

Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferones

Jorge Nogales-Gaete y Camilo Arriagada

Treatment of multiple sclerosis with interferons

Despite the important achievements in clinical and experimental aspects of demyelinating diseases and multiple sclerosis (MS), its pathogenesis still remains unknown. The most commonly held view is that it is an autoimmune disease, related in some way to a viral infection, that occurs in genetically susceptible hosts. Based on this, many current treatments for MS are designed to modulate the immune response and interferons are an example. Only β interferon (out of δ and γ interferon) has a dose dependent efficacy in phase III clinical trials, as treatment for remitting-relapsing forms. It produces a reduction in exacerbation rates and in the burden of the disease, measured by Magnetic Resonance imaging. The clinical use of β interferon, considering the cost and large treatment period, must be cautious, reserving it only for confirmed remitting-relapsing modalities of MS. There is no clear cut evidence that β interferon is useful for chronic-progressive MS.

(Key-words: Multiple Sclerosis; Interferon; Diagnosis; Drug therapy).

Recibido el 12 de julio, 1995. Aceptado en versión corregida el 16 de noviembre, 1995.
Servicio de Neurología, Hospital Barros Luco Trudeau, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Con el solo fin de establecer un lenguaje común, iniciaremos esta presentación definiendo la esclerosis múltiple (EM) y sus modalidades evolutivas y/o de presentación clínica.

La EM es una afección inflamatoria desmielinizante del neuroeje, más frecuente en mujeres, caracterizada por placas insulares perivenosas, de desmielinización selectiva (o sea con indemnidad axonal absoluta o relativa), preferentemente localizadas en sustancia blanca, con manifestaciones clínicas polimorfas, de evolución caprichosa, a menudo impredecible, de perfil recurrente-remitente, progresivo, estacionario y/o combinaciones. La etiología aún es desconocida, sin embargo, existen antecedentes que sugieren que

se trata de una enfermedad autoinmune que ocurre en huéspedes genéticamente susceptibles.

Lumsden¹, planteaban en 1970 que la EM podría ser un síndrome y no una enfermedad, dada la diversidad que podía demostrar en la evolución clínica, sintomatología y características anatomopatológicas. La modalidad evolutiva predominante es la recurrente-remitente, que inicialmente suele presentar brotes, con alteraciones que regresan a menudo por completo, para luego iniciar una etapa de progresión crónica, a esto se le denomina forma progresiva secundaria, cuyo patrón más frecuente es progresivo, con recurrencias sobreimpuestas. En ocasiones, como fuera bien esquematizado por McAlpine² en 1955,

esta modalidad evolutiva progresiva secundaria ocurre precozmente a continuación de brotes severos con defectos residuales importantes.

Las formas crónicas progresivas primarias son infrecuentes, constituyen menos del 10%, se caracterizan por manifestaciones no remitentes y progresión gradual a la invalidez. Evaluadas mediante anatomía patológica y resonancia nuclear magnética (RNM), es frecuente que las formas crónicas progresivas muestren conspicuo predominio de las alteraciones medulares, un carácter extremadamente discreto de las alteraciones encefálicas y marcada pobreza de los elementos inflamatorios que definen el proceso activo^{3,4}. A nivel medular las alteraciones son a menudo discretas o difíciles de demostrar, indicando la acumulación de muchas lesiones pequeñas, de efectos superpuestos en el espacio y en el tiempo, con un componente de daño axonal, cuyo mecanismo de producción espera aún explicación.

Kurtzke⁵, delimitó el concepto de enfermedad asintomática, como aquella en la cual ocurrían lesiones de EM, que no se expresaban clínicamente pero que podían ser individualizadas en anatomía patológica. Concordantemente la RNM ha demostrado que en pacientes clínicamente estables y asintomáticos es posible evidenciar en más del 30% de los casos la aparición de nuevas lesiones⁶. Una nueva lesión podría, por consiguiente, ser asintomática, oligosintomática o estruendosamente expresiva desde el punto de vista clínico.

