

CAPÍTULO 25

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL BROTE EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

JORGE NOGALES-GAETE, DAVID SÁEZ M. y CAMILO ARRIAGADA R.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo tendrá un enfoque fundamentalmente clínico y una presentación modular en base a preguntas y respuestas. Aspectos generales como: definición de enfermedad, etiopatogenia, patología e historia natural de la enfermedad, que en nuestra opinión constituyen una base mínima para el análisis de cualquier forma de tratamiento, ya han sido tratados en detalle en otros capítulos de este texto, por lo que sólo los mencionaremos sumariamente cuando sea imprescindible.

EN GENERAL ¿QUÉ ASPECTOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) SON POTENCIALMENTE TRATABLES?

En la Tabla 1, se exponen diversas propuestas de tratamiento, con distintos eventuales niveles de impacto. Algunas de ellas están en el plano de las ideas, otras en el ámbito de la evaluación, algunas han sido acreditadas como eficaces, en tanto que otras, independiente de su interesante argumentación experimental o teórica, no han logrado mostrar un resultado con significación clínica.

La idea de presentar este amplio espectro de caminos para el tratamiento de la EM, es situar el manejo del brote en un contexto más general, que permita buscar sinergia y complementariedad en otras medidas, aún cuando éstas no se puedan considerar como tratamiento del brote propiamente tal.

¿QUÉ ES UN BROTE EN LA EM?

A pesar que ya hemos discutido este punto en el capítulo de manifestaciones clínicas, creemos útil revisarlo nuevamente, enfatizando esta vez a la par sus dos aspectos, el nosológico es decir la definición de brote y el conceptual o su significado.

Brote en EM es definido como la aparición de síntomas o signos de disfunción neurológica central, de más de 24 horas de duración, atribuibles a esclerosis múltiple, en ausencia de fiebre. Sus características clínicas son la de instalarse en forma aguda o subaguda, progresar durante 24 a 72 horas, alcanzar variada severidad, estabilizarse durante unos días y luego mejorar espontáneamente y en forma sostenida de forma total o parcial en varias semanas. Esto último es la base de la delimitación de la modalidad evolutiva recurrente - remitente (RR).

La duración de un mínimo de 24 horas, se estableció arbitrariamente con el fin de dejar fuera empeoramiento o disfunción clínica que puede estar asociada con fiebre, efectos de medicamentos, actividad física o alteraciones metabólicas, condiciones que pueden exacerbar síntomas o signos, sin representar verdaderamente la presencia de una nueva lesión o la extensión de una preexistente. El intervalo mínimo entre un brote y otro debe ser de un mes, si es menor, los síntomas deben considerarse como empeoramiento del brote previo.

El substrato patológico del brote es el

TABLA 1
EM: ASPECTOS POTENCIALMENTE TRATABLES

<i>Categorías mayores</i>	<i>Potencial nivel de impacto</i>	<i>Ejemplos (no necesariamente acreditados como eficaces)</i>
Etiología		Consejo genético Cambio de residencia de individuos vulnerables menores de 15 años a áreas de menor riesgo Ingeniería genética
Síntomas	Brote	Antiinflamatorios Inmunodepresores
	Síntomas secundarios	Antiespásticos, 4-Aminoperidina, 3-4 diaminopiridina, Ruda Moduladores del dolor, antidepresivos Amantadina, pemoline
Proceso Patológico	Etapa pre neurológica	Bloqueadores de moléculas de adhesión Modulación de linfocitos en vulnerables especialmente de relación CD4/CD8 Modulación antigénica Vacuna Modulación citoquímica de vulnerables
	Etapa neurológica aguda	Modulación citoquímica Corticoides Plasmaféresis Reposo
	Progresión	Azatioprina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Roquimex, Cladribina, Irradiación Linfoide total, Anticuerpos Monoclonales Tolerización Ag Citotóxicos Inmunodepresores
	Reparación	Trasplante de oligodendrocitos o células gliales primitivas, factores de crecimiento
	Recurrencia	Interferón B, Copaxone, gamma globulina Tolerización oral
Manejo de la Discapacidad	Rehabilitación	Programas de Rehabilitación Integral
	Adaptación Personal	Psicoterapia
	Apoyo familiar	Información, asociación de pares
	Apoyo Social	Protección Sanitaria Agrupaciones de apoyo Legislación apropiada Facilidades Laborales

desarrollo de un proceso focal en el sistema nervioso central (SNC), inflamatorio y desmielinizante, preferentemente en sustancia blanca, que, producto de sus efectos físicos y humorales, contribuye a una alteración neurológica, como consecuencia del bloqueo de la conducción nerviosa³¹.

