Esclerosis Múltiple. Tratamientos actuales y sus bases fisiopatológicas

Pablo Venegas, Mariana Sinning, Marcelo Miranda.

Resumen

El tratamiento de la Esclerosis Múltiple ha sufrido un desarrollo vertiginoso durante la última década. En esta revisión se analizan estas nuevas terapias en forma paralela al proceso fisiopatológico del cuadro, de manera conocer detalladamente el mecanismo de acción de cada uno de los fármacos actualmente en uso o en estudio, para el manejo de la Esclerosis Múltiple.

Summary

The treatment of Multiple Sclerosis has suffered a tremendous development in the past decade. In this article we review the current and new treatment options with a pathophysiology point of view, so readers will be able to know drugs available and the mechanism of action of each of them.

*Departamento de
Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad
de Chile.*

Correspondencia: Dr. Pablo Venegas F. Correo electrónico: pablovf@vtr.net

Introducción

La Esclerosis Múltiple, una de las enfermedades crónicas más frecuentes del sistema nervioso central en grupos raciales Europeos - Nórdicos, es cada día más frecuente en nuestra realidad, probablemente debido a los avances tecnológicos para certificar el diagnóstico y a un fenómeno de imbricación racial. Dado su carácter crónico y la mayoría de las veces progresivo, urge un tratamiento efectivo. La introducción del Interferón beta (IFN β) a comienzos de la década de 1990, a pesar de que se conocía desde mediados de la década de 1970, ha sido una revolución en este campo.

Aunque aún no se conoce con exactitud el desencadenante de la enfermedad y otros eventos claves de la misma, se han realizado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo vertiginoso de nuevas drogas, específicas en algunos casos, o generales en otros, que ofrecen una esperanza para encontrar un tratamiento más eficaz. El objetivo de este trabajo es analizar los mecanismos de acción de las drogas disponibles para el manejo de la Esclerosis Múltiple (EM) bajo una perspectiva fisiopatológica del cuadro.

Fisiopatología y Estrategias terapéuticas actuales.

- Encefalomiелitis Autoinmune Experimental.

Existe gran y consistente evidencia de que la EM es una enfermedad mediada por el sistema inmune, en personas susceptibles⁽¹⁾; analizaremos una a una las etapas de la respuesta inmune, para el caso específico de EM, así como la manera en que los fármacos utilizados actúan en cada una de éstas.

La inmunidad puede dividirse en inmunidad natural (IN), en donde se encuentran una serie

de mecanismos de defensa inespecíficos, como las barreras naturales, la fagocitosis, el sistema del complemento, por nombrar algunos de los más efectivos. Esta IN es propia y la única de que disponen especies más inferiores. La inmunidad adaptativa (IA), cuyas principales características son la especificidad, la memoria y la regulación de la respuesta, es propia de especies superiores incluida la humana. En términos muy generales se puede señalar que en especies superiores la IA, dirige, concentra y focaliza la respuesta inmune, utilizando a la IN como herramienta efectiva⁽²⁾. En cada uno de los procesos inmunes involucrados se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas, cada vez más específicas, en la medida que se comprende mejor la fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM).

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad de etiología no del todo conocida, pero en donde se piensa la inmunidad adquirida juega un rol central. Dentro de ésta, la respuesta inmune dependiente de linfocitos T (LT) es la involucrada de acuerdo a múltiples hallazgos en pacientes que sufren de EM, y en el modelo experimental más utilizado, la Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE)^(2,4,5,6). En este modelo, el rol del sistema inmune en la patogénesis de la EM fue primero sugerido por episodios de desmielinización aguda que siguió a la vacunación de animales contra la Rabia. La vacuna fue contaminada con antígenos de mielina, planteándose la posibilidad que la enfermedad fuese inducida por una respuesta inmune antimielínica^(7,8). Esta hipótesis fue confirmada en modelos animales, en donde la inmunización con antígenos de mielina resultó en un proceso inflamatorio en SNC. El rol de una respuesta autoinmune en este modelo fue confirmada por otros experimentos, los cuales demostraron que predominantemente células TCD4+ de animales enfermos pueden transmitir de manera pasiva el

cuadro a otros animales. La respuesta inmune está centrada, aunque no exclusivamente en contra de una proteína central constituyente de la mielina, esta es la Proteína Básica de Mielina (PBM). La respuesta inmune dependiente de LT, se lleva a cabo a través de LT citotóxicos (LTCD8+), o través de LT helper (LTCD4+). En EM los involucrados son principalmente los LTCD4+. Esto es concordante con los hallazgos en sangre periférica hecha en pacientes con EM, en donde el porcentaje relativo de LTCD8+, está muy por debajo del normal respecto a los LTCD4+^(2,8). Los LTCD4+ pueden guiar la respuesta inmune al dirigir a LB a la producción de anticuerpos, o al dirigir una respuesta dependiente de células⁽²⁾ o pueden también modular e inhibir una respuesta inmune en marcha, así es como el subtipo denominado T ayudante Clase I (TH1) secreta citocinas proinflamatorias como Interferón (IFN) gama, factor de necrosis tumoral B (TNF-B), Interleuquina 2 (IL-2) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), que constituye la citokina proinflamatoria más potente en transmisión de enfermedad. Por otra parte, el subtipo T ayudante Clase II (TH2) secreta citocinas que contrariamente tienen un efecto protector y de disminución de EAE⁽⁸⁾.