ASPECTOS GENERALES DE LOS INTERFERONES (INFs)

Podemos caracterizar al INF como un conjunto de citoquinas, secretadas por una variada gama de células, de diversas especies zoológicas, ante estimulación por: virus, RNA de doble filamento, mitógenos, bacterias y toxinas. Cantell⁷, fue el primero en preparar INF humano de leucocitos de sangre almacenada de bancos, incubándolos en medio de cultivo y estimulándolos por virus Sendai. Este se denominó inicialmente INF de leucocitos, tipo I y luego alfa-INF. Posteriormente se individualizó un INF tipo II, también de leucocitos de sangre de banco inducidos por mitógenos; se le llamó inicialmente INF inmune y luego gamma-INF. Una diferencia fundamental era la vulnerabilidad o labilidad al pH2 del gamma-INF o tipo II, en tanto que al alfa-INF era estable, permitiendo así obtener un producto libre de contaminación. Finalmente, se obtuvo el beta-

INF de cultivos de fibroblastos diploides estimulados con RNA de doble filamento y ácido polinosínico y policítico (poli I:C) y se le caracterizó también como de tipo I, es decir estable al pH2.

La primera cualidad que se estudió en los INFs fue su actividad, la cual se titula biológicamente en unidades internacionales (UI). Una UI es la cantidad de INF que protege el 50% de un cultivo en monocapa de la lisis por el virus de la estomatitis vesicular. Todos los ensayos clínicos iniciales que se efectuaron con interferones naturales (n-INF), emplearon dosificaciones que ahora parecen muy modestas. Cuando posteriormente la ingeniería genética permitió obtener los llamados INF recombinantes (r-INF), se pudieron usar cantidades bastantes mayores y se hizo necesario cambiar el standar a mega unidades internacionales (MUI). Una MUI equivale a 5.625 UI, de suerte que 1,6 MUI corresponde a 9 millones de UI y 8 MUI a 45 millones de UI.

Además de las propiedades antivirales, los INFs tienen acciones antiproliferativas e inmunomoduladoras. Estimulan los macrófagos, los asesinos naturales (natural killer, NK), refuerzan la expresión de receptores TC, Ag y MHC en la superficie celular, activan linfocitos T Ag específicos y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Cuando hay una infección viral, el RNA viral induce mRNA que codifica la producción de INFs de acciones intracelulares y al difundir al medio da variados efectos sobre otras células. La acción sobre otras células depende de la fijación a receptores específicos. Actualmente, se ha demostrado que los INFs tipo I, alfa o beta, están codificados en el cromosoma 9, comparten el mismo receptor celular y tienen importantes homologías en términos de nucleótidos y secuencias de aminoácidos. El gamma-INF, en cambio, es codificado en otro cromosoma, usa distintos receptores y es fundamentalmente una citoquina proinflamatoria. Unos y otros provocan complejos efectos intracelulares con activación de ciertos enzimas e inducción de proteínas intracelulares diversas. En todo caso, queda claro que no existen ensayos o dosificaciones para los efectos no virales y que pueden medirse algunos cambios inmunológicos, los cuales no han demostrado ser estrictamente dosis dependientes. Ikić (citado por⁸), estudió las cualidades de los INF alfa y beta, demostrando una significativa diferencia en el efecto antiinvasivo, 10 veces mayor en el beta que en el alfa para igual actividad antiviral.

Un punto muy difícil de evaluar ha sido el pasaje de los INF a través de la barrera hémato encefálica (BHE), porque la titulación biológica resultó ineficaz, llegándose a la impresión que los INF no penetraban la BHE. Existen, sin embargo, muchas evidencias que indican pasaje significativo. Los estudios experimentales han demostrado utilizando como marcadores las proteínas intracelulares inducibles por el beta-INF que existía paso de la BHE en monos con aumento de la proteína C56 y en diversas especies de la 2-5 oligo adenilato sintetasa. Ha habido, además, ensayos terapéuticos con mega dosis en pacientes con cáncer, produciendo efectos encefalopáticos, reversibles al discontinuar la administración del INF.

Resumiendo, las razones teóricas y experimentales para el uso de INFs mencionamos: a) los INFs tendrían actividad inmunomoduladora y antiviral, lo que sería de utilidad, según el modelo que supone que la EM sería una alteración autoinmune causada o influida por una infección viral ocasional latente o persistentes; b) los pacientes con EM presentan una disminución de la actividad de los natural killer y de la actividad supresora, alteraciones que sería modificables por INFs; c) Existe evidencia clínica patológica del efecto protector del beta-INF en la encefalomiелitis alérgica experimental; d) los INF modularían en diferentes formas, según su tipo la expresión de receptores es tipo I y II del MHC, los que a su vez intervienen en la presentación de antígenos a los linfocitos T, fase crítica en las reacciones inmunes^{9,10}.