Es importante mencionar que la ausencia de manifestaciones clínicas características del brote, no significa ausencia de “actividad patológica” o de “compromiso” en curso. Kurtzke²⁷, acotó el concepto de enfermedad asintomática, como aquella en la cual ocurrían lesiones de EM, las que no tenían expresión clínica, pero que sí podían ser individualizadas en la anatomía patológica. Hoy la imagen por resonancia nuclear magnética (IRM) ha demostrado que en pacientes clínicamente estables y asintomáticos es posible evidenciar la aparición de nuevas lesiones en más del 30% de los casos²².

Sin embargo, el brote visto en su significado más puro es sólo un constructo fenomenológico, que puede ser considerado como un indicador clínico que representa con una especificidad aceptable y menor grado de sensibilidad, la disfunción neurológica ligada a la presencia de actividad patológica en la EM. El brote por tanto es sólo un acuerdo, sobre lo que podemos ver como expresión de disfunción del SNC y no representa ni un sustrato, ni un momento patológico único. Por esto su correlación temporal en términos clínico/patológicos resulta de aún mayor complejidad, ya que es importante tener en mente, que la EM se basa en un proceso que se inicia y que requiere para su mantención, de una respuesta inmune que ocurre en el compartimento sistémico, o sea, extra muros respecto del SNC y la barrera hematoencefálica.

La expresión clínica del brote, dependerá por tanto de varios factores, incluyendo: localización, extensión y número de placas

presentes, momento evolutivo, sistemas funcionales comprometidos, proporción de fibras afectadas, patrón de denervación, magnitud de la disfunción axonal y la degeneración axonal y calidad de las respuestas y mecanismos reparadores y compensatorios.

Finalmente, para el paciente un brote representa un inquietante indicador que algo anormal está ocurriendo y por tanto que es el momento, no programado, para solicitar una valoración clínica acuciosa en busca de acciones terapéuticas idealmente oportunas, efectivas y proporcionadas.

¿POR QUÉ TRATAR UN BROTE?

Para enfrentar una interrogante de esta naturaleza, debe tenerse en cuenta la evolución natural de la condición a tratar.

Kurtzke observó que un primer brote tiene una mejoría en 2/3 de los casos, permaneciendo sin cambios en 1/3, mientras que para 2 o más brotes sólo un tercio mejora, un 50% permanece sin cambios y un 16% empeora²⁶. Mc Alpine plantea que el 60% de los pacientes, especialmente al inicio de la enfermedad tienen brotes con buena recuperación y déficit residual mínimo^{29, 30}.

Otro elemento para definir la necesidad de tratar o no un brote, reside en establecer el eventual significado pronóstico que tenga la duración de las alteraciones neurológicas en un brote. Kurtzke observó en un estudio de pacientes hospitalizados²⁶, porcentajes decrecientes de recuperación de acuerdo a la duración: 1 semana de duración del brote se asoció a 86% de recuperación, 2 semanas a 64%, un mes a 38%, 3 meses de 12.5 a 33% y más de 12 meses de duración a 7%. Es importante considerar que esta serie de Kurtzke tiene la distorsión propia de representar a los pacientes que en un momento determinado requirieron

de hospitalización por su EM, exagerando la carga de invalidez en función del tiempo. No obstante, la literatura disponible no permite concluir que el tratamiento de los brotes represente un positivo impacto sobre la evolución natural de la enfermedad.

¿POR QUÉ ENTONCES, LA NECESIDAD DE TRATAR ALGO QUE AL MENOS EN SUS PRIMEROS EPISODIOS, PARECERÍA EVOLUCIONAR ESPONTÁNEA Y MAYORITARIAMENTE A LA RECUPERACIÓN?

Creemos que los valiosos antecedentes de la historia natural de la enfermedad actualmente disponibles merecen una reflexión. Cualquier estudio de la historia natural de los brotes de EM debe ponderarse hoy considerando la presencia y calidad de su correlato de IRM, incluyendo severidad de las placas, desarrollo de daño axonal, degeneración walleriana y atrofia. Si no existe adecuado correlato de IRM debemos asumir que la serie tiene una mezcla de distintos tipos de EM, de acuerdo a los conceptos de severidad y tempo de Lumsden. Este sesgo podría enfatizar falsamente una tendencia natural de los brotes iniciales a la regresión ad integrum o casi total. Las estadísticas de muchos de los estudios de la historia natural abarcan parámetros diversos del brote, pero sin un estudio sistemático de la intensidad de las alteraciones en la EDSS como para opinar sobre expectativas de progresión, severidad y latencia terapéutica para brotes iniciales. Para brotes tardíos está claro que hay un componente de alteración axonal creciente y los indicadores de discapacidad son cada vez mayores. Por tanto, nadie puede predecir si la alteración existente en un brote regresará espontáneamente en forma total, parcial o no regresará en lo absoluto. Debemos admitir que aún no disponemos de indicadores predictores

adecuados y sólo la evaluación a posteriori nos permite calificar inequívocamente la “benignidad” de un brote.

