



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Artículo especial

# Esclerosis múltiple

**Prof. Adj. Dr. Reynaldo E. Menichini (\*) - Dra. María Laura Menichini (\*\*)**

Se define a la esclerosis múltiple, o en placas, como una enfermedad inflamatoria demielinizante del sistema nervioso central. Es la causa más frecuente de discapacidad neurológica progresiva en adultos jóvenes, en el mundo. El motivo de su nombre está dado por sus rasgos patológicos, presencia de placas de demielinización focal con posterior cicatrización glial reactiva en la sustancia blanca del cerebro, tronco, cerebelo y médula espinal. Las lesiones inflamatorias asientan alrededor de las pequeñas venas y vénulas con activación de macrófagos y linfocitos, produciéndose demielinización con preservación total a veces (en fase inicial), y otras, la mayoría, parcial de los axones (fundamentalmente en estadios avanzados), acompañándose en distintos grados, de reacción astrocítica cicatricial y/o de remielinización, de acuerdo al tipo de placa.

La enfermedad es sospechada cuando los pacientes sufren ataques de compromiso neurológico agudo repetidos o refieren, por el contrario, un deterioro neurológico progresivo.

### Forma habitual de presentación

Los ataques, brotes o exacerbaciones deben durar no menos de 24 hs. Se consideran como tales a todas las variaciones que se produzcan en síntomas o signos durante el primer mes de iniciada la afección como

correspondientes al mismo brote. Habitualmente remiten en forma total o, casi total en la mayoría de los casos. Esta forma se conoce como a brotes y remisiones.

### Imágenes en la forma a brotes y remisiones

Una RMN convencional, en sus secuencias T1, T2 y FLAIR, en este período muestra habitualmente más lesiones de las esperadas de acuerdo a los síntomas, explicado inicialmente por la presencia de placas en áreas no elocuentes del encéfalo, esto último es por analogía semejante a infartos silentes en el período asintomático de la enfermedad cerebrovascular. La inyección de contraste, gadolínico (Gd) puede mostrar en la secuencia T1, un realce en la fase aguda demostrando la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) y la actividad de la placa. La RMN funcional del cerebro muestra expansión de las áreas activadas por reclutamiento de otras redes neuronales compensatorias (teoría actual de la reserva cerebral, cuando se sobrepasa dicha reserva aparecen los déficits persistentes).

### Otras formas de presentación o de evolución en el tiempo

Existen otros pacientes cuyo padecimiento se exterioriza por un deterioro progresivo e insidioso de discapacidades sin evidencias de ataques. Corresponde a la forma conocida como primariamente progresiva. Cabalgando entre ambas podemos encontrar que la forma a brotes y remisiones adopta después de un tiempo variable de años una evolución secundariamente progresiva, o, a la inversa, en el curso de una primariamente progresiva, aparecer pequeños brotes de empeoramiento agudo con nuevas lesiones en la RMN. De cualquier manera, y aceptando variaciones en la duración y agresividad de la enfermedad, ésta es progresiva con una discapacidad acumulativa que los tratamientos convencionales no han logrado detener.

#### (\*) Prof. Adj. Dr. Reynaldo E. Menichini

- Profesor adjunto de Neurología. Escuela de Medicina. Facultad de Cs. Médicas. UNR.
- Subdirector Carrera de especialización en Neurología. UNR.
- Ex-profesor titular de Neurología. Universidad Abierta Interamericana.
- Jefe del departamento de Neurología. Sanatorio Británico.

#### (\*\*) Dra. María Laura Menichini

- Médica neuróloga Sanatorio Británico.
- Médica neuróloga Instituto de Neurociencias de Rosario.
- Médica neuróloga Instituto CAICI.

© 2009 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Mayo de 2009

## Patología

El concepto original patológico y topográfico fue cambiando en el tiempo a través del desarrollo de las distintas secuencias de resonancia magnética nuclear y de la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad. Esto llevó a dejar en claro que el sistema nervioso central de estos pacientes no sólo se afecta a nivel de las placas, sino también en cambios globales en la sustancia gris y en la denominada sustancia blanca de apariencia normal (NAWM= normal appearing white matter).

Dada la descripción de su ocurrencia perivenular es lógico imaginar que las placas serán encontradas más fácilmente en los lugares donde mayor densidad vascular hay, léase los nervios ópticos y el quiasma, los pedúnculos cerebelosos, sustancia blanca periventricular y la subcortical del prosencéfalo, y, las cordones laterales de la médula.

Pero no sólo se afecta la sustancia blanca y, hoy en día, se ha demostrado claramente el compromiso de la sustancia gris, tanto a nivel cortical como de los núcleos basales. En realidad la afectación de la corteza ya había sido descrita previamente, especialmente la atrofia en la secuencia MT (magnetization transfer en la RMN), en los pacientes con forma primariamente progresiva o en las etapas progresivas de la enfermedad.

Las lesiones piales parecen ser específicas de esclerosis múltiple y no se verían en otras enfermedades demielinizantes.

La inflamación linfocítica en la demielinización cortical es más escasa y dispersa. En pacientes portadores de infiltrados inflamatorios tipo folículo linfático las lesiones serían más agresivas.

Las corticales cursan con escasa alteración de la barrera hematoencefálica, de ahí el mínimo o nulo realce con gadolínico, salvo en las corticosubcorticales donde el edema vasogénico es más evidente.

La atrofia cortical con pérdida neuronal es evidenciada por la RMN en la evolución de los pacientes con EM. Parte dependería del daño inflamatorio tisular local y parte de la degeneración walleriana a partir de lesiones de la sustancia blanca dependiente alejada.