Aunque la EAE no puede ser transferida adoptivamente por células B, anticuerpos son también indudablemente importantes en el curso de la enfermedad. En algunos modelos animales, la severidad de la EAE es significativamente aumentada por la co-administración de anticuerpos específicos para mielina luego de la inducción de enfermedad, sin embargo en humanos a pesar que en plasma de pacientes portadores de EM, se han encontrado niveles elevados de complejos inmunes⁽³⁾, éstos no están en relación con el grado de actividad de la enfermedad.

Definiciones: Antígenos y Tolerágenos.

Antes de detallar los procesos fisiopatológicos de la EM y las terapias específicas, es importante señalar que una molécula orgánica, una proteína por ejemplo, puede desencadenar una respuesta inmune en su contra y en ese caso hablamos de antígenos, o puede por el contrario inducir tolerancia a ella y se denomina en este caso un tolerágeno^(3,10). Las proteínas que forman parte de nuestro organismo se comportan como tolerágenos. Esto se logra porque normalmente en el desarrollo del sistema inmune se reconoce a los linfocitos que expresan proteínas de superficie propias, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y se elimina a los restantes (selección positiva) y por otra parte se reconoce a aquellos linfocitos dirigidos específicamente contra proteínas propias, eliminándoseles (selección negativa)^(2,10,15). Este proceso normal y obviamente necesario, ocurre en etapas tempranas de la vida, aunque bajo ciertas circunstancias puede ser evocado en el adulto. Así cualquier proteína exógena que administremos a un sujeto puede comportarse como antígeno o tolerágeno según la vía y dosis de administración, así como de moléculas coadyuvantes administradas⁽¹⁰⁾. Como se menciona más adelante se pueden administrar fragmentos del receptor de linfocitos T (TCR), como antígenos, induciendo una respuesta inmune contra éstos e inhibiendo por tanto la presentación de antígenos⁽¹⁵⁾. Sin embargo se pueden administrar proteínas para que actúen como tolerágenos e inhibir una respuesta inmune. En 1986 se introdujo este concepto en clínica cuando se logró con cierto éxito el control de artritis reumatoide en pacientes a los cuales se les había administrado previamente colágeno tipo II⁽¹⁰⁾. En el modelo experimental EAE, se ha demostrado en varios estudios que se

puede prevenir o disminuir la duración del brote en ratas a las cuales previamente se les había administrado Proteína Básica de Mielina (PBM) por vía oral. Las ratas tolerantes tenían niveles plasmáticos de IL-2 (citokina clave la patogenia de la EM) notablemente menores respecto a los controles no tratados con PBM oral⁽¹⁰⁾. Los mecanismos de tolerancia propuestos son dos: la supresión a bajas dosis de los clones linfocitarios específicos y la otra es la delección clonal, que ocurriría a dosis más altas de PBM^(2,10). La delección es un proceso activo mediado por LTCD4+ e irreversible^(2,25). El mecanismo de tolerancia demostró ser útil tanto en ratas que padecían de EAE que evoca a la variedad remitente recurrente de EM, como en ratas cuya EAE recuerda la variedad crónica progresiva de EM⁽¹⁰⁾.

Presentación de Antígenos.

En el proceso de respuesta inmune mediada por LTCD4+, el primer paso es la presentación de antígenos. Los antígenos proteicos son internalizados por células especiales, estas son las células presentadoras de antígenos (CPA), las que procesan el antígeno y lo presentan al LT, a través de proteínas que expresan en la superficie celular, el complejo mayor de histocompatibilidad clase II, (el mismo que participa en los procesos de reconocimiento de células propias) expresado sólo en CPA (el de clase II)⁽²⁾. El antígeno puede tener varias zonas capaces cada una de inducir una respuesta inmune, estos son los determinantes antigénicos o epítopes, así se conoce que la proteína básica de la mielina tiene varios epítopes reconocidos en pacientes con EM (al menos 10), lo que también ocurre en ratas a las cuales se les ha inducido una EAE, aunque en este caso los epítopes reconocidos son más estereotipados⁽¹⁵⁾. La CPA a través de la MHC II, presenta el antígeno procesado al

LTCD4+. Cabe mencionar que se han estudiado los genes de los MHC II de los pacientes que padecen de una EM, encontrándose que es la porción DR, la que codifica la zona que reconoce y presenta el epítope de la PBM. Esto nos señala que existe una base genética de susceptibilidad para desarrollar una EM⁽⁴⁾. El gen de susceptibilidad relacionado con EM reside entre las moléculas de clase II, y se caracteriza por polimorfismo y locus múltiples⁽²⁷⁾. El LT tiene un receptor de superficie (TCR) que es una proteína de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), específica sólo para un antígeno, o más bien para un epítope. El TCR específico se ha formado de la misma manera que se forman las Ig, por procesos de recombinación, delección y mutación de genes, lográndose la inmensa variedad de TCR capaces de reconocer cada uno, a un epítope específico⁽²⁾. En la presentación de antígenos se forma un complejo trimolecular compuesto por MHC II, el antígeno y el TCR, sin embargo también participan moléculas coadyudantes como CD3, CD11 etc^(2,3,4). Estas moléculas coadyudantes potencian la respuesta inducida en el LT. En EM este proceso de presentación de antígenos ha sido utilizado como fuente de nuevas terapias.