Por otro lado, es importante tener en mente que existe un porcentaje de casos, afortunadamente pequeño, en los cuales ocurre invalidez o amenaza vital aún en los brotes iniciales. Corresponden en especial a localizaciones rombencefálicas y/o medulares cervicales, hemisféricas de tipo Ballo o las formas llamadas de Marburg y algunos de los síndromes neuromielíticos de Devic. Estas formas constituyen ejemplos de lo que pueden llamarse formas agudas, subagudas o malignas de la enfermedad.

En los casos sin riesgo vital, el tratamiento está destinado a reducir la duración del brote, tanto por la vulnerabilidad a múltiples y severas complicaciones, como por las molestias que genera la presencia prolongada de síntomas o alteraciones incapacitantes, como parálisis, ataxia, posturación, ambliopía, disfunción vesical, alteración sensitiva y dolor intenso.

¿QUÉ TRATAR DEL BROTE?

Existen varios niveles potenciales de intervención, pensando en el brote propiamente tal: inflamación (efecto físico y químico), edema, alteración de canales de sodio, alteración de barrera hematoencefálica, desmielinización, pérdida axonal. Sin embargo, las opciones implementadas en lo clínico cotidiano aluden principalmente a dos: antiinflamación e inmunosupresión.

¿QUÉ FÁRMACOS USAR EN EL TRATAMIENTO DEL BROTE?

Por el momento, los corticoesteroides siguen aún siendo la única alternativa que concita algún grado de acuerdo clínico.

¿QUÉ ANTECEDENTES APOYAN EL USO DE CORTICOIDES EN LA EM?

El empleo de los corticoides en la EM ha sido fundamentalmente empírico, aunque numerosos efectos antiinflamatorios e inmunodepresores atribuidos a su acción, podrían considerarse como el respaldo teórico a su uso (Tabla 2).

En esta sección sólo presentaremos aquellos aspectos inmunológicos y patogénicos, que son pertinentes a los corticoides, ya que ambos tópicos están discutidos en detalle en los capítulos correspondientes.

Uno de los primeros fenómenos asociados al proceso inflamación - desmielinización es la activación de linfocitos T (LT) CD4 contra antígenos (Ag) autoinmunes de la mielina. Estos LT autorreactivos se unen selectivamente a las moléculas de adhesión expresadas en el endotelio vascular, seguido por su migración a través de la barrera hematoencefálica (BHE). La entrada de los LT al SNC y su exposición a un Ag que los sensibiliza, inicia una cascada inflamatoria dada por la liberación de citoquinas durante este proceso de inmunoreconocimiento. El reclutamiento de LT se acompaña por una migración a través de la BHE de monocitos-macrófagos, desencadenándose una reacción inflamatoria y el daño de oligodendrocitos y vaina de mielina con la subsecuente desmielinización¹⁰.

El paso de las células inmunes al SNC a través de la BHE es mediado por las moléculas de adhesión. Existen 2 moléculas de adhesión reconocidas: la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1, CD54) presente en células endoteliales y leucocitos, que esta ligada con el Ag 1 asociado a la función del linfocito (lymphocyte function associated antigen 1) (LFA-1, CD11a) y la segunda es la molécula de adhesión de la célula vascular 1 (VCAM-1, CD106), presente en células endoteliales y macrófagos

TABLA 2

EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES EN LA EM

-
- Cambios de la BHE en IRM
 - Efectos en moléculas de adhesión (ICAM -1)
 - Efecto en citoquinas proinflamatorias de:
 - monocitos - macrófagos
 - CD8 citotoxicos
 - CDTH 1 (IL -2 soluble y fija: IL-2 Rs)
 - Efectos en citoquinas supresoras (TGF Beta)
 - Efecto en plasmocitos
 - Efecto en metaloproteinasas
-

y sus respectivos ligandos en monocitos y linfocitos que es el Ag de activación muy tardía 4 (the very late activation antigen 4) (VLA-4, CDW49d). El incremento de las moléculas de adhesión ha sido encontrado en sangre en distintas enfermedades del SNC, entre ellas la esclerosis múltiple y la encefalitis alérgica experimental (EAE). En condiciones normales el endotelio vascular cerebral sólo presenta bajos niveles de ICAM-1, las que aumentan significativamente tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EM en brote, facilitando la penetración de linfocitos en lesiones de EM. Queda aún pendiente el real significado de este cambio en LCR; en este caso ¿corresponde a una alteración parenquimatosa? ¿meningo vascular? ¿de ambos componentes? ¿en qué proporción?. Se ha observado que existen altos niveles de VCAM-1 en lesiones crónicas activas, mientras que ICAM-1 están elevadas en todas las fases de la enfermedad^{10, 11}.

