

Esclerosis múltiple: evidencias y controversias

Multiple sclerosis: evidence and controversies

Ángela María Gutiérrez-Álvarez*

Resumen

Introducción: la esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica recurrente del Sistema Nervioso Central (SNC) El tratamiento de dicha enfermedad ha sido evaluado con múltiples ensayos clínicos controlados que permiten al clínico, hoy en día, contar con información basada en la evidencia para decidir el tratamiento más indicado para cada paciente.

Metodología: este trabajo de revisión bibliográfica parte de la información que sobre este tema se ha publicado en los últimos años, con el objetivo de integrar y actualizar la literatura que trata acerca de esta entidad.

Desarrollo: se revisan los criterios diagnósticos y lo relacionado con los tratamientos disponibles que generalmente se han limitado al manejo de las complicaciones de la enfermedad y al uso de corticoides para el tratamiento de los brotes. Los tres tipos de interferón utilizados, son bien tolerados y reducen aproximadamente en un tercio el número de brotes en las formas remitente recurrente de la enfermedad, sin que exista evidencia de diferencias significativas entre ellos.

Palabras clave: esclerosis múltiple, diagnóstico, interferones.

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is a chronic recurrent inflammatory disorder of the central nervous system. The pharmacological treatment of multiple sclerosis has been evaluated with multiple controlled clinical trials that allow the clinician to count with evidence based information to decide the more indicated treatment for each patient.

Methodology: A review of the scientific literature was conducted to clarify controversial issues in a clinical relevant topic.

Development: The diagnostic criteria and different treatments available are reviewed, in order to consider the clinical utility of the disease

Recibido: septiembre 1 de 2005

Aceptado: septiembre 23 de 2005

* Neuróloga. Especialista en docencia universitaria. Magister en Epidemiología clínica. Profesora-Investigadora-Facultad de Medicina, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia. Miembro del grupo de Investigación en Neurociencias e Investigación Clínica de la misma universidad. Correspondencia a: Ángela María Gutiérrez-Álvarez. Oficina de Investigaciones, Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Calle 63D #24-31. Fax 571-3474570 ext 236. E-mail: amgutier@urosario.edu.co

modifying agents such as the immunomodulatory treatments. The three used types of interferon are well tolerated and reduce in approximately a third the number of bouts in the

remittent recurrent form; there is no significant difference between the three of them.

Key words: Multiple sclerosis, diagnosis, interferons.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) afecta a más de dos millones de personas en el mundo. Su distribución mundial atiende más a la genética que a la latitud geográfica. Afecta primordialmente al sexo femenino (2:1) durante las edades de 15 a 45 años durante los años más productivos laboralmente en los que hay un alto riesgo de producir una discapacidad neurológica importante (1).

La enfermedad temprana se caracteriza por una inflamación segmental en las regiones perivasculares. La resonancia magnética nuclear (RMN) muestra estas zonas activamente en las imágenes de T1, que se refuerzan tras la administración del gadolinio. A la inflamación le sigue la desmielinización y también, una pérdida axonal temprana. Clínicamente se presentan como recaídas típicas de EM de tipo remitente/recurrente (EMRR). La enfermedad progresiva presenta un aumento en atrofia debido al incremento de la pérdida axonal y de la destrucción tisular. Se estima que aproximadamente la mitad de pacientes que inician con la forma de EMRR (80% de los casos), sin tratamiento, al cabo de diez años se convierten en la forma secundaria progresiva (EMSP). Un 5% presentan una forma agresiva recurrente/progresiva (EMRP) y un 10% tienen una forma no inflamatoria desmielinizante progresiva, que no experimenta periodos de remisión y que se clasifica como primaria/progresiva (EMPP) (1, 2).

Este artículo revisa la información disponible, publicada en los últimos años, sobre el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple (3), con el objetivo de integrar y actualizar la literatura acerca de esta entidad.

DESARROLLO

Etiopatogenia: Se desconoce. Los estudios genéticos epidemiológicos e inmunológicos sugieren que la lesión del Sistema Nervioso central (SNC) se debe a una respuesta inmune anómala, en pacientes genéticamente predispuestos, por parte de los linfocitos T contra autoantígenos que simulan péptidos constitutivos de la mielina. Un aspecto importante es que los linfocitos no activados no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se requiere su activación periférica para que lo hagan, y se precisa, además, de la rotura de dicha barrera para que pasen al Sistema Nervioso Central (4).

Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión de la EM se caracteriza por infiltración perivascular de linfocitos y macrófagos asociada a desmielinización, aunque existen diferentes patrones de lesión que sugieren que la desmielinización es el resultado final común de diferentes vías inmunológicas; en los casos de mayor agresividad, pueden llevar hasta una lesión axonal irreversible (5, 6).

Se desconoce qué produce la activación periférica de los linfocitos T, pero en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM se han detectado anticuerpos contra distintos posibles autoantígenos: la proteína básica de mielina, la proteína proteolípídica, la glicoproteína asociada a la mielina, la proteína oligodendrogial de la mielina, la α -B-cristalina, la transaldolasa, fosfodiesterasas, proteínas de choque térmico, antígenos astrocitarios (proteína S-100), algunos antígenos endoteliales y factores nucleares. En ausencia de autoantígenos, la activación del sis-

tema inmunitario también podría llevarse a cabo por otros mecanismos: mimetismo antigénico (agentes infecciosos), activación por superantígenos o activación por vía del CD2.

En resumen, la hipótesis inmunopatogénica de la EM presupone que unos linfocitos T auto-reactivos, tras un período de latencia de años, se activan por un factor local o sistémico y pasan selectivamente la barrera hematoencefálica. Una vez en el SNC, sufren una expansión clonal y dan lugar a una cascada de reacciones proinflamatorias mediadas por linfocitos Th-1 cuyo resultado final es la destrucción de la lámina de mielina, de los axones o de los oligodendrocitos. Esta reacción se controla por la secreción de moléculas antiinflamatorias por parte de los linfocitos Th-2. Probablemente, el desequilibrio sostenido entre linfocitos Th-1 y Th-2 da lugar a un mayor grado de lesión (7).

Diagnóstico: Para el diagnóstico de la EM se deben tener en cuenta aspectos subjetivos y aspectos objetivos. Éste debe ser realizado por un experto que esté familiarizado y conozca la patología, los diagnósticos diferenciales y las pruebas paraclínicas las cuales serán un complemento en el proceso diagnóstico. Para el diagnóstico de esta entidad se han tenido en cuenta diferentes autores, diferentes clasificaciones, diferentes aspectos. La mayoría (8-12) tiene en cuenta sólo el aspecto clínico, algunos pocos tienen en cuenta las imágenes por resonancia. Sin embargo, desde el año 2001 se han aceptado ampliamente los criterios diagnósticos de McDonald ya que incluyen características clínicas, paraclínicas e imágenes por resonancia magnética (13).

Su objetivo es demostrar la diseminación de la enfermedad tanto en espacio como en tiempo, y establece dos niveles de certeza: EM o EM posible. Para el diagnóstico es importante tener claras las siguientes definiciones:

Brote: episodio de disfunción neurológica (definido tanto por síntomas subjetivos como por observación objetiva) del tipo de trastornos que suele observarse en la esclerosis múltiple, con una duración superior a 24 horas. Se deben excluir pseudobrotos (infecciones, cambios de temperatura). Igualmente, se debe tener presente que múltiples episodios paroxísticos de más de veinticuatro horas constituyen un brote.

Tiempo interbrote: para definir dos brotes separados deben existir al menos treinta días entre el inicio del primer brote y el inicio del segundo brote.

Alteraciones paraclínicas:

En RNM: Se deben cumplir tres de los siguientes cuatro criterios: a) lesión que capta el gadolinio, o nueve lesiones hiperintensas en T2 si no hay realce con el gadolinio, b) una o más lesiones infratentoriales, c) una o más lesiones yuxtacorticales, d) tres o más lesiones periventriculares. Una lesión espinal es equivalente a una lesión cerebral. Las lesiones deben tener como mínimo un diámetro de 3mm (14, 15).

En LCR: presencia de bandas oligoclonales (no presentes en suero) o aumento del índice de IgG (16, 17).

En potenciales evocados visuales: aumento de la latencia de onda, pero con adecuada preservación de la onda P100 (18).

Estos criterios de McDonald tienen una sensibilidad de 74%, una especificidad de 86% y una exactitud de 80% (13). Aunque se encuentran controversias al respecto, son claramente útiles estos criterios cuando son aplicados por especialistas en el área de la neurología.