La aparición de las nuevas técnicas de RMN (magnetization transfer, tensor de difusión y espectroscopia), han permitido demostrar muchas más lesiones que con las técnicas convencionales, llevando a la hipótesis que la esclerosis múltiple sería más bien una esclerosis difusa del encéfalo.

Hoy en día se acepta que la enfermedad desde el punto de vista imagenológico es 5 a 10 veces más activa que mirada clínicamente (nuevamente la teoría de la reserva cerebral).

En el pensamiento de pasos a seguir para llegar al daño de la mielina se comenzaría como paso 1, a la activación de las linfocitos Th0 en la periferia, los sobrerregularían moléculas de adhesión al endotelio (paso 2), y responderían a gradientes de kemokinas locales (paso 3), con posterior secreción de metaloproteasas de la matriz endotelial e invasión (paso 4), y en el SNC se

reactivan (paso 5), teniendo una participación activa en la biología los elementos del mismo.

La base microscópica esta dada por la presencia de linfocitos y macrófagos que han atravesado los vasos y agreden al oligodendrocito, a su vaina de mielina y a los axones recubiertos por ellas. Lo han hecho aprovechando una sobre expresión de las moléculas de adhesión tisular del endotelio que permiten esa migración transvascular para iniciar el proceso inflamatorio, demielinización, remielinización, disfunción y eventual degeneración axonal, apoptosis del oligodendrocito y por último degeneración neuronal y gliosis de cicatrización.

En la EM existe la posibilidad, por alteración inmunológica, de no reconocer auto antígenos con inflamación y daño tisular. Se lo asemeja a una reacción contra transplantes.

Se han demostrado linfocitos T que reaccionan contra fragmentos de mielina y que son más resistentes a la apoptosis (lo que explicaría la poca respuesta a tentativas de sustancias anti CD4 como tratamiento).

El evento clave parece ser la activación periférica de ciertos linfocitos T ante antígenos de la mielina ya que fueron medidos en sangre de pacientes con EM. En personas normales hay células reactivas a antígenos de la mielina pero se encuentran en estado de reposo o inactivadas a razón de 1 por ml. de sangre.

Según la teoría de mimetismo molecular para la reactivación de la célula T necesita ser expuesta a un antígeno, como un fragmento de una proteína viral, que estructuralmente semeje una proteína de la mielina, presentado por una célula presentadora de antígenos, como macrófago o dendrítica, en asociación al MHC tipo 2 (HLA en el humano), en su variante DR-2 fundamentalmente. Necesita también la activación de moléculas coestimuladoras, fundamentalmente entre CD40 y CD40 ligando y entre B/ y CD28. También puede serlo por otra proteína presente normalmente en el cuerpo, por ejemplo por la butirofilina de la leche materna, la que daría una reacción cruzada con glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG). Estos células Th1 CD4+ activados secretan citokinas proinflamatorias como IL-1, IL-12, interferon gamma y factor de necrosis tumoral alfa (TNF), los que sobre regulan las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares.

Las células T activadas expresan receptores para moléculas de adhesión, quemokinas y metaloproteasas de la matriz del endotelio, preparándose para enlentecer su desplazamiento, favorecer su rodamiento y al mismo tiempo, su unión al endotelio a través de sus moléculas de adhesión. Usando las metaloproteasas disuelve la matriz intercelular y ocurre la diapedesis. Transendotelial se encuentran las fibras de fibronectina y las utilizan como vías de tránsito y llegada al lugar de la inflamación, donde se hay expresadas citokinas inflamatorias que crean un gradiente de concentración con el ambiente intravascular atrayendo a las células T a través de sus receptores. Evitar la migración linfocitaria a través del endotelio llevó al desarrollo de moléculas conocidos como inhibidores selectivos de la

adhesión (SAM) como una forma de disminuir la inflamación.

Al abrirse la barrera hematoencefálica (BHE) por acción de las metaloproteasas pueden pasar también anticuerpos plasmáticos.

Al pasar la BHE los linfocitos T sufren una nueva activación por la presencia de microglia y de macrófagos que actúan como células presentadoras de antígenos, respondiendo con una liberación de citocinas proinflamatorias.

No solamente los linfocitos T CD8+ y CD4+ reactivos pueden lesionar la mielina y matar al oligodendrocito y a las neuronas, también las microglías y los macrófagos pueden infligir daño a través de la liberación de óxido nítrico, TNF, aminoácidos excitotóxicos y enzimas proteolíticas y lipolíticas. También contribuyen al daño axonal por radicales libres, por estímulo anticuerpos complemento-dependientes y por pérdida de los factores tróficos del oligodendrocito.

En contraste a las células TH1, las células TH2 son consideradas como anti inflamatorias. Secretan citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-10 que tienden a infrarregular la producción de citocinas proinflamatorias de las TH1 y de los macrófagos.

Inicialmente los linfocitos T fueron los únicos villanos de la cadena inflamatoria demielinizante, ahora los linfocitos B han demostrado participar muy activamente en el proceso. A diferencia de los linfocitos T activados periféricamente, los linfocitos B y las células plasmáticas maduran dentro del SNC del paciente y para la producción de anticuerpos oligoclonales específicos y autóctonos dentro del mismo. Influyen, junto con los linfocitos T, en la producción de quemocinas que dirigen la organogénesis de estructuras linfoides ectópicas. Esto se asocia a la presencia de nódulos linfáticos mayormente en los espacios perivasculares de Virchow-Robin y en las meninges. No sólo esto, los linfocitos B se comportan como excelentes células presentadoras de antígenos, expresando HLA preferentemente DR-2. Regulan también la respuesta inmune, o a través de los linfocitos T o, a través de citocinas pro-inflamatorias u otras anti-inflamatorias. Esto sería a través del ligando CD40 al linfocito B, si no le presentan antígeno en el receptor de la célula B producirían citocinas antiinflamatorias, si le presentan antígeno en el receptor producirían citocinas proinflamatorias.