En el proceso de evaluación clínica de los INF, encontramos las mismas etapas de otros fármacos ensayados en la EM: diseños experimentales en animales, evaluaciones de toxicidad y tolerancia en humanos, informes de casos clínicos aislados con buenos y malos resultados, pequeñas series abiertas, búsqueda del mejor protocolo de administración (vía, dosis e intervalo) y, finalmente, ensayos clínicos, con muestras más numerosas, en estudios randomizados, doble ciego, con grupos controles tratados con placebo. En la valoración de los INFs se han realizado estudios con alfa, beta y gamma INF.

vía cv, mostrando en pocas semanas aumento y precipitación de brotes en EM^{11,12}. Fue un estudio de tipo abierto, diseñado para evaluar la toxicidad y definir la mejor dosis entre tres alternativas e incluyó 18 pacientes con formas recurrentes-remitentes. El resultado de este trabajo permitió definir el rol fundamental del gamma-INF en la patogenia y actividad de la EM y constituyó la base de estudios ulteriores que demostraron la relación antagónica con los alfa y beta INFs, incluyendo la demostración (Barna '89 citado por⁹), en astrocitos humanos de biopsias estereotáxicas de epilépticos, que el gamma-INF aumentaba la expresión de antígenos HLA-DR, lo cual ocurría al efectuar preincubación con beta-INF.

Bever y Panitch hicieron una evaluación retrospectiva de los sueros de 9 pacientes con formas progresivas de EM tratados con un inductor de INF, que genera preferentemente alfa y beta INFs. Del total de INFs detectados en los sueros solo el 10% fue gamma-INF y no se encontró correlación entre agravación y presencia o cantidad de gamma-INF¹³. Se plantearon como alternativas que la EM crónica progresiva no sea sensible al gamma-INF o que su efecto hubiera sido neutralizado por los otros INFs. Ante la imposibilidad de efectuar nuevos ensayos con administración de gamma-INF, las evidencias que se comentan a continuación son importantes.

Hirayama¹⁴, comunicó en 1990 el análisis de gamma-INF con RIA de fase sólida con resultados negativos en sueros y líquido céfalo-raquídeo (LCR) de pacientes con EM en brote, contrastándolas con la positividad del LCR de meningitis y encefalitis atribuyendo los resultados en EM a una vida media muy corta del gamma-INF o a que su presencia esté limitada al foco inflamatorio en EM. Olsson¹⁵, ratificó por inmuno spot análisis la relación entre células productoras de gamma INF en el parénquima y LCR, respecto de la actividad inflamatoria en encefalitis alérgica experimental y además en LCR de pacientes con EM, demostrando un número elevado de células secretoras de gamma-INF. Lu et al¹⁶ reiteran significativo incremento de células secretoras de gamma-INF en 13 casos de EM remitente-recurrente en brote y en 24 casos de EM crónica progresiva.

GAMMA-INF

De los estudios con gamma-INF el primero y principal realizado por Panitch et al, usó r-gamma-INF

ALFA-INF

Los estudios clínicos empleando alfa-INF en EM han mostrado efectos positivos, negativos y nulos. Kas-

trukoff¹⁷, realizó un estudio de 100 pacientes, con formas crónicas-progresivas, de tipo randomizado, doble ciego, usando INF-linfoblastoide, administrado en dosis de 5 millones de UI, por vía subcutánea, durante 6 meses, con grupo control tratado con placebo. El INF-linfoblastoide no es un INF puro e incluye fundamentalmente alfa-INF con algo de beta-INF. Al completar 2 años de iniciado el estudio, no observó diferencias significativas entre el grupo control y el tratado. Entre los 6 y 18 meses se observó una tendencia de mejoría tanto en la evaluación clínica como mediante resonancia nuclear magnética en el grupo tratado con INF, la que no alcanzó significación estadística al final del estudio.

Knobler¹⁸, en un estudio randomizado en 24 pacientes, usó la vía subcutánea, con dosis de 5 millones de UI, día durante 6 meses, observando una tendencia a la reducción de las exacerbaciones sólo en las formas recurrentes-remitentes. El tratamiento determinó elevación la IgG sérica y en LCR, aumento en la actividad citotóxica de los natural killer y aumento en los complejos inmunes circulantes. Panitch¹⁹, realizó el seguimiento a largo plazo, de 12 de los 24 pacientes de la serie de Knobler, observando en esta muestra una reducción de un 35% en la frecuencia de exacerbaciones en las formas recurrente-remitentes.