Se han diseñado terapias con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína CD4, que es una proteína de superficie de la población de LT helper. Los resultados de este estudio, aplicado a 36 pacientes portadores de EM (Escala de severidad de Kurtzke, EDSS 3 a 7), demostraron una caída en los niveles de LTCD4+, de un 50%, sostenida en el tiempo; al cabo de 9 meses los pacientes tenían un 41% menos de brotes, con una disminución del 22% en el número de lesiones activas a la RNM, respecto a placebo, efecto que se perdía en el tiempo. Este efecto discreto puede deberse a que los anticuerpos utilizados, no

atravesan la BHE, o a que existen subpoblaciones de LTCD4+ resistentes o debido a una dosis insuficiente de anticuerpos⁽¹⁴⁾.

También se han desarrollado Ac monoclonales contra los TCR específicos para epítopes de PBM, con resultados aún no conocidos. Se sabe si, que la administración de fragmentos de TCR inducen respuesta tipo hipersensibilidad retardada, en contra de linfocitos que la contengan⁽⁴⁾.

El Copolímero 1 actuaría al nivel de la presentación de antígenos^(3,4,25). Corresponde a una molécula similar a la PBM o a los epítopes de ella, y por ende ocupa los sitios de unión de PBM, impidiendo que ésta interactúe tanto con el TCR como con la MHC II. Es probable que la acción del Copolímero 1 no se limite a este punto, creyéndose que también podría generar tolerancia, aunque el resto de sus acciones aún no es tan bien conocida.

Desencadenante del proceso.

A pesar de que es conocido que la respuesta inmune está dirigida contra la PBM, el proceso detallado más arriba y los restantes que se explicarán más adelante están gatillados por un factor desconocido. No se sabe aún si se trata de una alteración al momento del desarrollo de los linfocitos, en donde se pierda la tolerancia a PBM, o si por el contrario se trata de un proceso gatillado en la periferia, un superantígeno, de algún virus o bacteria, capaz de desencadenar una respuesta inmune cruzada en contra de la PBM.⁽²⁵⁾ Esta última hipótesis es la que mayor fuerza tiene en la actualidad. Virus de la familia Herpes (VHS 1 y 2, Virus Herpes 6, etc), por su capacidad de acantonarse en el SNC, así como su capacidad de reactivarse periódicamente, se han relacionado con brotes de la enfermedad, aunque aún de manera inconsistente. Otro factor gatillante, tampoco aún del todo dilucidado es el efecto de algunas hormonas sexuales. Hay una relación entre actividad de enferme-

dad con niveles elevados de estrógenos; por contrapartida, niveles elevados de progestágenos y de andrógenos, parecen tener un rol protector, bajando la frecuencia de brotes clínicos.

A nivel de la presentación de antígenos existen algunas otras terapias, sin embargo lo hacen en el contexto de un gran abanico de sitios de acción y serán mencionadas al referirse a terapias no específicas para EM.

Activación Clonal

Una vez que la presentación de antígenos ha ocurrido, el LT activado produce una serie de citokinas que inducen su expansión clonal; dentro de éstas la más importante es Interleuquina 2 (IL-2). Además de producir IL-2, el LT activado expresa en su superficie receptores para IL-2, asegurando por una parte que el LT activado sufra expansión clonal específica y mantener un "pool" de LT de memoria⁽²⁾.

Mediciones de IL-2 en sangre periférica de pacientes portadores de EM, sea en un brote agudo, o en aquellos que padecen una forma crónica progresiva, demuestra valores elevados, aunque sus niveles no se correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad⁽³⁾. El LT activado también expresa en su superficie CD3⁽⁴⁾ el que puede servir de marcador de actividad, de brote actual, de la enfermedad.

A este nivel la terapia más específica es la Ciclosporina que inhibe casi exclusivamente la producción de IL-2, por parte de linfocitos y otras células. La Ciclosporina inhibe la producción de IL-2, no sólo en los linfocitos activados, sino que en todo el organismo, desarrollando importantes efectos colaterales y logrando una discreta mejoría clínica en la escala EDSS⁽⁴⁾.

Adhesión Endotelial y Migración al SNC.

Los linfocitos activados se concentran en el sitio donde existe mayor cantidad de antígenos, y en el caso particular de la EM, este sitio es