También hay citotoxicidad mediada por radicales libres, óxido nítrico, transmisores excitotóxicos, etc.

Algunas placas muestran marcada agresión citotóxica a través de mecanismos dependientes del complemento, destruyendo directamente las vainas de mielina por la formación de complejos de complemento-ataque causando lisis celular.

Otros mecanismos incluyen digestión directa mediada por macrófagos y apoptosis de los oligodendrocitos.

En la secuencia de estudios de neuroprotección y regeneración se descubrió un sistema de receptores de señales que sirve para controlar crecimiento excesivo y sprouting de las neuritas asegurando su adecuada distribución y posicionamiento anatómico. Un sistema

es el aparato de receptor NOGO el que es influenciado por un número de agonistas moleculares como la glicoproteína asociada a la mielina, glicoproteína de la mielina del oligodendrocito, y el dominio de la inmunoglobulina conteniendo proteína interactuante con el receptor NOGO (LINGO). Bloqueando la inhibición del receptor NOGO potencialmente se podría contar con un método para promover el reinicio de crecimiento de axones. La proteína LINGO-1 es una proteína represora que inhibe la diferenciación terminal de la progenie oligodendrocítica. Una reserva de estas células persiste y representaría un depósito con capacidad de recuperación si se logra inhibir dicha proteína. Se ha desarrollado un inhibidor de LINGO-1 y se encuentra en ensayos para intentar reparar la mielina. Existen otras vías como respuesta NOTCH y el JAGGED en estudios para intentar promover reparación tisular.

También se le está dando importancia a una vía de neuroprotección contra agentes como glutamato, oxidantes del tipo peróxido de hidrógeno y calcio que producen muerte celular. Esta vía produce la activación transcripcional de genes protectores y es mediada por un elemento cis-actuante denominado "elemento de respuesta antioxidante" o ARE. El factor de transcripción Nrf-2 (nuclear related factor E2) se acopla al ARE, activándose la vía que protege a las células del stress oxidativo inductor de la muerte celular. El stress oxidativo aumentado está asociado a muerte celular en la patogenia de enfermedades crónicas degenerativas como Alzheimer, Parkinson, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica. Existen laboratorios donde se están desarrollando los llamados moduladores antioxidantes antiinflamatorios (AIM) que actuarían activando esta vía a nivel del astrocito donde se encuentran estos factores.

En la recuperación de un brote intervienen mecanismos inmunes y no inmunes. Los no inmunes incluyen redistribución temprana de los canales de sodio a nivel de los nodos de Ranvier sobre los segmentos demielinizados, remielinización, regeneración axonal y reorganización de las redes neuronales. Los inmunes claramente necesitan la desaparición o remoción de las células inflamatorias, sea por apoptosis o por emigración desde el SNC, permitiendo la reabsorción del edema. Intervendría el desvío de la respuesta Th1 al estado Th2.

El estudio de las placas (ver Lucchinetti) demuestra cuatro patrones, dos de demielinización autoinmune y las otras dos de distrofia oligodendrocítica. Desarrollando las placas, el patrón 1 corresponde a demielinización asociada al macrófago, el patrón 2 a demielinización asociada al complejo anticuerpo-complemento, el patrón 3 a la oligodendropatía por muerte distal retrógrada y el patrón 4 a la degeneración oligodendrocítica primaria.

## Tratamientos

Después de esta introducción nos damos cuenta que existen innumerables lugares donde intentar tratamientos para mitigar el padecimiento y lograr una mejor reparación.

Inicialmente el tratamiento y el seguimiento de los pacientes fue exclusivamente de acuerdo a su evolución clínica, y habitualmente durante el período de brote o inmediatamente luego del mismo, ya que no existía un método imagenológico que permitiera hacer diagnóstico temprano y observar respuesta al tratamiento fuera de la fase aguda.

El primer gran trial randomizado controlado en la EM en brote fue publicado por Rose et al. En 1970 donde casi 200 pacientes hospitalizados fueron tratados dentro de las 8 semanas del brote durante 2 semanas con ACTH 40U im dos veces por día durante una semana y la otra semana disminuyendo la dosis (103 pacientes), contra pacientes placebos (94 pacientes). Se acortó claramente el período de recuperación pero a largo plazo no hubo diferencias significativas con los placebos. Fue de los primeros trials ciegos, con métodos estadísticos, resultados, efectos colaterales, etc. ACTH pasó a ser el tratamiento standard de los brotes. Aunque luego pasó a segundo plano por sus efectos colaterales se sigue promocionando en USA a razón de 80 a 120 unidades im/día durante 2 o 3 semanas en los brotes.

Los efectos mineralocorticoideos del ACTH llevaron a los médicos a utilizar corticoides sintéticos como la metilprednisolona. Se demostró la eficacia de altas dosis en reducir la duración y la severidad de los brotes respecto a ACTH y a placebo (Myers 1992). Los pulsos varían de 500 mgrs. por día durante 3 días a 1.000 mgr. por día por 10 días.

El advenimiento de la RMN permitió tener una medición bastante fiel de la evolución de la cantidad y localización de las placas, las recidivas, las mejorías, la diferenciación de placas agudas, con ruptura de BHE y filtración de gadoleno, la presencia de placas crónicas, atrofia cortical y central evolutivas, etc.