Un grupo de investigadores australianos²⁰, realizaron un estudio doble ciego, de 3 años, multicéntrico, con 182 pacientes con todas las formas de EM, los que fueron randomizados en tres opciones de tratamiento, alfa-INF subcutáneo (3 millones de UI), un extracto de leucocitos y placebo. No observaron diferencias en la progresión de la enfermedad, evaluada en parámetros clínicos, potenciales evocados visuales y bandas oligoclonales en LCR²⁰.

Camenga²¹, realizó un estudio en 98 pacientes con diversas formas de EM, de tipo doble ciego, randomizados entre dos opciones de tratamiento, alfa-INF subcutáneo y placebo. Durante el período de tratamiento (52 semanas) se observó una disminución de la frecuencia de exacerbaciones en ambos grupos por igual atribuible a regresión a la media. La evaluación a los 3 meses luego de suspendida la terapia, mostró un mayor empeoramiento en los pacientes tratados con alfa-INF respecto del grupo control, planteándose la inquietud de efecto rebote y la posibilidad que algunas formas recurrentes-remitente pasaran en formas crónicas progresivas por el efecto del

INF²¹. Kinnunen²², comunica también neta agravación clínica y de resonancia nuclear magnética en 6 casos de EM progresiva.

Es digno de mencionarse que el n-alfa-INF fue empleado exitosamente por Panitch por vía intraventricular en leucoencefalitis esclerosante subaguda¹⁰, en tanto que Mitchell y Crawford²³, usando un alfa-INF biosintético no comunican beneficio alguno, planteándose la inquietud de efectos diferentes en INF biosintéticos y naturales, no reflejados en la titulación *in vitro* de efectos antivirales.

En resumen, el alfa-INF no muestra efectos favorables en la evaluación de la EM, los pequeños efectos de mejoría en las formas recurrentes-remitente y crónica progresiva observados por algunos investigadores, son sólo tendencias sin clara significación estadística y de aún más discutible significación clínica, por la potencial progresión posterapia.

BETA-INF

En los estudios con beta-INF también encontramos resultados positivos y negativos, en cuando a la efectividad como tratamiento de la EM.

Dentro de los efectos positivos, los trabajos de Jacobs et al iniciados en 1979 fueron pioneros en mostrar que el beta-INF usado vía intratecal, reducía la incidencia de ataques en formas recurrentes-remitentes, comentando que los pacientes tendían, además, a permanecer más estables²⁴⁻²⁶. Una serie ulterior, también con beta-INF vía IT, en un estudio doble ciego en 69 pacientes, mostró una significativa reducción en las exacerbaciones, con una dosis de 1 millón de UI semanal por 1 mes y luego mensual por 5 meses²⁶. El efecto positivo se habría mantenido con posterioridad a la suspensión del tratamiento por un período observado de 4-5 años²⁵. Como otro aspecto interesante, en este trabajo, se planteó la sospecha, no demostrada estadísticamente, de aumento de la tasa de exacerbaciones durante el inicio del tratamiento²⁶.

La razón de probar inicialmente la vía intratecal tuvo en consideración la idea que los INFs-cruzan escasamente la barrera hémato-encefálica y la efectividad y tolerancia demostrada previamente en el tratamiento de leucemias. El abandono posterior de la vía intratecal a pesar de los buenos resultados preliminares, se debió a las reservas que significa la repetición de la punción lumbar, sus efectos en la disminución de adherencia al tratamiento, la posi-

bilidad no verificada en la práctica de infección y aracnoiditis y la restringida difusión del fármaco desde la vía intratecal a las lesiones intraparenquimatosas distantes al sitio de inyección⁹. No obstante, el factor determinante en el cambio de vía, fue la aparición de auspiciosos resultados usando r-1-beta-INF vía sistémica. Tres argumentos, han llevado a explorar la alternativa de la vía sistémica. Primero, la EM se considera una enfermedad inmunomediada sistémica, por lo que las vías subcutánea o im aparecen igualmente útiles y con menos dificultad de acceso²⁷. Segundo, en la EM existe daño de la barrera hémato-encefálica lo que podría mejorar el pasaje del INF¹⁸. Tercero, en la actualidad hay evidencias indirectas significativas de pasaje de los INF a través de la barrera hémato-encefálica.