el Sistema Nervioso Central (SNC). Para atravesar la Barrera Hemato Encefálica (BHE) ocurren una serie de mecanismos que pueden utilizarse como base de tratamientos. En primer término el linfocito activado expresa en su superficie moléculas de adhesión que reconoce a otras expresadas en el endotelio de vénulas intracerebrales (ICAM-1)⁽¹³⁾. ICAM-1 e ICAM-2 se expresan en el endotelio y en otras células, en tanto que ICAM-3 lo hace exclusivamente en leucocitos. Los niveles plasmáticos de ICAM-1 en pacientes que padecen de un brote agudo de la enfermedad se han encontrado consistentemente elevados⁽²⁾. Al nivel de endotelio venular cerebral, en macrófagos detectados en cerebro y astrocitos de placas activas, también se detecta ICAM-1, como es esperable^(2,3,4,13). La segunda fase consiste en que los linfocitos intraparenquimatosos secretan citocinas especiales «chemokines», que inducen activación de célula endoteliales. Esta activación provoca un aumento de la expresión de diversas moléculas de adhesión (selectinas E y P, ICAM-1, VCAM-1), lo que incrementa la adherencia de estas células hacia los leucocitos del torrente sanguíneo. Las principales citoquinas involucradas en el fenómeno inflamatorio corresponden al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las quimiocinas; el primero induce la activación de células endoteliales y leucocitos, en tanto que las segundas tienen un efecto quimiotáctico y proactivador sobre leucocitos. Una vez que las células endoteliales han sido activadas se inicia la interacción de éstas con los leucocitos del torrente sanguíneo, lo cual ocurre a través de los siguientes pasos secuenciales: el contacto inicial entre leucocitos y células endoteliales, así como el fenómeno de rodamiento de las primeras sobre las segundas, es consecuencia de interacciones moleculares mediadas principalmente por las selectinas y sus ligandos. Sin embargo, la integrina VLA-4 también puede

llevar a cabo esta función en el caso de los linfocitos. Durante el rodamiento los leucocitos reciben señales de activación celular a través de sus moléculas de adhesión, así como por sus receptores de quimiocinas, que interactúan con sus correspondientes ligandos localizados y presentados en la superficie del endotelio. La activación de leucocitos produce un incremento en su adherencia, por lo que estas células dejan de rodar y se adhieren firmemente al endotelio. Finalmente el linfocito para lograr atravesar la BHE, debe producir proteinazas, metaloproteinasas, que degraden al menos en parte la membrana basal del endotelio⁽²⁸⁾.

Se han desarrollado Ac monoclonales contra una serie de moléculas de adhesión dependientes del linfocito T, como también del endotelio vascular. Los resultados en el modelo EAE, son variables y dependen de la dosis utilizada y el momento de administración, pudiendo limitar o exacerbar el cuadro⁽⁴⁾. En EM se ha desarrollado Ac monoclonales anti CD11/CD18, que son proteínas de la familia de las integrinas, que se expresan en linfocitos activados, y que interactúa con ICAM-1, expresado en endotelio venular cerebral. Si bien este primer estudio no fue diseñado para demostrar efectividad se puede señalar que no se encontraron cambios clínicos ni en la RNM. Si se demostró menor migración linfocitaria en piel según metodología de Perillie y Finch⁽¹³⁾.

Fase Efectora

Una vez en el tejido blanco, en este caso el SNC, comienza la fase efectora, que en EM por tratarse de una patología dependiente básicamente de LTCD4+, se expresa como producción por parte del LT activado de citocinas que inducen al endotelio a producir prostaciclina, que produce vasodilatación y favorece la extravasación de leucocitos.⁽²⁾ El LT produce también TNF alfa que induce al endotelio

venular a la producción de: prostaciclina, induce aumento de la expresión de moléculas de adhesión e induce la síntesis de IL-8 la cual estimula e células inflamatorias, promoviendo su extravasación^(4,5,6). El TNF alfa, también induce la producción de radicales libres derivados de oxígeno por parte de macrófagos en el cerebro y sus niveles en sangre periférica se encuentran elevados en EM⁽³⁾. El alza en los niveles plasmáticos de TNF alfa es un predictor de brote, pudiendo anteceder hasta en un mes al brote clínico⁽⁷⁾. Sus niveles en tejido cerebral se encuentran elevados ya sea se trate de una placa aguda, activa, como de una crónica.

El IFN gama es producido por LT activados, actuando sobre macrófagos, quienes aumentan la producción de moléculas MHC II y estimulando su capacidad fagocítica, producción de radicales libres derivados del oxígeno^(2,5,6,7). Sin embargo el alza en los niveles de IFN gama, no parece preceder el brote clínico.

Aquí también existen una serie de Ac monoclonales contra cada una de las citokinas involucradas, ensayándose con resultados poco consistentes en EAE⁽⁴⁾.

Tanto el IFN gama como el TNF alfa para su producción necesitan de mensajeros intracelulares donde el AMPc es el principal. Aumentos de las concentraciones de AMPc disminuyen la producción de las citokinas en cuestión.⁽⁴⁾ Se ha utilizado el inhibidor de la fosfodiesterasa Pentoxifyline, para disminuir la metabolización de AMPc, dando buenos resultados en EAE, sin embargo en el caso de EM son contradictorios, incluso podría empeorar el curso natural de la enfermedad^(4,19). En una serie de 14 pacientes en fase de progresión se les administró diferentes dosis de Pentoxifyline, demostrándose empeoramiento significativo clínico y por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cerebro. Se cree que Pentoxifyline

podría inhibir la producción de IL-10, que es una citokina con propiedades antiinflamatorias y por este mecanismo producir empeoramiento de la enfermedad⁽¹⁹⁾. En otro estudio en 18 pacientes se probó la eficacia de Pentoxifyline como tratamiento coadyuvante del IFN en pacientes con EM. Pese a que el fármaco fue bien tolerado, después de 18 meses de tratamiento, no se observa beneficio en el estado funcional de los enfermos; además la disminución de los efectos secundarios del IFN se aprecia únicamente durante los 3 primeros meses de tratamiento. Ello indica que Pentoxifyline podría desempeñar un rol como coadyuvante en el inicio del tratamiento con IFN, pero no se justifica mantenerla por más tiempo⁽²⁹⁾.