La RMN ayudó a decidir la indicación de dosis óptimas y la duración de los pulsos. La disminución de la frecuencia de realce de las lesiones con gadoleno es dosis dependiente. La severidad clínica de una recidiva puede ser reducida por 500 mgr/día de metilprednisolona durante 5 días pero no altera las lesiones en la RMN, si se realizan pulsos de 1.000 mg/d por 3 días se logra reducción del realce de las lesiones por una semana, luego reaparecen y si ese mismo tratamiento se lo mantiene 10 días se reducen el 80% de las lesiones con una duración de 9.7 semanas. El uso a largo plazo de corticoides orales o de repetición de pulsos, no afectan la progresión de la discapacidad.

A caballo del inicio de estos tratamientos, y considerando los intentos actuales de inmunización con células T autoreactivas atenuadas contra la proteína básica de la mielina, debemos recordar aquellos pacientes que eran tratados(?) con una vacuna contra la encefalomiелitis traída desde la Unión Soviética,

conocida como la "vacuna Margulis Shobladze contra la encefalomiелitis humana aguda y la esclerosis diseminada" que se aplicaba en dosis crecientes como desensibilizante, cayó en desgracia por los resultados, por las dificultades para conseguirla y manejarla y por el descubrimiento que contenía aparentes fragmentos del virus de la rabia.

La RMN permitió ver los efectos de los tratamientos inmunomoduladores que fueron apareciendo y comparar la clínica con la anatomía macroscópica.

Los tratamientos comprobados y aprobados por la FDA comprenden:

1.- **Interferon B-1a (Avonex):** en formas a brotes y remisiones y en el síndrome clínico demielinizante aislado con hallazgos en la RMN consistentes con esclerosis múltiple, 30 ug/im por semana.

2.- **Interferon B-1a (Rebif):** en formas a brotes y remisiones, 22 o 44 ug/sc tres veces por semana.

3.- **Interferon B-1b (Betaseron):** para brotes y remisiones y en el síndrome clínico demielinizante aislado con hallazgos en la RMN consistentes con esclerosis múltiple, 250 ug/sc día por medio.

4.- **Acetato de glatiramer (Copaxone):** para brotes y remisiones, 20 mgrs/sc todos los días.

Todos con eficacia similar para reducir recaídas o brotes en alrededor del 30%. Son habitualmente muy seguros y bien tolerados, escasas complicaciones graves. Los pacientes deben autoinyectarse.

Una segunda línea de terapias aprobadas comprenden:

5.- **Natalizumab (Tysabri):** a brotes y remisiones, respuesta inadecuada a otros tratamientos, 300mg/iv cada cuatro semanas.

6.- **Mitoxantrone (Novatrone):** para brotes y remisiones evolutivas, progresiva con recaídas y secundariamente progresivas, 12 mg/m<sup>2</sup>/iv cada tres meses y un acumulado máximo de 140 mgr/m<sup>2</sup>.

Generalmente están indicados para personas con respuesta subóptima a los agentes de primera línea. Requieren infusión parenteral. Están asociados con eventos adversos con riesgo cierto de vida.

Desde 1993, cuando se aprobó, por la FDA, el empleo del interferón B-1b (Betaseron) para el tratamiento de la forma a brotes y remisiones, se logró alterar la evolución natural de la enfermedad a corto y mediano plazo.

Los interferones B (1a y 1b) aumentan la expresión del MHC clase 1 y más bien suprimen la expresión del MHC clase 2, aumentan la expresión de la IL-10, inhiben la migración de los linfocitos T a través de la membrana basal al disminuir en aquéllos las metaloproteasas de la matriz lo que explica la disminución del realce por gadoleno de las placas. Mecanismos adicionales incluyen aumento de la molécula soluble de adhesión de la célula vascular y disminución de la expresión de su correspondiente molécula de adhesión, el antígeno de activación muy tardío. También se describen la inhibición de la proliferación de células T, inmunomodulación sobre la microglia, disminución de CD8+ circulantes y células B,

estimulación de la producción de factor de crecimiento neural, inhibición de la oxidonitrógeno sintetasa. En resumen, disminuyen la inflamación, producen desviación de la síntesis de citocinas de Th1 a Th2 y preservan la barrera hematoencefálica. A largo plazo generan anticuerpos neutralizantes antiinterferon.

Los interferones B, sean una inyección semanal i.m., subcutáneos día por medio o intramusculares tres veces por semana, disminuyen la frecuencia de los brotes en alrededor del 30 al 40%, en algunos casos dependiendo de las dosis y del tiempo que dure el ensayo, dos, tres o cuatro años.

El acetato de glatiramer nace como una asociación de intento científico riguroso y de inesperada casualidad. Buscando un polímero que reprodujera una encefalomielitis encontraron que el mismo producía una marcada supresión de la inflamación. Su mecanismo de acción se produciría a nivel de la presentación del antígeno o alterando el patrón de citocinas producidas, posiblemente por los dos mecanismos. Se ha propuesto,

- 1.- competencia con la proteína básica de la mielina (MBP) para ligarse al MHC,
- 2.- competición del GA/MHC con el MBP/MHC para ligarse al receptor del linfocito T (TCR),
- 3.- activación parcial e inducción de tolerancia en linfocitos T MBP-específicos y
- 4.- generación de células regulatorias Th2 GA-reativas.

El mecanismo más aceptado es la inducción de células Th1 a células Th2 por el GA, cruzarían la barrera HE y ante antígenos mielínicos presentados por la microglia liberarían citocinas anti inflamatorias (IL-4, IL-6 e IL-10) y probablemente factores neurotróficos.

Combinación de interferon B y acetato de glatiramer: pensando que la combinación de ambas drogas, representando mecanismos diferentes, podrían dar beneficios mayores, se inició un ensayo clínico por tres años comparando la asociación contra GA sólo y contra interferon B sólo.

