FLENI

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Carlos H. D'Giano

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, FLENI

Desde la descripción de Esclerosis Múltiple (EM) por Charcot en 1862 las posibilidades de tratamiento han sido siempre muy limitadas. Recientes avances en el campo de la neurofisiología, biología molecular e inmunología han abierto nuevas perspectivas para nuevos tratamientos. El desarrollo más significativo se produjo en el campo de las inmunoterapias que pueden interferir en el proceso de desmielinización y consiguiente discapacidad que produce la EM.

Ya que las indicaciones de estas nuevas terapias se basan en las formas clínicas evolutivas de la enfermedad, creo conveniente definir las mismas basado en lo propuesto por Lublin y col (1) que resume lo expuesto por un grupo de investigadores de EM:

a) Recaída-remisión: EM con claros episodios de empeoramiento que duran más de 24 a 48 horas con recuperación parcial o completa.

b) Secundaria-progresiva: EM que inicialmente se presentó como recaída-remisión y luego adopta un curso progresivo con o sin ocasionales recaídas, remisiones o estabilización.

c) Primaria-progresiva: EM progresiva desde el comienzo con ocasionales períodos de estabilización o leves mejorías.

d) Progresiva-recaída: Esta nueva categoría describe pacientes que inicialmente tenían un curso progresivo y luego tienen uno o más episodios de recaídas con o sin recuperación.

Entre las recaídas la enfermedad continúa su curso progresivo con ocasionales períodos de estabilización.

e) "Benigna": Se refiere a los casos que permanecen sin déficits neurológicos funcionales 15 años después del comienzo. "Maligna" sólo debe usarse en aquellos pacientes con progresión rápida y sostenida con precoz incapacidad o muerte.

La siguiente es una revisión de los avances en el terreno de las inmunoterapias sin aportar una guía clínica para su uso. Los tratamientos inmunológicos actuales y otros aun en investigación pueden ser divididos en tres grupos: 1) Citotóxicos. 2) Inmunomoduladores antígeno-no selectivo. 3) Inmunomoduladores antígeno-selectivo.

CITOTOXICOS

Desde mediados de 1960 los esfuerzos para detener la progresión de la EM ha dependido primariamente del uso de drogas citotóxicas para suprimir el sistema inmune (2). Estas actúan en la replicación del ADN, síntesis de ARN o en síntesis de proteínas, la mayoría tienen un efecto inespecífico en la mayoría de los tejidos. Algunos son órgano específico y entonces han sido explotadas en varias enfermedades inflamatorias incluyendo la EM.

Ciclofosfamida. Estudios hechos con este agente alquilante dado en altas dosis por cortos períodos de tiempo resultaron en una inmuno-

supresión intensa pero transitoria. La duración es relativamente corta y sus efectos adversos importantes (3). Actualmente su indicación es para aquellos casos de evolución progresiva y particularmente agresiva.

Azathioprina. Este quimioterápico, antagonista de los folatos interfiere con la formación de ARN. Su ventaja respecto a la ciclofosfamida es su menor toxicidad lo que permite ser usada por períodos más prolongados, sin embargo, su eficacia no es significativa (4).

Methrotexate. Droga de mecanismo de acción similar al azathioprina. Un estudio reciente demostró que a bajas dosis enlentecía la progresión en las formas evolutivas crónicas (5). Aún no está probado que el mayor efecto inmunosupresor del methrotexate no se acompañe de mayor toxicidad que la azathioprina.

Irradiación linfoidea total. Esta técnica produce una inmunosupresión prolongada al actuar sobre la respuesta inmune mediada por los linfocitos T. La irradiación total ha demostrado tener efecto sobre la progresión de la enfermedad en un período de 2 a 5 años (6).

Cladribine. Esta droga que interfiere con la síntesis de ADN tiene un efecto selectivo sobre los linfocitos resultando en un efecto inmunosupresor mayor. Los datos publicados por Sipe y col (7) en formas crónicas progresivas con un seguimiento de 2 años son alentadores.

Recientemente han sido presentados trabajos con trasplante de médula ósea: uno realizado en dos pacientes con formas crónicas progresivas que ya habían recibido terapia inmunosupresora y el otro realizado en modelos experimentales animales que resultan alentadores aunque sin modificar el estado neurológico previo (8, 9).

