

USO DE INTERFERONES EN EL TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Maria Eugenia Balbuena Aguirre, Maria Cecilia Berecochea,
Carlos Fernando Brest, Oscar Andrés Ramírez Candia
Dr. Pedro Raúl Alcaraz

Introducción

Las enfermedades que afectan la mielina constituyen una significativa proporción de las afecciones neurológicas que comprometen a adultos jóvenes. Las enfermedades que afectan la mielina pueden producirse por destrucción de la vaina de mielina normalmente formada, son las enfermedades mieloclasticas o desmielinizantes, como lo es la esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante de probable etiología autoinmune mas frecuente; es por eso que uno de los objetivos del tratamiento es la utilización de interferones (INFs) para frenar la progresión de la enfermedad. (9)

Objetivos

Recopilar los datos científicos existentes y disponibles acerca de la utilización de interferones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Fuente y selección de datos

Los datos sobre la utilización de INFs en el tratamiento de la esclerosis múltiple fueron tomados de 11 artículos, dentro de los cuales se revisaron estudios publicados en lengua inglesa entre 1999 y 2003 que figuran en Medline. También se obtuvieron datos de libros de Neurología y de Medicina Interna de referencia con artículos relevantes.

Desarrollo y discusión del tema

La Esclerosis Múltiple debe ser tratada desde dos aspectos diferentes, el primero, destinado a suprimir el fenómeno autoinmune, el segundo focalizado en el manejo de los síntomas.

Nuevos agentes terapéuticos se han comenzado a utilizar a fin de disminuir la frecuencia de exacerbaciones durante el curso de la enfermedad; el interferón beta 1a y el interferón beta 1b (INF), la administración de estas dos alternativas ha contribuido a alterar el curso natural de la enfermedad en pacientes con exacerbaciones y remisiones. Se vio una disminución del 30-35% en la incidencia de nuevos ataques.

Los datos actuales no permiten concluir si existe disminución en la progresión del déficit neurológico; sin embargo, en el caso de los INFs existen claras evidencias de que el fe-

nómeno de desmielinización demostrable por R. M. se halla reducido.

Existen evidencias preliminares por las cuales se sugiere que el uso de INF beta 1b podría ser de utilidad también en las formas progresivas. No obstante, actualmente estos datos no resultan totalmente concluyentes.(9)

Aunque el mecanismo de acción aun no se conoce exactamente, pareciera ser que disminuye los niveles de INF gamma, que se piensa a su vez aumenta las posibilidades de producir ataques de E.M.

La dosis recomendada en paciente con E.M. que presenten periodos de exacerbación y remisión es de 8 millones de unidades día por medio, aplicada por vía subcutánea por un periodo de 2 a 3 años. (10)

Se sabe que los INFs beta poseen una serie de efectos neuromoduladores que, aisladamente o en conjunto, podrían reducir el numero de brotes de la enfermedad.

Este fármaco reduce la proliferación de los linfocitos T, bloquea la secreción de INF gamma y reduce su acción periférica, inhibe la liberación del factor de necrosis tumoral y de linfotoxinas, factores ambos con propiedades toxicas sobre los oligodendrocitos, y, finalmente, es capaz de restablecer la función de los linfocitos T supresores. (11)

Esta en estudio el mecanismo más relevante del INF que seria su capacidad de modular la inmunorespuesta. Recientemente se ha propuesto que los efectos beneficiosos del INF beta podría depender de su capacidad de modular la función del astrocito; es decir que promueve la supervivencia del astrocito primario con el estímulo de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), estos efectos benéficos dependen, por lo menos en parte, de su capacidad de proteger al astrocito contra la muerte apoptotica de la célula que ocurre, en etapas tempranas, como parte de la patogénesis de la enfermedad. (3)

Se han identificado genes regulados por el INF beta durante el tratamiento de la E.M., y analizando los mecanismos moleculares de la enfermedad a través de la tecnología microarray de ADN se ha comparado el perfil de la expresión de genes de 3 las células T y no T antes y después de la terapia. Se observo la alteración perceptible de la expresión de 21 genes entre 3 y 6 meses después del tratamiento con INF beta, coincidiendo con un cla-

ro beneficio en la disminución de la progresión de la enfermedad. (4).

En la E.M. una muerte apoptótica deteriorada de las células inmunes activadas CNS-específicas, conducen a su persistencia patógena y a mantener de esa manera la inflamación crónica del cerebro.

Utilizando tratamiento sistémico con IFN beta, se investigaron a través de los métodos de ELISA y PCR las células inmunes periféricas de la sangre de estos pacientes para conocer si hay expresión de genes apoptóticos reguladores CD95, el ligand CD95, el TIRON, Bcl-2, Bcl-x(L), Bag-1 y el caspase 3.

Se concluyó que se produce un aumento significativo en el índice de apoptosis de células inmunes en respuesta al tratamiento con IFN beta, los niveles de Bcl-2 se elevan permanentemente y los de Bag-1 se elevan transitoriamente, no hubo alteración de otros genes apoptóticos reguladores.

La terapia inmunoreguladora con IFN beta implica la inducción de la muerte apoptótica de la célula a través del up-regulation del ARN de los miembros de la familia Bcl-2, esta susceptibilidad creciente a la apoptosis puede contribuir a la reducción de las lesiones inflamatorias del cerebro durante el tratamiento(5).