Natalizumab y otros anticuerpos monoclonales: los linfocitos activados deben llegar a los lugares donde se encuentran los antígenos, en el caso de la EM deben pasar la BHE y enfrentarlos dentro de las sustancias blanca y gris (en menor medida). Su pasaje está regulado por un mecanismo complejo de interacciones entre moléculas de adhesión y sus ligandos, expresados en las células vasculares endoteliales y en los linfocitos circulantes (selectina P y E en el endotelio, selectina L en el linfocito). Cuando hay inflamación las selectinas endoteliales se sobre expresan e interactúan con la glicoproteína ligando del linfocito (PSGL-1). En un próximo paso se activa una segunda familia de moléculas de adhesión conocida como integrinas, en los leucocitos fundamentalmente LFA-1 y VLA-4. Sus ligandos endoteliales pertenecen al gen de la superfamilia de las inmunoglobulinas, ICAM 1 y 2, y VCAM-1. Los linfocitos son reclutados y migran hacia la zona inflamada del SNC sólo si suceden estos pasos. También los linfocitos TH2 entran al SNC por este mecanismo.

El Natalizumab (Tysabri), fue el primer inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión aprobado por la FDA para la forma a brotes y remisiones, es un anticuerpo monoclonal creado contra VLA-4 uniéndose a la subunidad alfa4 y también a la fibronectina del matrix extracelular, se ha ensayado modificando el tráfico linfocitario.

En los ensayos clínicos (AFFIRM) realizados en la forma a brote y remisiones se vio marcada disminución de las lesiones en RMN con realce al gadolinio en un 92% y nuevas o lesiones en progresión hiperintensas en T2 en un 83% en las RMN. Redujo el número de recaídas clínicas en un 68%. Esa mejoría progresó hacia el segundo año de control. También pueden generarse anticuerpos contra el natalizumab. Se observó leve mejoría de la discapacidad medida por el EDSS, a diferencia de la evolutividad en el placebo.

Cuando se utilizó como terapia combinada con un interferon B 1<sup>a</sup> i.m. semanal debió suspenderse el ensayo por la aparición de dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) por la activación de virus JC. Se reinició su empleo frente a pacientes con escasa respuesta a tratamientos convencionales y es el más efectivo de todos, pero sus efectos colaterales eventuales han contraindicado su utilización inicial. Aunque sin casos reportados en un estudio irlandés se demostró la presencia en orina de otro poliovirus activo, el BK, inductor de nefropatía y de cistitis hemorrágica pero sin signos de actividad patológica. Si se utiliza la droga se deberán tener controles estrictos.

Otros anticuerpos monoclonales han sido probados o están en fase de ensayo, podemos citar el Alemtuzumab (CAMPATH-1H = Cam-bridge path-ology department-1H = human), utilizado originalmente para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica a células B y el linfoma a células T, utiliza como blanco a la proteína CD 52, una señal antigénica de superficie del linfocito que es antagonizada por este anticuerpo produciendo una poderosa supresión de linfocitos T en presencia de complemento. Induce tiroiditis autoinmune y han sucedido algunos casos de purpura trombocitopénica inmune (uno con hemorragia intracerebral). Sin embargo en los primeros resultados del ensayo CAMMS323 (fase 2) comparando con Interferon B los resultados muestran una franca diferencia a favor del monoclonal en cantidad de brotes anualizado (0.10

contra 0.36), en número de lesiones en RMN, evolución de la discapacidad (el score de discapacidad de una escala de 10 mejoró 0.39 en el grupo del alemtuzumab y empeoró 0.38 en el grupo del interferon), mejoría en la evolución de la atrofia cerebral, aumentó el volumen en el grupo del alemtuzumab y disminuyó en el grupo del interferon). Corrigiéndose sus efectos colaterales parece ser una herramienta de futuro promisorio.

Las células presentadoras de antígenos (macrófagos) expresan moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) que se fijan a la CD28 expresada en la célula T, amplificando la señal y promoviendo la división celular y la diferenciación. Alternativamente, el enganche de

B7 con la molécula CTLA-4, que esta sobre regulada después de la activación de la célula T, transfiere una señal inhibitoria

La CTLA-4ig (Abatacept), aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoidea, se fija al complejo B7-1 y B7-2 bloqueando la señal coestimuladora mediada por CD28 para la activación de células T. Un primer ensayo fue terminado prematuramente por desequilibrio del grupo tratado. En estudios animales y en otro fase 1 se notó una desviación en la producción de citoquinas de Th1 a TH2.

Aunque los estudios se han dirigido mayoritariamente sobre el linfocito T se conoce que los linfocitos B están jugando un papel muy importante y así se utilizó otra droga activa contra la artritis reumatoidea y el linfoma no Hodgkin, el rituximab (Rituxan) que tiene acción directamente sobre la molécula CD20 de la célula B a través de una combinación de efectos citotóxicos mediados por células y complemento-dependientes, promoviendo apoptosis. La depleción de células B disminuye la producción de anticuerpos, de citoquinas y la actividad como células presentadoras de antígenos y activadoras de las células T. En un ensayo fase 2 con rituximab en goteo ev.(HERMES) promovió la reducción de lesiones inflamatorias en la RMN y remisión clínica por 48 semanas confirmando la participación de las células B en la patofisiología de la forma a brotes y remisiones de la EM. En la presentación oral del estudio OLYMPUS sobre rituximab en la EM a forma progresiva se informaron algunos beneficios en pacientes jóvenes y en algunas lesiones con realce al Gd en secuencias T1, de cualquier manera el estudio falló en lograr su meta, bajar del 30% en los placebos al 16% en los pacientes con el monoclonal.