Abreu²⁸ y Hertz²⁹ con sus respectivos equipos demostraron que el beta-INF es capaz de prevenir la EAE usando tanto por vía sistémica como intratecal y que el efecto por vía intratecal era bastante mayor. Esto constituye un antecedente que debe considerarse para la posibilidad de esquemas mixtos intratecal y sistémicos que aspiran tener efectividad con dosis totales menores, lo que hace más factible el tratamiento en lo económico.

El trabajo más concluyente usando r-1-beta-INF, al menos para la *Food and Drug Administration* (FDA), fue realizado por el grupo dirigido por Paty^{30,31}. Este estudio, de carácter multicéntrico, incluyó 372 pacientes ambulatorios, con EM recurrente-remitente, con no menos de 2 brotes en los 2 años previos, los que fueron randomizados en tres alternativas de tratamiento: a) 1,6 MUI de beta-INF, b) 8 MUI de beta-INF, c) grupo control con placebo. La administración fue subcutánea, día por medio, durante 2 años. En este estudio, se observó una reducción de un 30% en la tasa general de exacerbaciones y la prolongación del tiempo entre el primer y el siguiente brote, en los pacientes tratados con dosis de 8 MU subcutáneas^{30,31}. Por otro lado, se logró una reducción de un 50% en aquellas exacerbaciones moderadas y severas, que requieren terapia con corticoides y hospitalizaciones, con reducción en las dosis de corticoides y en los periodos de hospitalización. Junto a la mejoría clínica, se observó una suspensión de la progresión de las lesiones en la resonancia nuclear magnética y una reducción de la carga lesional en los pacientes tratados con 8 MUI lo que se mantiene después de los 3 años y hasta 5 años de tratamiento^{6,30-32}; en tanto que las dosis de 1,6 MUI resultaron inefectivas después del segundo

año. Es interesante consignar, sin embargo, que la evaluación del efecto sobre la discapacidad no evidencia en primer análisis un efecto definido con dosis de 8 MUI a los 3 años de evolución⁶.

Los INFs recombinantes se han obtenido implantando el gene productor en bacterias, levaduras y células de mamíferos. Los implantes en bacterias (*E. Coli*) han permitido obtener homólogos de estructura sólo aproximada al INF natural, produciéndose moléculas libres de carbohidratos y no siempre estables. Por eso debieron hacerse modificaciones en el r-beta-INF, reemplazando la cisteína en posición 17 por serina para obtener un producto estable. Así surgió el Betaseron[®], que ha sido empleado masivamente y validado como tratamiento para la EM. Ha existido, sin embargo, la inquietud de que el efecto puede ser distinto de los n-INF y esto provocó la búsqueda de formas recombinantes, que fueran glicosiladas (como las naturales) y así la compañía Biogen obtuvo un r-1a-beta-INF en células de ovario de hamster, que es prácticamente indiferenciable del natural. Ha sido empleado por Jacobs en un programa cooperativo con 301 pacientes a 2 años plazo usando 6 millones de UI por vía im una vez por semana, en el ánimo de demostrar no sólo efectividad sino además mejor tolerancia³³. La comunicación preliminar de esta experiencia señala 1/3 de reducción de brotes, reducción del número de lesiones con alteraciones de barrera hémato-encefálica (con refuerzo con gadolinio), disminución de la carga total de lesiones en resonancia nuclear magnética, retardando la progresión de la discapacidad.

En cuanto a los estudios con efectos negativos o nulos mencionaremos los de Confavreux y Milanese. Confavreux, usó beta-INF, 100.000-640.000 UI, intratecal semanal por escasos 2 meses, en 11 pacientes con formas progresivas, evaluados clínicamente y mediante el comportamiento de las inmunoglobulinas del LCR. No se observaron modificaciones en el curso clínico de la enfermedad, las IgGs del LCR también permanecieron sin cambios, salvo en un paciente que presentó un aumento de la IgG de un 392% entre la 1^{era} y 8^{va} semana de tratamiento³⁴. Milanese, usando el mismo protocolo de Jacobs en una pequeña serie de 16 pacientes, observó una tendencia a agravación en la frecuencia de recurrencia³⁵. La diferencia de resultados ha sido atribuida a origen del INF y el hecho que Milanese incluyó a 6 pacientes con forma crónica progresiva, mientras que Jacobs sólo a formas recurrente-remitentes.