Mitoxantrona. Este año ha sido publicado un ensayo terapéutico multicéntrico con mitoxantrona realizado en 42 pacientes con formas recaída-remisión y secundarias progresivas (10). Todos ellos ambulatorios, es decir con una escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS) < 6, pero con evidencia de progresión de la enfermedad, ya sea clínicamente con empeoramiento en la EDSS > 2 puntos, habiendo tenido al menos dos recaídas en los últimos 12 meses, o por aparición de lesiones nuevas en la RNM.

Un grupo recibió mitoxantrona más metilprednisolona y otro sólo metilprednisolona. Se concluyó que la terapia con mitoxantrona fue efectiva tanto clínicamente como en los parámetros de RNM a los 6 meses de seguimiento. No hubo efectos adversos serios. No se detectó cardiotoxicidad. La leucopenia observada en las dos primeras semanas desapareció días después. No hubo infecciones serias.

INMUNOMODULADORES ANTIGENO-NO SELECTIVO

Corticosteroides. Están incluidos aquí más que bajo terapias inmunosupresoras, debido a que su principal mecanismo de acción es a través de la inhibición de ciertas citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-2 e INF-gama, de importancia en el proceso inmune de la EM. Tienen otros efectos sobre el sistema inmune incluyendo la inhibición de la función de células polimorfonucleares, de los linfocitos natural killer, de los monocitos presentadores de antígenos y de la diferenciación monocito-macrófago. Un gran estudio prospectivo de corticosteroides en neuritis óptica aportó datos relevantes porque muchos pacientes desarrollaban luego EM (11, 12). Este estudio mostró que altas dosis de metilprednisolona (1000 mg/día durante 3 días) retardaba el comienzo del próximo evento neurológico en aquellos pacientes que luego desarrollarían una EM. El uso prolongado de los mismos conlleva el riesgo de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, glaucoma, osteoporosis y complicaciones infecciosas. Actualmente su uso queda reservado para el tratamiento de las recaídas.

Cyclosporina A. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la producción de IL-2 e IL-3 por los linfocitos T activados, que impide la maduración y expansión de linfocitos estimulados por antígenos. Los protocolos llevados a cabo que mostraban un moderado efecto en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad abrieron las puertas a futuras investigaciones orientadas a desarrollar drogas que inhibieran dichas citoquinas. Su efecto hipertensivo y nefrotóxico ha limitado su uso en la mayoría de los pacientes.

Interferones. Constituyen un grupo de proteínas actualmente agrupadas en: IFN- α; IFN-β; IFN-w; IFN-γ. El IFN-α constituye el grupo mayor. Los IFN-α y β activan el mismo receptor

y éste está presente en la membrana de la mayoría de las células del organismo. Juegan un papel central en los mecanismos de resistencia ante agresiones virales u otras infecciones y pueden tener cierto efecto antitumoral. En relación a la EM su efecto más importante es que los IFN-α y β antagonizan al gamma en su efecto inmunomodulador. Esta última es una citoquina pro-inflamatoria, muy importante en el mecanismo autoinmune de la EM.

El IFN-γ administrado a pacientes con EM produce un incremento en la frecuencia de recaídas. El IFN-β antagoniza con la activación de macrófagos inducidos por el IFN-γ y la expresión de moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II. El IFN-β inhibe la activación de linfocitos T inducida por el IFN-γ y puede también inhibir la adhesión molecular en el endotelio vascular cerebral, impidiendo la migración de linfocitos dentro del cerebro (13).

IFN beta. El IFN-β 1b recombinante fue la primer droga aprobada por la FDA específica para la EM. Los beneficios clínicos reportados mencionan una disminución del 34 % en la frecuencia de recaídas (14). Su efecto clínicamente es más significativo, en las formas de recaída-remisión, no así en las formas progresivas primarias o secundarias. Más notorio aún resultó la evaluación de las lesiones cerebrales por RNM (15).

Un importante número de pacientes tratados con IFN-β 1b desarrollaron anticuerpos neutralizantes: 27 % al año, 34 % a los dos años y 38 % a los tres años (15). El efecto beneficioso se detiene cuando el paciente desarrolla anticuerpos neutralizantes. No hay reportes sobre la influencia de estos anticuerpos en las imágenes de la RNM.