Otro anticuerpo monoclonal que ha sido aprobado, en este caso para bloquear el rechazo de trasplante renal, es el daclizumab (Zenapax), subcutáneo, dirigido sobre la cadena alfa CD25, bloqueando su interacción con el receptor de alta afinidad de la IL-2, involucrada en la activación linfocitaria. Se lo ha utilizado en pequeños ensayos de brotes y remisiones o en secundariamente progresiva en combinación con interferon B luego de respuesta subóptima al uso de este último solo. En el ensayo CHOICE (fase 2) hubo una buena respuesta a las inyecciones de daclizumab en pacientes que habían tenido escasa o nula respuesta con interferon B. Se observó rápido descenso de los valores de CD25 en las células T, tanto a dosis bajas (1 mg) como altas (2 mg). También hay reducción de las células T activadas HLA-DR, reversible. Se acompañó en paralelo del descenso en el número de las lesiones de RMN con realce al Gd.

Siguiendo con otros blancos para los anticuerpos monoclonales tenemos CNTO 1275 (Ustekinumab) que actúa sobre el p40 de las interleucinas proinflamatorias activadores de linfocitos T, IL-12 e IL-23. Este monoclonal que había demostrado ser muy útil en los modelos animales, y que en fase 1 de los ensayos mostró ser seguro, sin embargo en fase de pacientes con esclerosis múltiple a brotes y remisiones no revalidó sus pergaminos ni en la reducción de lesiones en RMN ni

clínicamente. Se acuso de estas fallas a la mala elección de los candidatos (EDSS alto).

Otra vía de co-estimulación, que ha sido estudiada es la del CD40-CD154.

El CD40 es expresado en linfocitos T mientras que el CD154 lo es en las células presentadoras de antígenos (APC), incluyendo linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. La interacción favorece la maduración de linfocitos B, producción de inmunoglobulinas y de IL-12 por las APC estimulando a su vez la diferenciación Th1. El anticuerpo anti-CD154 fue efectivo en los modelos animales, sin embargo un ensayo fase 2 usando IDEC-131 demostró problemas tromboembólicos y fue dejado de lado. Hay importante representación de CD-154 en células endoteliales.

Las categorías de medicamentos utilizados comúnmente en EM incluyen antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores. Involucran mecanismos intracelulares sobre la síntesis de ADN, activación de células inmunitarias, actúan sobre la médula ósea y órganos linfoides. El mitoxantrone, un antineoplásico, ha demostrado su capacidad de interferir en la EM. Es una antraquinona sintética con conocidos efectos antineoplásicos frente a linfoma, leucemias y cáncer de mama. Dado que bloquea la síntesis y reparación del ADN e interfiere en la síntesis del ARN, con moderados efectos colaterales, fue declarado como agente quimioterápico promisorio. Tiene marcados efectos supresores en las formas agudas y en las recaídas de la EM. Fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con formas secundariamente progresivas, progresiva con recaídas y a remisiones y recaídas. Esta indicada en las formas agresivas, rápidamente evolutivas, en las que ensayos realizados mostraron franca remisión de las lesiones por RMN, estabilización y mejoría clínica.

El mitoxantrone produce supresión directa de la población de linfocitos B, de la inhibición de linfocitos B mediada por macrófagos y de la producción de IgG contra la mielina. También actúa sobre los linfocitos T a través de la inhibición por macrófagos de T-helpers y la expansión de T-supresores, asimismo suprime la producción espontánea de linfocitos T secretores de interferon gamma.

Su efecto indeseable mayor es su cardiotoxicidad acumulativa lo que limita el tratamiento al llegar a la dosis máxima acumulada de 120/mg/m2.

Otros medicamentos con potenciales efectos administrados por vía oral:

Considerable atención se le ha brindado a las estatinas como adyuvante al tratamiento de la EM. Entre sus efectos inmunomoduladores se describen la disminución de citoquinas Th1 (IL-2, IL-12, IFN gamma y TNF alfa, con producción de citoquinas TH2 (IL-4, IL-5, IL-10), expresión disminuida de MHC 2, disminución de moléculas de co-estimulación, etc. Esto llevo a su empleo junto con Interferon B en humanos, considerando sus beneficios en los ensayos en animales, sin embargo se ha publicado un ensayo donde dosis de 40 y 80 mgrs. de atorvastatin con 44 mcgr de interferon B-1a mostraron un aumento de actividad en recaídas y

en el número de lesiones por RMN. Todo esto abre un paréntesis antes de indicar estatinas en esta patología en forma rutinaria.

Ahora han subido al escenario los llamados agentes orales de molécula pequeña que han pasado a ser la nueva esperanza para el tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple, hay cinco de ellos:

El Fingolimod, conocido formalmente como FTY 720, ha generado considerables expectativas dados los resultados de un ensayo fase 2. Es un medicamento oral, administrable una vez por día, que actúa funcionalmente como un antagonista del receptor esfingosina-1-fosfato de timocitos y linfocitos, previniendo su salida desde los órganos linfoides secundarios. De esta manera un gran número de linfocitos secundarios son secuestrados en los ganglios linfáticos disminuyendo claramente el tráfico hacia el SNC donde podrían iniciar y mantener el proceso inflamatorio. El ensayo fase 2 mostró marcada reducción en el número de lesiones con realce al gadolínico (hasta del 61%) y también fue marcada la reducción de las recaídas en las dos dosis utilizadas (1.25 mgrs. y 5 mgrs.) alrededor del 55%. Más del 73% de los participantes estuvieron libres de recaídas a los 36 meses.