Tratamiento: si consideramos la hipótesis inmunopatogénica correcta, las posibilidades terapéuticas pueden dirigirse a impedir o detener esta cascada de reacciones en diversos puntos (19).

Desde 1868, Jean Martin Charcot reconoce la necesidad de buscar un tratamiento para la esclerosis diseminada en placas, como se conocía en ese entonces, por ser una enfermedad neurológica multifocal y rápidamente progresiva. Experimentó múltiples tratamientos, entre ellos el cloruro de oro, el nitrato de plata, el sulfato de zinc, la estroscina, la belladona, las ergotaminas, la hidroterapia y la estimulación eléctrica (20).

A lo largo del siglo XX la mayoría de los tratamientos de los enfermos con EM se limitaron al manejo de las complicaciones de la enfermedad y al uso de corticoides para el tratamiento de los brotes. Se han utilizado inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporina A, mitoxantrona, cladribina) con el fin de atenuar una respuesta inmune que se consideraba exagerada y descontrolada. Para suprimir los linfocitos T citotóxicos se han empleado estrategias como la irradiación linfoide total, la plasmáféresis y el trasplante autólogo de médula ósea. El aciclovir y las inmunoglobulinas también se han utilizado para modificar el curso evolutivo de la enfermedad.

Interferones (IFN):

Interferones β : su aplicación en la EM se inició en la década de los ochenta, y estuvo basada en el efecto antivírico que se identificó a partir de células infectadas por un virus que tenía una especial capacidad de resistencia a la infección al sintetizar una sustancia capaz de interferir en el proceso de replicación. Los interferones forman parte de un grupo de moléculas naturales denominadas citocinas que actúan como mensajeros intercelulares y desempeñan en el organismo acciones antivíricas, antitumorales y antiproliferativas, además tienen una acción inmunomoduladora (19). Para uso clínico en la EM hay dos formas: el IFN β -1b: obtenido por ingeniería genética a partir de la bacteria *escherichia coli*; y el

IFN β -1a: obtenido por ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster.

Las características de ambas moléculas de IFN son ligeramente distintas, y esas diferencias se han considerado de interés farmacocinético, al poder adaptarse mejor al receptor humano el IFN natural que el recombinante (el más parecido al natural es el IFN β -1a).

Mecanismo de acción: No se conoce bien. Dado que el IFN es una molécula con una gran cantidad de actividades inmunológicas en la EM, se han postulado diferentes acciones que llevan a corregir el desequilibrio en la actuación de linfocitos Th-1 y Th-2 lo que se denomina inmunomodulación:

- Inhibición de la proliferación de linfocitos T autorreactivos
- Inhibición de la expresión de los antígenos del sistema HLA II,
- Disminución de la expresión de adhesinas, quimiocinas y metaloproteasas del endotelio vascular. Ello impide la migración de linfocitos T reactivos al SNC, y la disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IFN δ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-12), con aumento de la síntesis de citoquinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10).

Todo esto sugiere que el IFN β es un fármaco inmunomodulador que actúa fundamentalmente sobre los linfocitos Th-2, secretores de IL-4 e IL-10. Estos efectos biológicos, se realizan, probablemente, a través de receptores regulados genéticamente, pero las poblaciones celulares específicas y los genes 'sensibles' al IFN se desconocen.

En general, la tres presentaciones de IFN han demostrado eficacia, ya que reducen en un 30-35%, aproximadamente, el número anual de brotes (la intensidad y duración de los brotes en pacientes tratados con IFN es menor que en los no

tratados) y determinados parámetros de la RMN cerebral, fundamentalmente la carga lesional y la actividad de la enfermedad. El grado de invalidez de los pacientes al inicio del tratamiento puede influir en la efectividad del IFN. Diferentes estudios clínicos como el de Betaferón® (interferón β -1b) (21-23), el de Avonex® (interferón β -1a) (24, 25), el de Rebif® (interferón β -1a) (26, 27) y los ensayos clínicos comparativos (28-31) no son comparables, pues hay diferentes diseños de estudio. El tipo de IFN con diferentes vías de administración y diferencias respecto a su biodisponibilidad y actividades específicas, así como las características clínicas de los pacientes incluidos, no son similares. Así mismo, en estudios de las formas secundarias progresivas, ligeras diferencias pueden dar lugar a resultados muy dispares e incluso contradictorios. En la EM progresiva secundaria no existe evidencia definitiva de eficacia de los IFN.