Con respecto al IFN-β 1a existen publicaciones sobre ensayos donde fue evaluada su respuesta tanto clínica como por RNM. Respecto a la primera, la eficacia no difiere mucho respecto al IFN b 1b ya que se reporta una disminución de la frecuencia de recaídas de un 31 % (16). En cuanto a los cambios observados en RNM, éstos llegan a una disminución del 69 % del área de lesión (17).

Linomide. El linomide es un inmunomodulador sintético que induce la actividad de las células *natural killer* y activa otras subpoblaciones linfocitarias actuando entonces como inmunosupresor e inmunoestimulador simultáneamente. Un estudio piloto mostró que disminuye el porcentaje de pacientes con nuevas lesiones vistas en RNM de un 75 % en el grupo control a un 33 % en el grupo tratado (21).

INMUNOMODULADORES ANTIGENO-SELECTIVO

Copolímero 1. Esta droga aprobada recientemente por la FDA es un inmunomodulador cuyo mecanismo de acción difiere en parte del de los interferones. En realidad son varios los mecanismos propuestos: a) Interfiere con la activación de células T compitiendo con la proteína básica de la mielina por el sitio de unión con el complejo de histocompatibilidad mayor clase II de la célula presentadora del antígeno y b) induciendo a las células supresoras antígeno-específicas y activando células T supresoras (18, 19).

En 1995 se publicaron los primeros resultados de un ensayo multicéntrico doble ciego placebo controlado, donde se reclutaron 251 pacientes entre 19 y 45 años con forma clínica de recaída-remisión y con un score de discapacidad (EDSS) entre 0 y 5,0 (20). Los autores reportan a los dos años de seguimiento una significativa disminución en la frecuencia de recaídas del 29 % en el grupo tratado, que resultó superior cuando se incluyeron pacientes con mayor tiempo de seguimiento, respecto al grupo placebo.

En cuanto al porcentaje de pacientes libre de recaídas y al tiempo transcurrido hasta el siguiente brote resultaron favorables estadísticamente cuando se analizó la población con más de dos años de seguimiento.

Al igual que los interferones, el copolímero provoca la formación de anticuerpos reactivos con niveles máximos a los 3-4 meses de comenzado el tratamiento. Sin embargo Johnson y col reportaron que éstos no tendrían un efecto neutralizante sobre la actividad clínica y su nivel plasmático se estabiliza ligeramente por encima de su nivel basal a los 6 meses.

Se administra en forma subcutánea diariamente pero, una ventaja respecto a los interferones es que los efectos adversos reportados en el 90 % de los pacientes son leves, bien tolerados y limitados al sitio de inyección. En un 10 % de los pacientes aparecen síntomas sistémicos vinculados a la inyección

del COP 1 tales como opresión torácica, palpitaciones y disnea que duran hasta 30 minutos.

Mielina Oral. La tolerancia oral se basa en la ingestión de determinados antígenos que estimularían selectivamente células T que secretan citoquinas antinflamatorias (22). Un ensayo clínico multicéntrico comenzó en 1994, randomizado, doble ciego, placebo-controlado que reclutó 514 pacientes con EM a forma recaída-remisión, cuyos resultados se publicarán este año.

Factor de Transformación del Crecimiento β. Esta es una citoquina antinflamatoria cuyo mecanismo de acción es similar pero difiere de los Interferones. Puede inhibir la activación de linfocitos T y la producción de citoquinas pro-inflamatorias y posiblemente regule las moléculas de adhesión (23).

OTROS TRATAMIENTOS

Inmunoglobulinas endovenosas. El espectro de indicaciones con esta terapia prácticamente puede extenderse a casi todas aquellas patologías de mecanismo autoinmune. Los ensayos en EM randomizados, doble ciego y placebo-controlado son escasos en la literatura por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas hasta el momento.

Anticuerpos Monoclonales. Actualmente se están llevando a cabo ensayos multicéntricos con anticuerpos anti CD-4. Resultados preliminares alentadores fueron publicados de un ensayo fase II (24).

Las terapias vinculadas a las citoquinas y a moléculas de adhesión esperan ser evaluadas.

CONCLUSIONES

El futuro impresiona muy promisorio en cuanto a terapias para la EM. El haber conseguido un modelo experimental de la enfermedad ha permitido rápidos avances en el conocimiento de su fisiopatología y a partir de allí han surgido una amplia gama de inmunoterapias. Aunque quedan aspectos todavía oscuros en sus mecanismos de producción hay muy fuertes evidencias que sostienen una base inmunológica.