La metilprednisolona (MTP) en megadosis en infusión rápida endovenosa (e.v.) o bolos, suprime la expresión de ICAM-1 en mononucleares sanguíneos y en menor medida en los del LCR, lo que significa que la MTP inhibe la capacidad de las células de adherirse al endotelio y por tanto se restringe su entrada al SNC^{10, 11}; es interesante destacar que se observó una mejoría clínica simultánea con la baja de estas mo-

léculas. Esto ha sido corroborado en otros estudios, que muestran un aumento de la forma soluble de estas moléculas de adhesión, las sICAM-1 en suero y LCR de pacientes con EM en brote, siendo sus niveles normales en EM clínicamente silentes y mostrando frente al tratamiento con MTP una rápida disminución de sICAM-1, llegando a niveles similares a los de los controles y EM inactivas¹³. Sin embargo, no queda siempre claro en estos estudios, si las mediciones y diferencias observadas corresponden a moléculas de adhesión solubles propiamente tales o a fragmentos sin dominios transmembranosos. El aclararlo nos permitiría establecer cuanto paralelismo reflejan las actuales mediciones de cambios en moléculas de adhesión, ya que podría tratarse de indicadores de constatación tardía residual o de la "actividad" productora y secretoria de las moléculas. Por otra parte en este mismo trabajo se observó que los LT CD8 que liberan una forma soluble de antígenos (sCD8), que tiene entre sus acciones inmunorregulatorias la de inhibir la activación de células T, se encuentra aumentado en suero y LCR de pacientes luego del tratamiento con MTP, apoyando la idea de un efecto inmunosupresor¹³.

En resumen, la MTP puede inhibir el proceso de adhesión de mononucleares y por tanto su posterior paso al SNC en una etapa relativamente temprana, en un efecto dosis dependiente¹⁷.

¿ CUÁL ES EL COMPORTAMIENTO DE LA BHE CON LOS CORTICOIDES EN LA EM?

Como ya señalamos, estudios de IRM han demostrado que en pacientes clínicamente estables se presentan nuevas lesiones silentes en más del 30% de los casos²². En pacientes sometidos a tratamiento con

MTP se ha observado una disminución en el número y en el volumen de lesiones captadoras de gadolinio, hecho más relevante en pacientes en brote que en aquellos sin un brote clínico. Los datos sugieren que la MTP no suprime el desarrollo de nuevas lesiones; si bien las lesiones captantes de gadolinio dejan rápidamente de captar frente al tratamiento con MTP e.v. ya al comienzo de los primeros bolos, efecto que perdura por los primeros 2 meses y no tiene influencia a largo plazo sobre la aparición de nuevas lesiones silentes o expresivas clínicamente¹⁶. Miller et al³⁵, demostraron que la MTP e.v. disminuía rápidamente las anomalías de la BHE en las lesiones captadoras de gadolinio y sugería que este era un mecanismo contribuyente a acelerar la recuperación en el brote. Sin embargo, en el mismo estudio se veía que luego de una semana, muchas lesiones incrementaban nuevamente su captación al compararlas con el tercer día de MTP, a pesar de lo cual los pacientes seguían mejorando o permanecían estables. Igualmente, la aparición de nuevas lesiones era evidente al mes siguiente del tratamiento por 3 días e incluso luego de fases de 10 días de 1 gramo de MTP e.v., lo que significa que la MTP aún por 10 días no logró controlar la actividad inmune sistémica.

En pacientes en fase crónica sin brotes recientes se observó mediante espectroscopia de hidrógeno, que la MTP disminuía la cantidad de agua en las lesiones, sin influenciar su número ni tamaño, igualmente se veía disminución de agua en la sustancia blanca sana e incluso en la corteza cerebral²³.

De acuerdo al proceso patológico involucrado en el brote de EM, la rotura de la BHE y el paso de linfocitos activados al SNC es un evento relativamente precoz en la lesión aguda. Los esteroides son capaces de disminuir con rapidez este quiebre de la

barrera, regulando la expresión de las moléculas de adhesión, frenando así el paso de células al SNC. Igualmente, son capaces de mejorar la función capilar por una disminución de la actividad de las metaloproteinasas, enzimas proteolíticas que favorecen la disrupción de la BHE por degradación de membranas basales vasculares. Sin embargo, el nivel de impacto capilar de las metaloproteinasas tiene su mayor efecto en la “migración” de agua y moléculas proteicas y no a nivel de “migración” celular, ya que esto se verifica a nivel venular. Además, su efecto inmunosupresor incluye la inhibición de la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, un posible mediador de la respuesta inflamatoria. Experimentalmente, se logró una disminución por el uso de MTP endovenosa, de la producción de interleukina 1, la cual es un activador de respuestas inmunes e inflamatorias, como ser: activación de macrófagos, estimulación de linfocitos T, expresión de moléculas de adhesión y producción de ácido araquidónico⁵².