Debido a que la prevalencia de EM es mayor en lugares donde las reservas ambientales de Vitamina D son menores, se ha propuesto que la hormona 1,25-Dihidroxitamina D3 (1,25-(OH)2D3), puede proteger a los individuos genéticamente predispuestos a desarrollar EM. La sobreexpresión del alelo gen b receptor de Vitamina D fue encontrado en pacientes japoneses con EM, sugiriendo que podría conferir susceptibilidad para EM. Sin embargo la más clara evidencia que Vitamina D puede ser un natural inhibidor de EM viene de experiencias con el modelo EAE. El tratamiento de ratas con 1,25-(OH)2D3 inhibió completamente la inducción de EAE y su progresión. La hormona estimuló la síntesis de dos citoquinas anti-encefálicas, como IL-4 y TGF-B1. En EAE se demostró, asimismo, que ratas tratadas con vitamina D tenían brotes más cortos y menos incapacitantes. Los resultados de este estudio no se han corroborado en humanos⁽²⁰⁾.

Cuando se activa la respuesta inmune, algunas de las células se diferencian hacia efectoras y otras a células de memoria, lo que da una de las características de la inmu-

nidad adaptativa. Los LT de memoria expresan en su superficie CD4+/CD45RO+^(2,16,24). El Linomide es capaz, según estudio realizado en EM crónica progresiva, de detener o disminuir la velocidad de progresión de la EM, inhibiendo la población de LT de memoria, efecto que comienza a evidenciarse al cabo de 4 semanas de tratamiento, abriendo una nueva ventana de tratamiento. Al cabo de 6 meses de tratamiento de pacientes con Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva (EMCP) se evidencia una caída del 50% en la progresión de la enfermedad respecto a control^(16,24).

Finalización y Regulación de la respuesta Inmune

La finalización y regulación de una respuesta inmune normal es un proceso activo, mediado por LT supresores, sin embargo la mayor regulación está dada por la disminución en la cantidad del antígeno, hecho que obviamente en EM no ocurre ya que PBM existe en cantidades muy elevadas. En el caso de EM esta respuesta muchas veces no se detiene, como en las variedades crónicas progresivas, y si lo hace, como es de suponer en las variedades remitentes recurrentes, al parecer sería en último término por apoptosis de los linfocitos activados (fenómeno inducido por corticoides, endógenos como exógenos)⁽¹⁰⁾. La fase inflamatoria estaría por tanto fuertemente regulada de manera natural por corticoides endógenos; se sabe que la activación de la cascada inflamatoria más arriba detallada (en especial las citoquinas IL 1, IL 6 y TNF alfa), activa a su vez al eje hipotálamo-hipófisis – suprarrenal, con la consiguiente liberación de cortisol endógeno, que autorregula la inflamación.

En ratas a las cuales se les indujo EAE, al momento en que los LT están en activa expansión clonal, si se les administra nuevamente PBM o sus derivados se induce apoptosis de los

clones activados. En humanos esta terapia no ha podido ser corroborada⁽¹⁰⁾.

Fase de Recuperación

Posterior a la fase efectora y la de finalización del brote agudo, comienza otra fase de recuperación que estaría imbricada con la de finalización. En una primera etapa la recuperación clínica estaría dada por fenómenos de plasticidad a distancia (mayor arborización dendrítica de las neuronas sobrevivientes y mejoramiento de las conexiones sinápticas) y de plasticidad local (aumento y redistribución de los canales iónicos, recuperación funcional del axón dañado). Luego la recuperación está dada por cambios dependientes de factores de crecimiento, donde el Factor de Crecimiento Glial beta (TGF beta), juega un rol central. El TGF beta es una citokina que induce a los oligodendrocitos para producir mielina y niveles elevados de esta citokina se han hallado en la fase de resolución y recuperación de la enfermedad^(3,11,12). Por otra parte TGF beta tiene propiedades inmunomoduladoras, ya que es capaz de antagonizar el efecto de IFN gama, inhibiendo la expresión de MHC II, la producción de LT citotóxicos y probablemente antagoniza el efecto de TNF alfa. Sin embargo su uso en humanos debe realizarse con precaución ya que también es capaz de inducir la síntesis de moléculas de adhesión por parte del endotelio venular cerebral⁽³⁾. Existe un estudio en fase I, y por lo tanto no diseñado para demostrar efectividad sino seguridad, en el cual a pesar de lo anterior se evidenció que al cabo de 25 semanas de tratamiento no hubo variación significativa en la escala EDSS, con niveles plasmáticos de IFN gama, TNF alfa e ICAM-1 estables⁽¹¹⁾.

También en la fase de recuperación del brote se puede inducir remielinización con sustancias exógenas. La Neuregulina induce in vitro

la producción por parte de los oligodendrocitos de mielina. En EAE se estudió su efecto, encontrando que al administrarse en variedad crónica progresiva no tenía más efecto que placebo, y al aplicarse en variedad remitente recurrente, si bien disminuía la duración del brote, no tenía ningún impacto en la escala EDSS. Histológicamente la remielinización era mayor en nervio óptico y médula espinal⁽¹²⁾.