Es importante insistir en que el beta-*INF* está propuesto y probado como profilaxis de los brotes clínicos o subclínicos en EM-recurrente-remitente con grados medianos de discapacidad (menos de 5.5 en la Expanded Disability Status Scale (EDSS)³⁰ y leves (3 en la EDSS)³³. Están aún por definirse los esquemas que podrían usarse en pacientes con pérdida de la capacidad de deambular (7 en la EDSS) o en las formas crónica progresiva⁶, en las que cabe anticipar el uso del r-1a-beta *INF* o simplemente del n-beta-*INF*.

Debe recordarse que algunos de los efectos colaterales del Betaseron[®] no son despreciables. Entre ellos, se incluye la posible provocación de abortos, por lo cual está contraindicado en el embarazo, la potenciación de depresiones con eventual tentativa suicida, el síndrome pseudogripal (fiebre, mialgia, astenia) y efectos relativamente individuales de linfocitopenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. Recientemente, se ha comunicado la aparición de retinitis en pacientes con hepatitis crónica tratados con diversos tipos de *INF* especialmente de variedad alfa y sólo ocasionalmente beta. Estas comunicaciones no parecen tener incidencia alguna en el uso específico de beta-*INF* en EM.

Un hecho de interés en los pacientes tratados con Betaseron[®] es que un alto porcentaje presentan anticuerpos contra esta sustancia y que no se ha definido aún su importancia o significado. Cabe plantearse que ellos sean los responsables de la pérdida de efectividad de las dosis de 1.6 MUI (9 millones UI) frente a los 8 MUI. En este sentido, el estudio de Hertzog et al³⁶ referido a alfa-*INF* es importante, ya que demostró que la 2-5 oligo adelina-tosintetasa estaba elevada en leucocitos de sangre periférica en 13 pacientes de EM con interferonemia episódica, pero no en 7, también con interferonemia episódica, pero que eran seropositivos para el *INF*, indicando en relación a esto una incapacidad de los leucocitos de sangre periférica de responder al *INF* endógeno, lo que se puede atribuir a la interferencia de los anticuerpos contra *INF*.

TRATAMIENTO DE LA EM CRÓNICA PROGRESIVA CON *IFNs*

Estas formas de la enfermedad plantean múltiples interrogantes, existiendo consenso en que los ensayos terapéuticos deben estar separadas de las formas recurrente-remitentes. Un punto difícil de

definir es si también deben separarse las progresivas primarias de las recurrentes progresivas.

Weiner³⁷ se plantea como alternativas patogénicas que en la EM crónica progresiva el autoantígeno empleado sea diferente al que originó la afección o que en el tiempo se constituya una respuesta localizada inmune en el SNC que no sea antígeno específica, con activación inespecífica de células inmunocompetentes por las interleuquinas o que se produzca un defecto más profundo en la inmunorregulación en el sistema inmune periférico.

Desde ya es importante consignar que los ensayos clínicos con Betaseron[®] a 5 años plazo muestran reducción sostenida de los brotes y de la carga lesional (en resonancia nuclear magnética), pero no un efecto definido sobre la discapacidad⁶. Esto significa colocar en el primer plano los desconocidos mecanismos de degeneración axonal en la EM y de remielinización, por los oligodendrocitos, que pudieran provocar alguna modesta pero lenta y acumulativa recuperación funcional³⁸.

*Terapias asociadas al beta-*INF**. K. Jonhson ha planteado que en las formas recurrentes-remitentes puras o eventualmente en progresión secundaria se podría asociar el Copolímero 1 (implica un costo adicional de 7500 dólares anuales). En las formas crónicas aun cuando no está completamente validado el uso de beta-*INF*, podría considerarse como asociación a estudiar el metrotexate, en dosis reducidas (7.5 mg oral, semanal) cautelando enfáticamente la monitorización hematológica.

ASPECTOS PRACTICOS EN EL USO CLINICO DEL BETA-*INF*

La Terapia de la EM con *INF* en la práctica clínica (no experimental) debe manejarse con cautela, considerando cuidadosamente los criterios de indicación actualmente aceptados.