¿QUÉ OTRAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS MODULAN LOS CORTICOIDES EN LA EM?

Se ha comunicado una disminución de la síntesis de IgG intratecal y disminución de la proteína básica de mielina (PBM) (la que sólo es indicador de destrucción miélica) en el LCR, así como de anticuerpos anti-PBM y de antiMAG (glicoproteínas asociadas a mielina), en pacientes con EM tratados con MTP e.v. En los pacientes tratados se observa que el flujo de albúmina que puede representar la disrupción de la BHE, no varía con el tratamiento¹⁴. Los leucocitos mononucleares disminuyen significativamente en el LCR en las formas RR, la síntesis intratecal de IgG e IgM disminuye en forma significativa en las

formas R-R, y posterior al tratamiento se encuentra una caída de las bandas oligoclonales para todas las formas evolutivas de EM, mientras que para la PBM se observa caída en la forma RR y en la crónica progresiva asociada con exacerbaciones-recurrencias¹⁴, hoy denominada progresiva recurrente.

En un tercio de los pacientes con EM la inyección de interferón gamma produce exacerbación de los síntomas, mientras que la de IL-4 y el interferón beta producen disminución de los síntomas. En EAE los LT Cd4 que producen citoquinas Th1 son capaces de transferir la enfermedad, mientras que las de la categoría Th2, la inhiben. En los pacientes tratados con MTP se observó en sangre disminución de la síntesis de IF gamma en Th1 y un aumento de la IL4 y betainterferón, ambos en los Th2; simultáneamente se evidenció un aumento de eosinófilos, debido a que la IL4 es un factor de crecimiento para este tipo de leucocitos⁴⁷. Pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales anti CD52, presentan una exacerbación de los síntomas neurológicos, coincidente con la linfopenia y la liberación de citoquinas y activación del complemento. Sin embargo, en los pacientes en que previamente se usó MTP e.v., este efecto fue bloqueado, no registrándose el aumento consiguiente de citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, Interferon gamma, Interleukina 6), además de un bloqueo de la activación del complemento³⁸.

¿DE TODOS LOS EFECTOS DE LOS CORTICOIDES, CUALES SERÍAN LOS MÁS RELEVANTES EN EL TRATAMIENTO DE LA EM?

La principal acción de los corticoides en la EM parece estar en los efectos sobre los linfocitos y sus productos. Los corticoides en general reducen su número, disminu-

yen su reactividad, restringen la producción de mediadores y bloquean la acción de los generados^{7, 9, 54}. La acción aguda de los corticoides produce: a) linfolisis, que condiciona una linfocitopenia circulante, reduciendo así la disponibilidad de linfocitos para los focos de inflamación, incluyendo reducción de la producción de IgG^{9, 25}; b) inhibición en la síntesis y liberación de citoquinas en células T activadas: IL-2, gama-interferon (INF) y FNT, con bloqueo del gamma-INF liberado por los linfocitos^{25, 55}; c) reducción de la activación macrofágica y reactividad de linfocitos a estímulos activantes²⁵.

Respecto del efecto de la terapia esteroideal en las subpoblaciones linfocitarias, Gallo et al¹⁵ destacan una marcada disminución en los CD8, CD16 y CD57, a la vez que una disminución leve de los niveles de IL2 y sIL2R.

¿QUÉ OTROS ASPECTOS CLÍNICOS, RESULTAN IMPORTANTES DE TENER EN CUENTA CON RESPECTO AL EMPLEO DE CORTICOIDES EN EL BROTE LA EM?

Lo fundamental es la valoración de la real efectividad del uso de los corticoides, incluyendo tipo, dosis, vía de administración, inicio y duración del tratamiento.

Respecto del tipo de corticoide, las experiencias mayores se han realizado usando corticotrofina (ACTH), Prednisona y MTP.

Las respuestas observadas al emplear ACTH, en la fase aguda de las formas R-R, fueron en sus inicios auspiciosas, aunque sólo discretamente positivas^{21, 33, 44}. Sin embargo, lo poco claro del beneficio, incluso indiferenciable en algunas series del efecto del simple reposo en cama²⁰, o de la evolución natural de la enfermedad y lo transitorio del mismo²¹, condicionó su progresivo desplazamiento en los ensayos clí-

nicos por la MTP, que suponía la ventaja de permitir megadosis y tratamientos más breves⁵⁵. Para entender el significado de megadosis en corticoides, es importante recordar que un gramo de MTP es equivalente a 1250 mg de prednisona y 210 mg de beta o dexametasona.