Terapias inespecíficas

Respecto a terapias inmunológicas menos específicas, y que se utilizan más ampliamente, también se han realizado importantes avances en cuanto a dilucidar su mecanismo de acción.

El Interferón Beta (IFN B) es probablemente la citokina más utilizada para EM. Existe para uso clínico en EM en 2 formas:

- IFN-B-1b: obtenido por ingeniería genética a partir de la bacteria *Escherichia coli*
- IFN-B-1a: obtenido por ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster⁽³¹⁾.

Se ha demostrado utilidad en disminuir en aproximadamente un tercio los brotes en la variedad recurrente remitente^(5,6,25). Sin embargo también es útil para EM secundaria progresiva donde al cabo de 9 meses demostró una disminución del 30% en la progresión de la enfermedad respecto a placebo, tanto clínica como imageneológica⁽⁵⁾.

Los sitios de acción del IFN beta son variados, aunque en general puede decirse que es un antagonista de IFN gama⁽²⁵⁾. Inhibe la proliferación de linfocitos T y la producción de IFN gama. Al inhibir IFN gama, disminuye el efecto que éste tiene en la expresión de MHC II, disminuyendo por tanto la presentación de antígenos. Además IFN beta inhibe la expresión de moléculas que potencian la presentación de antígenos, por ejemplo CD28, CD80, CD 86 etc⁽⁶⁾.

El IFN beta produciría un cambio en las poblaciones de LTCD4+, a favor de aquellas que estimulan la producción de linfocitos supresores, por sobre los activadores. El IFN beta inhibe la expresión de VCAM-1, «chemokines» intraparenquimatosos y se ha demostrado la inhibición de la metaloproteinasa MMP 9 en cerebros de ratas⁽⁶⁾.

Otras acciones:

- Afecta la expresión de moléculas accesorias necesarias para la presentación de antígenos. Existen estudios en los que se aprecia disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias y de VCAM-1, ICAM-1 y VLA-4

- Incrementa la función supresora de los linfocitos Th-2, y aumenta la secreción de interleucinas antiinflamatorias IL-4, IL-10 y TGF-B

- Reduce la captación de gadolinio por parte de las lesiones activas de EM, lo que sugiere que inhibe la ruptura de la BHE, probablemente al actuar sobre la síntesis y expresión de diferentes moléculas: a) Disminuye la síntesis de adhesinas (VCAM-1, ICAM-1) y sus ligandos (LFA-1, P150/95, VLA-4), que intervienen en la captura y rodamiento de los linfocitos en el endotelio; b) Disminuye la síntesis de quimiocinas, que regulan la infiltración de los tejidos inflamados por parte de los linfocitos, y de metaloproteasas (MMP-9), que lesionan la membrana basal del endotelio y facilitan el paso de los linfocitos al SNC⁽³¹⁾.

Rudick et al. demostraron en 19 pacientes la reducción sostenida en los niveles de IFN-gamma, con aumento en los niveles de IL-10.⁽³²⁾ Asimismo el grupo de Prieto y Lema demostró en 19 pacientes un aumento en los niveles séricos de IL-4 e IL-10, más marcado luego de 6 meses de tratamiento⁽³¹⁾.

A pesar de la gran variedad de sitios de acción sobre los que se ha intentado actuar en EM, una gran proporción de los pacientes con EM, no se logra controlar con las terapias an-

tes detalladas y es necesario la aplicación de terapias cada vez menos específicas y con más efectos colaterales.

El Acetato de glatirámero (AG) es un producto artificial, compuesto por una cadena de 100 aminoácidos y tiene un efecto antiinflamatorio menos activo inicialmente que el IFN-B, siendo altamente efectivo clínicamente en EM remitente recurrente, con un perfil de efectos adversos más tolerable y con una continuación del efecto terapéutico sin incremento en la toxicidad. Su mayor inconveniente es el de requerir inyección diaria y el desarrollo, en algunos casos, de necrosis local. El AG ha demostrado en estudios seriados de RM una reducción de la atrofia cerebral y de la proporción de "hoyos negros", lesiones inequívocas de daño tisular y pérdida axonal irreversible, que conduce a una degeneración walleriana retrógrada y muerte neuronal⁽³³⁾.

Los *Corticoides* han demostrado ser útiles en los brotes de la enfermedad tanto en administración endovenosa como oral,⁽¹⁸⁾ disminuyendo la duración del brote y teniendo algún efecto protector breve, después de su suspensión. Los mecanismos de acción de los corticoides son variados, pero los principales que aquí interesan son inhibir la producción de IFN-gama e IL-1, a través de un mecanismo de degradación del mRNA de codifica para estas citocinas. Por otra parte aumenta la expresión de TGF beta.⁽¹⁷⁾