*Requisitos generales para el uso de *INF* en el tratamiento de la EM*. Considerando el elevado costo del tratamiento (12.000 dólares anuales mínimo) y la extensión de éste (mantención por 5 o más años) el diagnóstico debe ser clínicamente seguro y con respaldo de resonancia nuclear magnética encefálica y medular cervical. La resonancia nuclear magnética, es insoslayable tanto como apoyo diagnóstico, como elemento de control

evolutivo, proporcionando parámetros objetivos de carga lesional y alteración de la barrera hémato-encefálica. Este examen debe ser de alto nivel técnico, con uso de gadolinio e idealmente con uso de técnicas de transferencia magnética y FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) para optimizar la demostración lesional.

No debe existir asociación con corticoides atendiendo al efecto linfocitopénico de éstos (tanto en linfocitos helpers como supresores) y la potencial neutralización del efecto del beta-INF.

Debe existir un tiempo mínimo respecto del último brote, el que arbitrariamente ha sido fijado en dos meses.

Respecto de las formas a tratar, la efectividad del beta-INF ha sido demostrada en las formas recurrente-remitentes con brotes en los 2 años previos con grados medianos de discapacidad (hasta 5.5 EDSS) y en las formas recurrente-remitentes en fases iniciales con signos neurológicos y eventual discapacidad de grado menor a moderado (1-3,5 EDSS). La indicación puede ampliarse a las formas progresivas o con grados mayores de incapacidad (6 o más EDSS), si estas han tenido brotes en los 2 años previos y la resonancia nuclear magnética demuestra lesiones con refuerzo al usar gadolinio. En estos casos las dosis deben ser substancialmente mayores, 16 Mega UI (90 millones de UI) subcutá-

neas, día por medio (1350 millones de UI al mes), planteándose el problema de la tolerancia. Johnson (90 citado por¹²), realizó un estudio orientado a definir la seguridad y tolerancia de diferentes dosis de beta-INF; 4.5, 22.5, 45 y 90 millones de UI subcutáneas, 3 veces a la semana, encontrando que la dosis de 90 millones de UI, independiente de su buena efectividad, era muy mal tolerada, casi insostenible. Pensamos que una propuesta alternativa es usar r-1a-beta-INF glicosilado o n-1-beta-INF en dosis entre 36-48 millones de UI mensuales.

Las modalidades y dosis más frecuentes de uso del beta-INF están señaladas en el texto, existen otras en evaluación que combinan vía sistémica e intratecal, así como protocolos que valoran el uso de pulsos mensuales.

Criterios de suspensión de tratamiento. Mala tolerancia al r-1b-INF, no neutralizada por antiinflamatorios, ni administración nocturna. La intolerancia a este INF que es una causa de deserción no cuantificada pero estimada como de cierta frecuencia podría ser disminuida por el uso de n-1- INF; Recurrencia de brotes con alteraciones funcionales graves que se asocien a instalación de tratamiento con beta-INF, o que requieran uso de corticoides; deseo de embarazo, en la mujer; interurrencia de otra enfermedad o condición que requiera uso de corticoides.

REFERENCIAS

1. LUMSDEN CE. The neurophatology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ and Bruyn GW, Ed. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North Holland. 1970; 217-309.
2. Mc ALPINE D, COMPSTON MD, AND LUMSDEN CE. *Multiple sclerosis*. Edimburg: E & S Livingstone Ltd. 1955.
3. MILLER DH, BARKHOFF F, BERRY I, ET AL. Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: Concerted action guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 683-88.
4. MILLER DH. Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 (suppl 1): s91-s94.
5. KURTZKE JF, ED. *Epidemiology of multiple sclerosis*. Multiple sclerosis, ed. Hallpike JF, Adams CW, and Tourtellotte WW, Williams & Wilkins: 1983: 47-95.
6. JOHNSON K. A morning with Professor K. Johnson. In: Ed. *Tape record of AAN annual courses 1994*. Washington, DC 1994.
7. CANTILL K, HIVONEN S. Large-scale production of human leukocyte interferon containing 108 units per ml. *J Gen Virol* 1978; 39: 541-43.
8. OBEIT HJ. *Interferon fiblaferon: natural human interferon beta*. Laupheim, West Germany: Rentscher Immunotherapeutics. 1991.
9. JACOBS L, JOHNSON K. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 1245-52.
10. PANITCH HS. Interferons in multiple sclerosis. *Drug* 1992; 44: 946-62.
11. PANITCH HS, HIRSCH RL, HALEY AS, JOHNSON K. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987; 1: 893-95.
12. PANITCH HS, HIRSCH RL, SCINDLER J, JOHNSON KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activa-