La dosis óptima de IFN a utilizar y la vía de administración son, actualmente, dos aspectos en discusión.

Como efectos secundarios del IFN, el síndrome pseudogripal es muy similar con los tres tipos de IFN. Los IFN de administración subcutánea

producen lesiones dérmicas, en ocasiones graves, que no se observan con el IFN de administración intramuscular.

Otro aspecto controvertido en relación con los IFN es el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Se sabe que los anticuerpos anti IFN aparecen meses después de iniciar el tratamiento y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, aunque en algunos pacientes desaparecen posteriormente. Por otra parte, su desarrollo es más frecuente en los pacientes tratados con IFN β -1b que en los pacientes tratados con IFN β -1a. Parece haber relación con la dosis. La vía de administración subcutánea es más inmunogénica que la intramuscular. Sin embargo, aunque inicialmente se sospechó que la aparición de estos anticuerpos podría tener relevancia clínica, los resultados de algunos estudios sugieren continuar con el tratamiento aunque el paciente tenga anticuerpos anti IFN (19, 32). La aparición de anticuerpos neutralizantes tiene un significado incierto y no excluye el tratamiento si la evolución clínica es buena.

En el presente trabajo no se presentó ningún conflicto de interés financiero, político o académico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
2. Rivera VM. Decisión del tratamiento en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003;36:80-85.
3. Gutiérrez-Alvarez AM, González-Silva J, López-Forero P, Ojeda-Moncayo E, Sánchez-Múnica J, Toro-Gómez J, et al. Esclerosis Múltiple. En: Zurek R, editor. Consensos en Neurología: guías de práctica clínica. Bogotá, Colombia: Exlibris Editores; 2001, 1ª edición. p.1-13.
4. Hafler DA, Weiner HL. MS a CNS systemic autoimmune disease. *Immunol Today* 1989;10:104-107.
5. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1986;19:578-587.
6. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.

7. Andersson PB, Waubant E, Goodkin D, How should we proceed with disease-modifying treatments for multiple sclerosis? *Lancet* 1997;349:586-7.
8. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, *et. al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 2000;47:831-835.
9. Poser CM, Paty DW, Schleinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, *et. al.* New diagnostic criteria for múltiple sclerosis: guidelines for research protocols *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
10. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, *et. al.* Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
11. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, *et. al.* Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993;43(5):905-9.
12. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LE, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, *et. al.* MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38(2):180-5.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et. al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
14. Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, *et. al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
15. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, *et. al.* Isolated demyelinating síndromes:comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2002;21:702-706.
16. Anderson M, Alvarez-Cermenó J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, *et. al.* Cerebrospinal fluid in the diagnosis of múltiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:897-902.
17. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jordi R, Borrás C, *et. al.* Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001;7:359-63.
18. Halliday AM, ed. Evoked potentials in clinical testing. 2ª ed. London: Churchill Livingstone, 1993. p:1-741
19. Prieto JM, Lema M. Interferón α en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003;36:980-90.
20. Charcot JM. De la sclérose en plaques disséminées. - anatomie pathologique. En: Delahaye A and Lecrosnier E editeurs. Lecons sur les maladies du système nerveux. Tome 1:196:220. Paris 1886.
21. The IFNB Múltiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61
22. Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, The IFNB Múltiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: II. MRI analysis results of a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667.
23. IFNB Múltiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon β -1b in the treatment of múltiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-85.

24. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, *et al.* Intramuscular interferon β -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
25. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Use of brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 1999;53:1698-1704.
26. PRISMS Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled study of interferon β 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
27. The PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: long term efficacy of interferon β -1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-1636.
28. Freedman MS. Once-weekly interferon for MS (OWIMS) Study Group. Dose – dependent clinical and magnetic resonance imaging efficacy of interferon beta-1a (Rebif) in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;44:992.
29. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E. The independent comparison of interferon (INCOMIN) Trial Study Group, *et al.* Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2 year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-1460.
30. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, *et al.* for the EVIDENCE (Evidence of interferon dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI research group. Randomised, comparative study of interferon beta-1a treatment regimen in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;59:1496-1506.
31. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. The European Interferon β -1a (Avonex) Dose-comparison Study Investigators, *et al.* A randomised, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon α -1a in relapsing MS. *Neurology* 2002;59:1507-1517.
32. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. Mechanism of action. *Neurology* 1998;51:682-689.