Respecto a Ciclofosfamida, Heuser y cols. en un estudio prometedor, animó a la realización de ensayos clínicos comparativos doble ciego y aleatorios, para ver la utilidad del fármaco, no siendo capaces de demostrar los posibles beneficios del medicamento. Uno de estos estudios fue el ensayo Cooperativo canadiense del uso de Ciclofosfamida y Plasmaféresis. En él, se reclutaron 168 pacientes que fueron divididos en 3 grupos: uno recibió ciclofosfamida (1 gr.ev), en días alternos, con prednisona;

un segundo grupo recibió ciclofosfamida (1,5-2 mg/kg/día oral), durante 22 semanas, plasmaféresis durante 20 semanas y corticoides, y un tercero, placebo. La principal conclusión fue la ausencia de diferencias significativas entre el grupo tratado y el placebo.⁽³⁴⁾ Otro agente utilizado es la Mitoxantrona, potente antineoplásico que inhibe la proliferación de Linfocitos T citotóxicos, disminuye la actividad de los T helper y aumenta la actividad de los T supresores, inhibe la actividad de Linfocitos B y de la degradación de mielina mediada por macrófagos. Ensayos clínicos diversos son todavía escasos y pobres para apoyar o rechazar la eficacia del fármaco.

Terapias de Combinación

Las modalidades utilizadas combinan inmunosupresor con inmunomodulador, o dos inmunomoduladores simultáneamente. Las combinaciones comunes son las de AG con IFN-B y las de cualquier inmunomodulador con Mitoxantrona.⁽³³⁾ Esta última se ha probado en estudios recientes en España y EEUU, para las formas remitentes recurrentes agresivas o las secundarias progresivas con evidencia de inflamación importante.

La combinación de IFN-B y Ciclofosfamida fue descrita en pacientes con formas extremadamente activas de EMRR (rápidamente transicionales a secundarias progresivas). En estudio de Patti y cols.⁽³⁵⁾ se demuestra que esta combinación es capaz de detener la progresión de discapacidad y reducir la carga de lesiones en RNM. La reducción del número y carga de lesiones puede indicar un proceso de remielinización. El tratamiento con Ciclofosfamida reduce Linfocitos T en sangre periférica y LCR (cambiando la relación CD4/CD8. Esto induce a un cambio de Linfocitos Th1 hacia Th2, reduciendo las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IFN-gamma e IL-12) e incrementa citoquinas antiinflamatorias (IL-4, TGF-B, IL-6 e IL-

10). En este estudio la terapia de combinación por un período de 18 meses trae efectos positivos hasta por un período de 3 años.

La Integrina alfa 4B1 (VLA-4) es una glicoproteína expresada en la superficie de los linfocitos y monocitos, siendo un importante mediador de la adhesión y migración transendotelial celular, así como regulador de la activación celular inmune en tejidos inflamados. El tratamiento con Natalizumab (NTZ) un anticuerpo monoclonal humanizado en contra de la integrina, perteneciente al grupo de inhibidores de la adhesión celular, reduce la frecuencia de nuevas lesiones aumentadas con gadolinio en RNM⁽³⁶⁾.

En estudio de Miller y col. se enrolaron 213 pacientes de Septiembre de 1999 hasta mayo 2000, siendo asignados a uno de los tres tratamientos previamente establecidos (3 mg/kg de NTZ, 6 mg/kg NTZ o placebo). Los pacientes recibieron una infusión endovenosa cada 28 días por 6 meses, siendo monitorizados por un período adicional de 6 meses para controlar efectos adversos. Este estudio provee evidencia clínica y de imágenes (RNM) que la inhibición selectiva de VLA-4 es una efectiva aproximación al tratamiento de la EM, suprimiendo la formación de lesiones, hecho evidenciable ya al mes luego de la primera infusión. La reducción en la formación de lesiones fue aproximadamente de un 90% con ambas dosis, superando en este sentido a lo logrado en estudios con Interferon-B y AG⁽³⁶⁾.

Finalmente dentro de los intentos terapéuticos cabe mencionar la inmunosupresión intensa seguida de trasplante autólogo de médula ósea. A los pacientes se les extrae médula ósea que posteriormente ellos mismos recibirán. Se les somete a un régimen inmunosupresor intenso con Metilprednisolona en altas dosis, Ciclofosfamida e Irradiación corporal total, en condiciones muy estrictas, como perma-

nencia en unidad hematológica, terapias profilácticas con agentes antimicrobianos, antivirales etc. En estudios con estas terapias la escala EDSS no varió, aunque otras más finas como NRS demostraron variación significativa al cabo de hasta 17 meses post-terapia. La RNM no mostró diferencia⁽²²⁾.

Conclusión

En la medida que se avanza en el conocimiento fisiopatológico de la EM, nuevas terapias, cada vez más específicas, aparecen. Actualmente hay en curso una gran cantidad de estudios de nuevas drogas para EM, sin embargo, ninguna de ellas parece ser más efectiva que las actualmente en uso. Sin duda cada vez se está más cerca al menos de conocer a cabalidad la etiopatogenia de la enfermedad

Referencias

1. Noseworthy J, Lucchinetti C, Rodríguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Eng J Med* 2000; 343: 938-52.
2. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Trastornos de la inmunidad en Patología estructural y funcional, 5º Edición, edit. Interamericana McGraw - Hill, 1995, Madrid, España.
3. Bansil S, Cook SD, Rohowsky - Kochan C. Multiple sclerosis: immune mechanism and update on current therapies. *Ann Neurol* 1995; 37 (S1): S87-S101.
4. Martin R, McFarland H. Experimental immunotherapies for multiple sclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 1996; 18: 1-24
5. European Study Group on Interferon B1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon B-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-97.
6. VW Yong, S Chabot, O Stuve, et al. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998 51: 682-89.
7. Van Oosten B, Barkhof F, Scholten P. et al. Increased Preceding Disease Activity in Patients With Multiple Sclerosis *Arch Neurol* 1998 55: 793-98.

8. Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, et al. Animals Models. *Ann.Neurol* 1994; 36: s47-s53.
9. Hemmer B, Keiseier B, Cepok S, et al. New inmunopatologig insights into multiple sclerosis. *Curr Neurol and Neurosc Reports* 2003; 3: 246-55.
10. Whitacre C, Gienapp I, Meyer A et al. Treatment of autoimmune disease by oral tolerance to autoantigens. *Clin Inmun Inmunopathol*, 1996 (80) 3; S31-9.
11. Calabresi P, Fields N, Maloni H et al. Phase 1 trial of transforming growth factor beta 2 in chronic progressive MS. *Neurology* 1998; 51: 289-92.
12. Cannella B, Hoban C, Gao Y et al. The neuregulin, glial growth factor 2, diminishes autoimmune demyelination and enhances remyelination in a chronic relapsing model for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 10100-5.
13. Browen J, Peterdorf S, Todd R. et al. Phase I study of a humanized anti-CD11/CD18 monoclonal antibody in multiple sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 339-46.
14. Van Oosten B, Hodkinson M, Barkhof F. et al. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR- monitored phase II trial. *Neurology* 1997; 49: 351-57.
15. Vandenbark A, Hasim G, and H. Offner. T cell receptor peptides in treatment of autoimmune disease: rationale and potential. *J Neurosci Res*, 1996; 43: 391-402.
16. Lehmann D, Karussis D, Mizrachi – Koll R et al. Inhibition of the progression of multiple sclerosis by linomide is associated with upregulation of CD4+/CD45RA+ cells and downregulation of CD4+/CD45RO+ cells. *Clin Inmun Inmopathol*, 1997; 85(2): 202-9.
17. Wandinger K, Wessel K, Trilleberg P, et al. Effect of high-dose methylprednisolone administration on immune functions in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 359-65.
18. Sellebjerg F, Frederiksen, J, Nielsen P. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS *Neurology* 1998; 51: 529-34.
19. Mayers L, Ellison G, Merrill J, et al. Pentoxifylline is not a promising treatment for multiple sclerosis in progression phase. *Neurology* 1998; 51: 1483-6.
20. Cantorna M, Hayes C, De Luca H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad SCI USA*, 1996; 93: 7861-4.
21. Goodking D, Rudick, R, Vanderbrug S, et al. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. *Neurology* 1996; 47:1153-7.
22. Takashima H, Smith D, Fukaura H; et al. Pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone induces myelin-antigen-specific IL-4-secreting T cells in multiple sclerosis patients.. *Clin Inmuno Inmunopathol* 1998; 88(1): 28-34.
23. Burt R, Traynor A, Pope R, et al. Treatment of Autoimmune Disease by Intense Immunosuppressive Conditioning and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 1998; 92(10): 3505-14.
24. Karussis D, Meiner Z, Lehmann D, et al. Treatment of secondary progressive multiple sclerosis with the immunomodulator linomide: a double-blind, placebo-controlled pilot study with monthly magnetic resonance imaging evaluation. *Neurology* 1996; 47: 341-6.
25. Arriagada C, Nogales J, Rivera M. Controversias en el tratamiento de la esclerosis múltple en Controversias actuales en neurología y neurocirugía, 1º Ed, edit. Sociedad Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, 1998, Santiago, Chile.
26. Genain CP, Abel K, Belmar N, et al.: Late complications of immune deviation therapy in an non human primate. *Science* 1996; 274: 2054-57.
27. Rivera VM. MD. Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltple. *Rev Neurol* 2001; 32 (3): 285-88.
28. González Amaro R, Sánchez-Madrid F. Moléculas de adhesión intercelular y factores quimiotácticos en la patogenia de la esclerosis múltple. *Rev Neurol* 2002; 35(10): 985-93.
29. Prieto JM, Dapena D, Lema M, et al. Pentoxifilina: Es útil en esclerosis múltple?. *Rev Neurol* 2001; 32(6): 529-31.
30. The Proceedings of the Nutrition society. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 531-35.
31. Prieto JM, Lema M. Interferon Beta en la esclerosis múltple. *Rev Neurol* 2003; 36(10): 980-90.

32. Rudick RA, Ranshoff RM, Lee JC, Pepler R, Yu M, Mathisen PM, et al. In vivo effects of interferon beta 1-a on immunosuppressive cytokines in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1294-3000.
33. Rivera VM. Decisión de tratamiento en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36(1): 80-85.
34. Ruiz-Peña JL, Izquierdo-Ayuso G. Inmunosupresores y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002; 35(4): 373-80.
35. Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, et al. A combination of Cyclophosphamide and Interferon B halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 404-07.
36. Miller D, Khan O, Sheremata W, Blumhardt LD MD, et al. A controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 2003; 348: 15-23.