- tion of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1097-1102.
13. BEVER CT. The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl 1): s118-s121.
 14. HIRAYAMA M, KIYOSAWA K, NAKANAKI S, ET AL. Measurement of gamma-interferon in sera and CSF in patients with multiple sclerosis and inflammatory neurological diseases. *Ritsbo Shinkeigaku* 1990; 30: 557-59.
 15. OLSSON T. Cytokines in neuroinflammatory diseases: role of myelin in autoreactive T cell production of interferon-gamma. *J Neuroimmunol* 1992; 40: 211-18.
 16. LI CZ, JENSEN MA, ABRANSON BG. Interferon gamma-and interleukin 4-secreting cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993; 46: 123-28.
 17. KASTIRUKOFF LF, OGER JJ, HASHIMOTO SA, ET AL. Systemic lymphoblastoid interferon therapy in chronic progressive multiple sclerosis. I. Clinical and MRI evaluation. *Neurology* 1990; 40: 479-86.
 18. KNOBLEE RL, PANITCH HS, BRAHENY SL, ET AL. Systemic alpha-interferon therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34: 1273-79.
 19. PANITCH HS. Systemic alpha-interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 61-3.
 20. AUSTMIS RESEARCH GROUP. Interferon-alfa and transfer factor in the treatment of multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 566-74.
 21. CAMENGA DL, JOHNSON KP, ALTER M, ET AL. Systemic recombinant alpha-2 interferon therapy in relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986; 43: 1239-46.
 22. KINNINEN E, TIMONEN T, PIHTILA T, ET AL. Effects of recombinant alpha-2b-interferon therapy in patients with progressive MS. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 457-60.
 23. MITCHELL WG AND CRAWFORD O. Intraventricular alpha 2 interferon for SSPE. *Neurology* 1987; 37: 1884.
 24. JACOBS L, O'MALLEY J, FREEMAN A, ET AL. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 609-15.
 25. JACOBS L, O'MALLEY J, FREEMAN A, ET AL. Intrathecal interferon in the treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985; 42: 841-47.
 26. JACOBS L, SALAZAR AM, HERDON R, ET AL. Intrathecally administered natural human fibroblast interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 589-95.
 27. WOLINSKY JS. Treatment of multiple sclerosis: current therapy and therapeutic trials. In American Academy of Neurology Annual Courses-Courses # 341. *Immunosuppressive treatment for neurologist*. ANN. 1994.
 28. ABREU SL. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by interferon. *Immunol Invest* 1982; 11: 1-7.
 29. HEITZ F, DEGHENGI R. Effect of rat and beta human interferon on hyperacute experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Agents Actions* 1985; 16: 397-403.
 30. THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 1993: 655-61.
 31. PATY DW, LI DK, THE UBC/MS/MRI STUDY GROUP, AND THE IFNB MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 1993: 662-67.
 32. PATY DW. The interferon-B 1b clinical trial and its implications for other trials. *Ann Neurol* 1994; 36 (suppl 1): s113-s114.
 33. JACOBS L. Results of a phase III trial of intramuscular recombinant betaseron as treatment for multiple sclerosis. San Francisco, CA: ANA. 1994.
 34. CONFAVREUX C, CHAPUIS-CELLIER C, ARNAUD P, ET AL. Oligoclonal "fingerprint" of CSF IgG in multiple sclerosis patients is not modified following intrathecal administration of natural beta-interferon. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986; 49: 1308-12.
 35. MILANESE C, SALMAGGI A, LA MANTIA L, ET AL. Double blind study of intrathecal beta-interferon in multiple sclerosis: clinical and laboratory results. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 554-57.
 36. HERTZOG PJ, WRIGHT A, HARRIS G, ET AL. Intermittent interferonemia and interferon responses in multiple sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 58: 18-32.
 37. WEINER HL AND HAPLER DA. Immunotherapy of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1988; 23: 211-22.
 38. COMPSTON A. Future prospects for the management of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 (suppl 1): s146-s149.

Requests for Reprints:

Dr. Jorge Nogales-Gaete
Almirante Pastene 249
Providencia
Santiago de Chile

ARTICULO DE
REVISION