Los estudios que compararon MTP y ACTH no encontraron diferencias significativas respecto de la tasa de recuperación. La opción final, aunque sin consenso, favoreció a la MTP por mayor velocidad de recuperación, menor tiempo de tratamiento, ausencia o menor requerimiento en el uso de prednisona asociada, mayor comodidad para los pacientes y mejor uso de recursos médicos^{3, 18, 42, 48, 50, 55}. A pesar de la falta de argumentos definitivos, trabajos de revisión solían plantear que los resultados eran mejores con MTP respecto de ACTH y corticoides orales⁵⁰. Solo recientemente, los ensayos clínicos del tratamiento de la neuritis óptica y el estudio del comportamiento de la BHE en IRM, han introducido nuevos elementos al respecto, los que se analizan más adelante.

Cuando se compara MTP versus placebo, los estudios tienden a mostrar una recuperación más rápida (3-5 días de tratamiento) y mejor, en los pacientes con formas RR tratados con MTP^{9, 36, 55}.

Uno de los trabajos más comentados y curiosamente tomado como argumento, tanto por detractores como por entusiastas de la MTP, es el de Milligan³⁶. Consistió en una muestra pequeña de 50 pacientes incluyendo 22 de forma RR y 28 de forma crónica. El estudio fue doble ciego, con grupo placebo control. Como resultado positivo se encontró que las formas recurrentes experimentaron mejoría en las evaluaciones a la primera y cuarta semana, mientras que en las formas crónicas se observó beneficio en menos del 50% y sólo en la evaluación de la cuarta semana, por cam-

bios en la función piramidal y específicamente en la espasticidad. La conclusión propia del trabajo no es tan importante como un comentario que se hace posteriormente de él. Compston, uno de sus coautores, menciona que los índices de discapacidad fueron iguales en el grupo tratado y los no tratados en un seguimiento a los 13 y 35 meses⁸. “Un tratamiento que proporciona solo 4 semanas de alivio”, ha resultado una conclusión lapidaria en la visión de algunos, respecto a la efectividad de la MTP, aunque los otros corticoides no lo hagan mejor. Otros son aún más duros, planteando que si la mayoría de los pacientes tratados con MTP han mejorado a las cuatro semanas, pero luego a los 13-35 meses no exhiben evidencias de estar mejor que los controles, esto significaría que los pacientes tratados evolucionarían peor que los controles entre la 5ª semana y los 12 y 34 meses posteriores³².

Respecto de la vía de administración de la MTP, existen trabajos que muestran igual efectividad para la vía oral y la e.v.¹, a pesar que la absorción oral de MTP muestra variaciones individuales, que fluctúan entre el 70 y 80% de la dosis al comparar con igual dosis intravenosa³⁹. No obstante, existe consenso empírico en preferir la vía e.v., aunque los tiempos de infusión y fraccionamiento propuestos son muy variables. La preferencia de la vía e.v. respecto de la oral buscaría una menor presencia de complicaciones, especialmente gastrointestinales. En tanto que el uso de MTP oral se ha propuesto fundamentalmente para simplificar la administración y evitar la hospitalización del paciente, así como también para aquellas formas menos agresivas de brote^{2, 46}.

Los esquemas mas usados de administración de la MTP e.v. incluyen periodos 3-10 días, con dosis que varían entre 0.5-1.0 gm/día, según la gravedad del caso y aten-

diendo a las indicaciones expuestas en la Tabla 3. Esquemas con tiempos de tratamiento menores a cinco días, han resultado aparentemente menos efectivos⁶. Nosotros tratamos generalmente con 1.0 gm/día e.v. por 5 a 10 días, considerando para cada caso, gravedad y velocidad de progresión del brote, tiempo desde el inicio del brote, potencial impacto de los efectos secundarios del tratamiento y la presencia de comorbilidad en el paciente, que sea relevante para el uso de corticoides.

Respecto de la respuesta clínica a la MTP, ésta es potencialmente más exitosa en cuanto más temprano se administra. Otro aspecto influyente es la dinámica propia de ciclo inflamatorio de la(s) placa(s), en algunos casos la MTP será la principal responsable de frenar un proceso en progresión natural, en tanto que en otros actuará en forma sinérgica, potenciando una regresión ya gatillada internamente. Por otro lado, mientras exista progresión clínica se justifica considerar el empleo de MTP independiente del tiempo de evolución de la enfermedad y del brote.