Es un tratamiento generalmente bien tolerado. Los efectos adversos fueron dosis dependientes y en general reversibles, siendo los importantes siete cánceres de piel, dos de ellos melanomas. Se encuentra en marcha un ensayo fase 3 (TRANSFORM).

El Teriflunomide, metabolito del leflunomide, que es utilizado mundialmente en el tratamiento de la artritis reumatoidea, como él, ejerce su acción inhibiendo la síntesis de pirimidina y la división en los linfocitos T y en otras células con rápida duplicación. Un ensayo fase 2 comparó dos dosis diferentes frente a placebo (un motivo por el que no fue aprobado en nuestro país). Hubo disminución del número de lesiones en RMN con realce al gadolínico y una tendencia favorable a que las recaídas fueran menores lo que fue más evidente en el grupo de dosis mayor (14 mgrs), como así también menor progresión en la discapacidad (medida por el EDSS). En general es bien tolerado con aceptables efectos colaterales. Es teratogénico en los animales por lo que una serie de restricciones para quienes quieran engendrar o quedar embarazadas. Se encuentra en progreso un ensayo fase 3.

El Fumarato, BG00012 o Panaclar, extraído de la fumaria común, planta con alto contenido de ácido fumárico, usada desde el siglo XVII en lesiones de piel, incluso para psoriasis severa. Con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores por activación de genes de respuesta antioxidante, aunque no están claros los mecanismos de acción, inhibiría la acción de las células T induciendo la apoptosis de los linfocitos activados con desviación del perfil Th1 a Th2 con protección gástrica para favorecer absorción intestinal, mostró sus beneficios frente a placebo en un ensayo fase 2 en que se emplearon tres dosis distintas, 120, 360 y 720 mgrs. con una disminución marcada de las lesiones con realce al gadolínico en la RMN, (69%) desde

los 3 a los 6 meses, también hubo una tendencia a la disminución de las recaídas, pero con las dosis más altas (720 mgrs) pero no estadísticamente significativa. Se inicia un ensayo fase 3 en fase de reclutamiento para terminar en el 2011. Sus efectos colaterales son náuseas, Flushing facial, cefaleas y nasofaringitis.

El Laquinimod, (derivado del roquinimex o linomide que debió ser bajado por los efectos indeseables: infarto de miocardio y serositis), bloquea la infiltración inflamatoria en el SNC, mostró en un ensayo fase 2 buenos resultados en disminuir la cantidad de lesiones con realce al gadolínico en RMN comparado con el placebo. Hay un ensayo fase 3 en inicio con dosis mayores, 0.6mgr./d contra placebo y contra interferon b-1<sup>a</sup> (ALLEGRO, sólo contra placebo y BRAVO, también contra interferon B-1a).

El Cladribine (Leustatin), es análogo de una nucleósido purina resistente a la degradación por adenosin deaminasa, siendo activado por la deoxicitidinkinasa. Causa falla en la reparación del ADN. Es depletor selectivo de los linfocitos T por los niveles altos de deoxicitidinkinasa que estos poseen a nivel intracelular induciendo apoptosis. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia a células peludas y linfomas en forma oral. En ensayo fase 2, con inyección subcutánea, con 52 pacientes a brotes y remisiones, mejoró en un 32% las mismas después de los 6 meses, antes fue comparable a placebo, o peor. También las lesiones con realce al gadolínico fueron suprimidas luego de ese lapso en un 94%. Bien tolerado aunque puede producir mielodepresión. En el ensayo fase 3 (CLARITY), terminado en diciembre 2008, la dosis mejor tolerada fue de 3.5 mgrs/kg./total a lo largo de 14 meses, alrededor del 80% no tuvo brotes frente al 61% del grupo placebo, sobre 1326 pacientes randomizados. También se observó menor grado de progresión en la discapacidad. Hubo 4 muertos en el cladribine contra dos en los placebos.

También hubo marcada disminución de las lesiones con realce al Gd. Se lo considera que será el primer tratamiento oral aprobado por la FDA para la esclerosis múltiple. Se ha iniciado un ensayo fase 3 (ORACLE MS) por 96 semanas con tabletas de Cladribine a 5.25 mgr/kg y a 3.5 mg/kg contra placebo en pacientes con un primer evento demielinizante aislado en alto riesgo de conversión a EM. Primera meta tiempo de conversión a EM según criterios de McDonald revisados y, meta secundaria, tiempo de conversión según los criterios de Poser.

Otro medicamento no convencional adyuvante en el tratamiento es un antibiótico, de la familia de las tetraciclinas, conocido por su uso en la caída del cabello, la minociclina, utilizado en un pequeño ensayo con 10 pacientes, ha demostrado capacidad para reducir el realce por gadolínico de lesiones en la RMN de pacientes con EM, a la dosis de 100 mgrs dos veces por día, basándose en la capacidad de la droga de disminuir la metaloproteinasas del matriz con reducción del tráfico linfocitario hacia el SNC. Podría tener un efecto neuroprotector asociado.

Se comenzaron a describir reportes de casos aislados o de pocos casos de inyección de stem cells, habitualmente de su propio tejido graso donde se encontraría la fracción estromal vascular que contiene células mesenquimáticas. Detendrían la activación inmunitaria y buscarían blancos en los tejidos dañados. Contiene también células T regulatorias, precursores de células endoteliales, preadipocitos y macrófagos M2 antiinflamatorios.

