*. 1989;19:977–82.
32. Lefebvre JS, Haynes L. Aging of the CD4 t cell compartment. *Open Longev Sci*. 2012;6:83–91.
33. Effros RB, Boucher N, Porter V, Zhu X, Spaulding C, Walford RL, et al. Decline in CD28 + T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: A possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence. *Exp Gerontol*. 1994;29:601–9.
34. Parish ST, Wu JE, Effros RB. Sustained CD28 expression delays multiple features of replicative senescence in human CD8 T lymphocytes. *J Clin Immunol*. 2010;30:798–805.
35. Effros RB. Telomerase induction in T cells: A cure for aging and disease? *Exp Gerontol*. 2007;42:416–20.
36. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*. 2009;229:152–72.
37. Eaton SM, Burns EM, Kusser K, Randall TD, Haynes L. Age-related defects in CD4 T cell cognate helper function lead to reductions in humoral responses. *J Exp Med*. 2004;200:1613–22.
38. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional Regulatory T Cells Accumulate in Aged Hosts and Promote Chronic Infectious Disease Reactivation. *J Immunol*. 2008;181:1835–48.
39. Zhao L, Sun L, Wang H, Ma H, Liu G, Zhao Y, et al. Changes of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in aged Balb/c mice. *J Leukoc Biol*. 2007;81:1386–94.
40. Lorenzo EC, Bartley JM, Haynes L. The impact of aging on CD4 + T cell responses to influenza infection. *Biogerontology*. 2018;19:437–66.
41. Dolfi DV, Mansfield KD, Kurupati RK, Kannan S, Doyle SA, Ertl HCJ, et al. Vaccine-Induced Boosting of Influenza Virus-Specific CD4 T Cells in Younger and Aged Humans. *PLoS One*. 2013;8:e77164.
42. Melamed D, Scott DW. Aging and neoteny in the B lineage. *Blood*. 2012;120:4143–9.
43. Johnson SA, Rozzo SJ, Cambier JC. Aging-Dependent Exclusion of Antigen-Inexperienced Cells from the Peripheral B Cell Repertoire. *J Immunol*. 2002;168:5014–23.
44. Sepúlveda CC, Puente PJ. Células natural killer y el sistema inmune innato en la patología infecciosa. *Revista Medica de Chile*. 2000;128:1361–70.
45. Gayoso I, Sanchez-Correa B, Campos C, Alonso C, Pera A, Casado JG, et al. Immunosenescence of Human Natural Killer Cells. *J Innate Immun*. 2011;3:337–43.
46. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22:633–40.
47. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2010;221:7–14.
48. Bielekova B, Calfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56bright natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2R α -targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:5941–6.
49. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47:707–17.
50. Patani R, Balaratnam M, Vora A, Reynolds R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol. Appl Neurobiol*. 2007;33:277–87.
51. Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology*. 2009;72:1914–21.
52. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006;129:3165–72.
53. Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, Wegner C, Antel J, Brück W, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131:1749–58.
54. Wolswijk G. Oligodendrocyte precursor cells in the demyelinated multiple sclerosis spinal cord. *Brain*. 2002;125:338–49.
55. Shen S, Sandoval J, Swiss VA, Li J, Dupree J, Franklin RJM, et al. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. *Nat Neurosci*. 2008;11:1024–34.
56. Corboy J. Discontinuation of Disease Modifying Therapies (DMTs) in Multiple Sclerosis (MS). 2010, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073603>.