El IFN beta 1-a intramuscular, no solo ha demostrado ser útil en los pacientes con E.M. establecida, sino que también ha demostrado su utilidad en aquellos pacientes que presentaron un primer episodio clínico de desmielinización (neuritis óptica, mielitis transversa, o un síndrome cerebeloso o del tallo encefálico) con evidencia de desmielinización subclínica previa, demostrada en la resonancia magnética cerebral. Estos pacientes recibieron tras un tratamiento inicial con corticosteroides, inyecciones intramusculares semanales de 30 ug de IFN beta 1a, y durante los 3 años del tratamiento mostraron una probabilidad significativamente menor de desarrollar una E.M. clínicamente establecida, así como también una reducción relativa del volumen de las lesiones cerebrales, un menor número de lesiones nuevas o de agrandamientos de las lesiones y un menor número de lesiones potenciadas con gadolinio.(7).

La resonancia magnética es un método importante en el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la E.M., cuando esta da normal o no puede ser realizada, se utiliza como un índice confiable para el seguimiento del progreso de la enfermedad los potenciales evocados visuales seriales (VEPS), esto se utilizó en pacientes tratados con IFN beta 1b(2).

El Leptin es un marcador en la remisión-recaída de la E.M., en los pacientes que reciben terapia con IFNs beta, este se dosa de la sangre del paciente y disminuye en los enfer-

mos que reciben IFN beta y se observa un aumento antes de la primera exacerbación clínica de la E.M.. El Leptin desempeñaría un papel patógeno en la E.M. y podría ser un marcador útil de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.(8).

La utilización del IFN beta 1b ha desencadenado en algunos pacientes la aparición de reacciones cutáneas como efectos colaterales, estas consisten en placas eritematosas más frecuentemente, también úlceras cutáneas, placas esclerodermiformes y en menor grado trombosis vascular. Estas lesiones son más persistentes en el sexo femenino y no suele ser preciso retirar la medicación.(6)

Se han descrito casos de E.M. como efecto nocivo de la administración más o menos prolongada de IFN alfa 2 recombinante y natural para tratar patologías como la leucemia mielocítica crónica y la hepatitis activa crónica C. Presentaron síntomas tales como sensación disminuida de vibración, hiperreflexia profunda y entumecimiento en miembros inferiores y disfunción del intestino y la vejiga.

Las imágenes de resonancia magnética, demostraron múltiple áreas pequeñas hiperintensas en la sustancia blanca del cerebro y en la medula espinal, el examen de LCR reveló células mononucleares en aumento, elevación de proteínas incluyendo la proteína básica de mielina. Recibiendo metilprednisona 1000 mg/día durante 3 días se produce la recuperación de cierta extensión.(1).

Todavía quedan algunas cuestiones y problemas difíciles de resolver. Aun se debe delimitar que pacientes han de tratarse con IFN beta y cual es con certeza el mecanismo de acción de este fármaco.

Aunque el IFN beta no debe considerarse como un tratamiento curativo de la E.M., los resultados publicados indican que por primera vez es posible alterar la evolución de la enfermedad, lo que significa un avance extraordinario en las investigaciones, hasta ahora infructuosas, del tratamiento de la E.M.(11).

Conclusión

La utilización de los IFNs ha demostrado la posibilidad de cambiar la historia natural de la enfermedad y mejorar las expectativas de calidad de vida de los pacientes con E.M.

Hoy en día es un desafío para el neurólogo en general y para el especialista en E.M., responder a algunos de los muchos interrogantes que aun hoy no han sido dilucidados acerca de este tratamiento.

En conclusión la presente revisión solo pretendió extender el beneficio hasta hoy conocido del uso de IFN beta en pacientes con la forma remisión-recaída de la E.M.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Matsuo T, Takabatake R. Múltiple sclerosis-like disease secondary to alpha interferon. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002 Dec; 10 (4): 299-304.
- 2- Anlar O, Kislil M, Tombul T, Ozbek H. Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and later two years of the therapy of the interferon. *Int J Neurosci.* 2003 Apr; 113(4): 483-9.
- 3- Barca O, Ferre S, Seoane M, Prieto JM, Lema M, Senaris R, Arce VM. The interferón beta promotes survival in primary astrocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neuroimmunol.* 2003 Jun; 139 (1-2): 155-9.
- 4- Koike F, Satoh J, Miyake S, Yamamoto T, Kawai M, KiKuchi S, Nomura K, Yokoyama K, Ota K, Kanda T, Fukazawa T, Yamamura T. The microarray analysis identifies genes beta-regulated interferón in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003 Jun; 139 (1-2): 109-18.
- 5- Gniadek P, Aktas O, Wandinger KP, Bellmann-Strobl J, Wengert O, Weber A, von Wussow P, Obert HJ, Zipp F. The treatment IFN-beta systemic induces the apoptosis of outlying immune cells of the MS. *J Neuroimmunol.* Apr 2003; 137(1-2): 187-96.
- 6- Fortuño Y, Macoval J, Gallego I, Moreno A, Arbizu T, Peyri J. Reacciones cutáneas por interferón beta en una serie de 92 pacientes con esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc.)* 1999; 113: 447-448.
- 7- Lawrence D, Jacobs, et al. Therapy with interferón beta 1a initiate intramuscular during a first desmielinizacion episode in the multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
- 8- Batocchi Ap, Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, Carella C, PA De Tonali, Mirabella M. Leptin like marker of the activity of the multiple sclerosis in patients treated with interferón beta. *J Neuroimmunol.* 2003 Jun; 139(1-2): 150-4.
- 9- Micheli F. *Neurología.* Buenos Aires - Argentina. Edit. Panamericana Edición 2001. Capitulo 5: 117-127.
- 10- Uribe Uribe CS, Chacon Arana A, Ponbo Lorenzana P. *Fundamentos de Medicina: Neurología.* Medellín – Colombia. Edit. CIB, Edición 5ª 1997; 26: 375-376.
- 11- Farreras-Rozman. *Medicina Interna.* Madrid – España. Edit. Mosby/Doyma libros. Edición 13ª. Sección 12 Neurología. 1995:1488-1489.