El uso de trasplante de stem cells hematopoyéticas ha estado como tratamiento potencial de la EM por más de una década publicándose artículos con estabilización del proceso, habitualmente en secundariamente progresiva. Este año se han publicado los resultados de estudio fase I/II de trasplante de stem cells hematopoyéticas en la forma a brotes y remisiones. Los pacientes reclutados fueron 21 (11 mujeres y 10 varones) que no habían tenido respuesta al interferon beta a lo largo de seis meses. Los pacientes fueron tratados originalmente con ciclofosfamida ev. Y luego con filgrastim, se hizo la aféresis y criopreservación. Antes del trasplante fueron tratados nuevamente con ciclofosfamida y alemtuzumab o con globulina antitimocito de conejo y 36 hs. más tarde recibieron la reinfusión. Fueron controlados por tres años, con 100% de supervivencia libre de progresión, 19 mejoraron su EDSS (17, 1 punto o más), los otros 2 no modificaron su EDSS, aunque cinco sufrieron recaídas, incluso con aparición de lesiones con realce al Gd. Este estudio demostró que un trasplante autólogo, no ablativo, de stem cells hematopoyéticas no sólo puede detener el progreso de la enfermedad sino también revertir parte del déficit neurológico en una proporción importante de casos. Se sigue controlando los pacientes para evaluar si hay una inmunosupresión transitoria o si se logró "resetear" al sistema inmunológico.

De todo lo escrito resumimos que el proceso de la enfermedad esclerosis múltiple es heterogéneo, que existen múltiples mecanismos de daño implicados y que ninguna terapia actual cubre todos esos mecanismos. Deberemos utilizar varias drogas juntas? Secuencialmente? Cuáles? Con cuáles perfiles?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bar-Or, Amit. Immunology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005, Vol. 23 (1):149-176.
2. Biogen Idec and Elan. Selective adhesion molecule (SAM) inhibitors in CNS demyelinating disorders-Mechanism of action. CD-ROM 2007.
3. Biogen Idec. The proposed role of the Nrf2 pathway in the pathogenesis of multiple sclerosis. DVD. 2009.
4. Biogen Idec. MS pathology and interferon beta. Digital animation. DVD. 2009.
5. Birnbaum, Albert et al. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2008,71;18:1390-1395.
6. Burt, R. K. et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurology* 2009; 8:244-254.
7. Correale, Jorge y Garcea, Orlando. Futuras alternativas de tratamiento.
8. En: Esclerosis múltiple. Conceptos básicos y clínicos: 351-365. Editorial Dunken 2008.

9. Coles, Alastair et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in early multiple sclerosis. The CAMMS223 Trial Investigator. *N. Engl. J. Med* 2008;359:1786-801.
10. Cree, Bruce. Current therapies and role of emerging small-molecule therapies in MS-Evolving strategies. [www.clinicianschannel/cmswebcast](http://www.clinicianschannel/cmswebcast)
11. Durelli, Luca et al. Immunomodulatory agents in multiple sclerosis: clinical trials and therapy. *Medlink Neurology* 2007.
12. EMD Serono. Immune system abnormalities implicated in relapsing forms of multiple sclerosis. The role of T and B cells. DVD. 2009.
13. Frohman, Elliot et al. Immunologic Mechanisms of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics* 2008. Vol. 18 (4): 577-588.
14. Gauthier, Susan et al. Immunosuppressive therapy for multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005. Vol. 23 (1): 247-272.
15. Giovannoni, Gavin et al. Results from the CLARITY study: A phase III, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of oral Cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). 61th Annual Meeting of the AAN. 2009. Seattle. Washington. USA.
16. Hauser, Stephen et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *New. Engl. J. Med.* 2008, 358;7: 676-688.
17. Havrdova, Eva et al. Effect of Natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurology* 2009;8:254-60.
18. Hawker, K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS): Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Neurology* 2009;72:A254
19. Kappos, Ludwig. Interferons in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005.Vol.23 (1):189-214.
20. Lassmann, Hans. The pathologic substrate of magnetic resonance alterations in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics* 2008. Vol.18 (4):563-576
21. Lauger, Bruno et al. The mechanism of action behind the lymphocyte-depleting and immunomodulatory effects of Cladribine. Poster 108. 61th Annual Meeting of the AAN. 2009. Seattle. Washington. USA.
22. Lucchinetti, Claudia. Advances in the neuropathology of MS. Evolving pathogenic insights. *Continuum* 2007,Vol.13 (5):86-116.
23. Metha, Lahar et al. Disease Modifying therapies. *Continuum* 2007,Vol.13 (5):144-180.
24. Metz, Luanne, et al. Mynocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2004. Vol.55 (5):756.
25. Miller, Aaron. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005. Vol. 23 (1): 215-232.
26. Miller, Aaron. Emerging MS therapies in trial and development. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Chicago 2009.
27. Naismith, Robert et al. Magnetic Resonance Imaging of MS. *Continuum* 2007,Vol.13 (5):144-180.
28. Rose, John et al. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Continuum* 2007,Vol.13 (5):35-62.
29. Rudick, Richard et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis. *New Engl. J. Med.* 2006, 354:911-923.
30. Sheridan, James et al. Daclizumab treatment reduces activated T cells: results from the CHOICE multiple sclerosis study. Poster 107. 61th Annual Meeting of the AAN. 2009. Seattle, Washington. USA.
31. Vigiotta, V. et al. CTLA-4Ig treatment in patients with multiple sclerosis. An open-label, phase 1 clinical trial. *Neurology* 2008, 71;12: 917-924.
32. Ursell, Melanie and O'Connor, Paul. Natalizumab and other monoclonal antibodies. *Neurologic Clinics* 2005. Vol. 23 (1): 232-246.
33. Wingerchuk, Dean. Rational therapeutic strategies for multiple sclerosis. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Chicago 2008.