Es de mencionar que algunos autores han propuesto esquemas excepcionales con dosis de MTP significativamente mayores como 2 o 5 gm/día por 3 a 10 días^{24, 40}, en la Tabla 4 listamos algunas condiciones

TABLA 3
 POTENCIALES INDICACIONES DE
 TRATAMIENTO DEL BROTE DE EM CON
 MEGADOSIS “STANDARES” DE MTP
 (1 GRAMO DÍA POR 3 A 10 DÍAS)

-
- Brote polisintomático y polifocal grave
 - Rápida y grave progresión
 - Brote prolongado
 - Puntaje EDSS 5 ó más
 - Incapacidad grave (paraplejía, ataxia)
 - Dolor incontrolable
 - Neuritis óptica severa (transversa completa)
 - Brotes con síntomas de riesgo vital (disfagia)
-

TABLA 4
 POTENCIALES CONDICIONES PARA
 EMPLEAR MTP A DOSIS EXCEPCIONALES
 (IGUALES O MAYORES A 2 GRAMOS DÍA)

-
- Rombencefalitis con alteraciones bilaterales y graves
 - Síndrome romboencefálico - cervical
 - Mielopatía transversa aguda (especialmente de nivel cervical)
 - Formas hemisféricas subagudas graves
 - Puntaje EDSS 8 o más
 - Leucoencefalitis hemorrágica
 - Mielitis hemorrágica
-

que en nuestra opinión, justifican por su gravedad estas dosis excepcionales.

Los esquemas de MTP oral, consideran al menos dos alternativas: 500 mg / día por cinco días con reducción gradual durante 10 días y luego suspensión y otro esquema con 48 mg / día por 7 días, luego 24 mg por 7 días y 12 mg por los últimos 7 días^{2, 24, 46}.

Los esquemas "tradicionales" parecen ser seguros, tener pocos efectos colaterales y no bloquear el eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal^{28, 41, 55}. Existen estudios que demuestran que el uso de prednisona en dosis superiores a 20 mg al día por más de 2 semanas son capaces de suprimir este eje, pero que el empleo de MTP e.v por 5 días asociada a una disminución gradual de la dosis (tapering) con prednisona por hasta 2 semanas no altera el eje H-H-S (37). Efectos secundarios por uso de MTP e.v, van desde sabor metálico en la boca, insomnio, edema y aumento de peso, euforia leve durante el periodo de administración, depresión, infecciones, crisis convulsivas en pacientes epilépticos, hiperglicemia transitoria, alteraciones gastrointestinales, parestias, acné, osteoporosis, hasta reacciones anafilácticas^{28, 43, 45, 51}. Las reacciones anafilácticas por MTP, aunque están descritas, son excepcionales⁴³. Otro efecto adverso peligroso pero muy infrecuente es la necrosis ósea aséptica.

Es curioso que en la literatura no se halla dado consideración especial al tratamiento de las formas más graves de la enfermedad: mielopatía transversa aguda tipo Devic, localizaciones bulbares y cervicales, la forma hemisférica tipo Balo y las llamadas formas de Marburg. Creemos que estas entidades, con o sin la posibilidad de presentar lesiones necrotizantes, y la eventualidad de daño axonal severo, obligan a emplear, en forma empírica, esquemas excepcionales de mega dosis a semejanza de lo efectuado en traumatismo raquímedular. Por esto propiciamos en estas condiciones el uso de 1 g de MTP cada 12 hr por 5 días y luego 1 g cada 24 h hasta el día 10 de tratamiento.

Debe también quedar establecido que no todos los brotes deben ser tratados con corticoides, o a lo menos en la forma de megadosis e.v. de MTP. En nuestra opinión a pesar de lo impredecible de la evolución de un brote, es posible distinguir algunas condiciones donde la opción es entre MTP vía oral o simplemente no tratar. Incluimos en esta categoría: a) brotes monosintomáticos con leves manifestaciones sensitivas, neuritis óptica leve (dolor retroocular, visión borrosa, discreta alteración de agudeza visual, prolongación P100), alteraciones motoras leves (piramidal 2-3 EDSS) no progresivas, b) brotes polisintomáticos moderados en claro proceso de remisión espontánea, c) síntomas paroxísticos, como dolor, sin otros defectos evolutivos.

La opción médica de no tratar brotes leves con megadosis e.v. de MTP encuentra no sólo la dificultad de lo impredecible de la evolución del brote, sino también de algunas condiciones particulares del paciente como son: intolerancia psicológica a pequeñas alteraciones, expectación ansiosa con impacto discapacitante.

En la Tabla 3 presentamos un listado de aquellas situaciones en las que general-

mente optamos por el empleo de MTP en mega dosis vía e.v., con paciente hospitalizado. Estudios futuros deberán definir la conducta más apropiada para aquellos casos asintomáticos cuya IRM muestra lesiones nuevas con alteración de BHE. Por otro lado existen algunas contraindicaciones, expuestas en la Tabla 5 que limitan o impiden el uso de corticoides en la EM.