La posibilidad de combinar inmunomoduladores antígeno-no selectivo con antígeno-selectivo resulta atractiva por lo que se espera se hagan ensayos clínicos combinados.

Es probable que en un futuro no lejano puedan desarrollarse terapias con respuesta inmune selectiva hacia un único antígeno efectivas y carentes de toxicidad.

REFERENCIAS

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996;
2. Vollmer TL.Multiple Sclerosis: New approaches to immunotherapy.The Neuroscientist 1996; 2: 127-136.
3. Carter JL, Hapler DA, Dawson DM, Orav J, Werner HL. Immunosuppression with high-dose IV cyclophosphamide and ACTH in progressive multiple sclerosis: acummulative 6 years experience in 164 patients. Neurology 1988; 38 (Suppl 2) 9-14.
4. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remiting multiple sclerosis. Neurology 1991; 41: 20-25.
5. Goodkin DE, Rudick RA, Vander Brug Medendorp S. Low-dose (7,5 mg) oral methrotexato reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1995; 37: 30-40.
6. Cook SD, Devereux C, Troiano R. Total lymphoid irradiation in multiple sclerosis: blood lymphocytes and clinical course. Ann Neurol 1987; 22: 634-638.
7. Sipe JC, Romine J, Koziol J, Zyroff J, Mc Millan R, Bentler E. Cladribine treatment of chronic progressive multiple sclerosis: a double blind crossover study with 2 years observation. Neurology 1995; 45 (Suppl 4) A 418.
8. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Sakellay Y, Kapinas K. Peripheral blood progenitor cells

tranplantation (PBPC-T) for treatment of multiple sclerosis. 22 nd Annual Meeting of the EBMT. Vienna, Austria, March 3-7, 1996.

9. Burt R. Immune ablation and hematopoietic stem cell rescue in patients with multiple sclerosis. Proceedings of the 4 th International Symposium of Blood Cell Transplantation. Adelaide, South Australia, March 24-28, 1996.

10. Edan G, Miller D, Clanet M, Confravreux C, Lyon-Caen O. et al. Therapeutic effects of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J. Neurol. Neuros. Psych. 1997; 62: 112-119.

11. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr. A randomized controlled trial of corticosteroid in optic neuritis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 581-588.

12. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman D, Kuper Smith BC. The effect of corticosteroid for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1764-1769.

13. Gavin Giovannoni and Hans-Peter Harting. The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome. Current Opinion in Neurology 1996; 9: 165-177.

14. IFNB Study Group. Interferon β 1b is effective in relapsing remiting MS. Neurology 1993; 43: 655-661.

15. INFB Multiple Sclerosis Study Group. University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Interferon β 1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995; 45: 1277-1285.

16. Jacobs L, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intravascular INF β 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 1996; 39: 285-294.

17. Pozillie C, Bastianello S, Kondriavteva T, Gasperini C. et. Magnetic Resonance Imaging changes with recombinant Interferon β 1a: a short term study in Relapsing-Remiting multiple sclerosis. J. Neurol. Neuros. Psych. 1996; 61: 251-258.

18. Panitch H. Handbook of Multiple Sclerosis. De. by Stuart D. Cook. Ch. 24. 1996.

19. Johnson K. Copolimer 1: an update. J.Neurol. 1996; 243 (Suppl 1): S1-S2

20. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA. et al. Copolimer 1 reduces relapses rate and improves disability in relapsing-remiting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind, placebo controlled trial. Neurology 1995; 45: 1268-1276.

21. .Karussis D, Meiner A,Lechmann D. et al. Treatment of secondary progressive multiple sclerosis with the immunomodulator linomide: results of a double blind, placebo -controlled study with monthly MRI evaluation. Neurology 1995; 45 (Suppl 4): A417.

22. Thompson AJ, Noseworthy JH. New treatments for multiple sclerosis: a clinical prospective. Current Opinion in Neurology 1996; 187-198.

23. Calabresi PA, Hanham A, Carlino J, Olsen H. et al. Report of an ongoing phase Y trial recombinant growth factor-β2 in chronic progressive multiple sclerosis. Neurology 1995; 45 (Suppl 4): A417.

24. Miller DH, Lai HM, Lewellyn-Smith N, Cuzner L, Mc Donald WI. Phase II trial of anti CD-4 antibodies in the treatment of multiple sclerosis. J. Neurol. 1995; 242 (Suppl 2): S23.