Otro aspecto no resuelto del tratamiento con MTP e.v. se relaciona con la necesidad de usar corticoides orales luego de la fase e.v. La continuación del tratamiento esteroideal con prednisona después de MTP es ambigua en los distintos esquemas propuestos en la literatura. Cuando se emplean esquemas breves de MTP, el riesgo de reactivación es suficientemente frecuente como para que muchos propicien la administración decreciente de prednisona desde 1 mg/kg/día, durante 2 a 3 semanas. Cuando se emplean esquemas de MTP de 10 días, se propicia no usar prednisona a continuación. En un estudio clínico realizado en el Reino Unido publicado por Tremlett⁴⁹, éste analiza las preferencias de gran parte de los neurólogos locales, de ellos la gran mayoría prefiere el uso de metilprednisolona intravenosa a dosis de 1g/día por 3 días, sin uso de esquema de prednisona oral subsecuente.

Un caso especial son los pacientes diabéticos o aquellos que desarrollan diabetes esteroideal, en cuyo caso el tratamiento esteroideal debe incluir el uso asociado de insulina y un esquema de MTP de hasta 10 días sin post medicación esteroideal.

Debe reiterarse que el uso continuado de corticoides no impide el deterioro de las formas crónicas progresivas y no previene los rebrotes en las formas recurrentes.

Como lo mencionáramos anteriormente, hasta los trabajos de Beck^{4,5} en neuritis óptica (NOP), existía la idea tácita que los corticoides orales (prednisona) eran com-

TABLA 5
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS AL
EMPLEO DE CORTICOESTEROIDES EN EM

-
- Infecciones graves, no controladas por tratamiento antibiótico.
 - Úlcera gastroduodenal activa
 - Diabetes descompensada
 - Epilepsia sin control de crisis
 - Psicosis no controlada
 - Enfermedad bipolar con intolerancia esteroideal
-

parables con ACTH o MTP en el tratamiento de la EM y NOP^{34,50}. Este estudio⁴ parcialmente ciego, consideró una muestra total de 457 pacientes randomizados en tres grupos, que recibieron: a) MTP, 1 g / día e.v., dividido en 4 dosis, durante tres días seguido por prednisona oral 1 mg/kg/día durante 11 días (grupo denominado MTP), b) prednisona 1 mg/kg/día por 14 días (grupo denominado prednisona) y c) placebo oral por 14 días. Los esquemas a y b consideraron un descenso gradual de la prednisona cada 4 días. Los pacientes tratados con MTP mejoraron su agudeza visual antes que los tratados con prednisona y placebo, esta diferencia fue marcada en los 15 primeros días y luego disminuyó a los 6 meses. El grupo con prednisona presentó mayor riesgo de recurrencia de NOP. En este primer informe no se encontró mayor desarrollo de EM⁴. En un segundo informe, relativo al seguimiento posterior de los pacientes, se encontró en el grupo MTP una reducción en el riesgo de desarrollo de EM por dos años⁵. Estas últimas sugerencias abren grandes interrogantes en al menos dos aspectos: la falla de la prednisona (en NOP) y el eventual efecto protector transitorio de la MTP (en EM). Dentro de los muchos comentarios que ha generado este trabajo, encontramos algunas críticas porque el grupo que recibió MTP no apareció igualmente ciego que los que recibieron prednisona y placebo. Otros,

mencionan que no se diagnosticaron adecuadamente las EM dentro del grupo de NOP, por la completa falta de IRM en algunos casos y de IRM gadolinio en los que se realizó el examen (como examen de admisión se realizaron IRM sin contraste en 352 pacientes). Finalmente la forma de administración de la MTP, cuatro veces al día implica condicionar en el grupo MTP un grado de reposo mayor que en los grupos con prednisona y placebo. Por otro lado, existen entusiastas comentarios sobre las implicancias que podría tener en el tratamiento de la EM este resultado, de reducir brotes durante dos años. La reducción sería muy importante, considerando que la frecuencia de ataques durante los primeros dos años puede tener carácter pronóstico. Esto invita a estudiar el beneficio que podría representar el recibir pulsos periódicos de MTP independiente de la actividad clínica²⁵ y con o sin control de IRM.

Otro estudio, en NOP también analizó tres grupos; MTP, prednisona y sin tratamiento. Este estudio, de tipo retrospectivo, en solo 26 pacientes, mostró resultados muy diferentes. MTP generó mejoría de la agudeza visual en un periodo mas corto (promedio 8 días) que prednisona (promedio 32 días). La recurrencia de NOP y conversión a EM fue significativamente mayor en el grupo tratado con MTP¹⁹.

RESPUESTA A LOS CORTICOIDES

Sin entrar en el problema de la causalidad y desde el punto de vista clínico, consideramos respuesta positiva al empleo de corticoides, cuando luego de su empleo y hasta una semana se rompe la curva de progresión clínica y/o se obtiene una regresión significativa de las manifestaciones. Un brote que finalmente tendrá una respuesta positiva puede continuar en pro-

gresión ascendente de sus manifestaciones hasta el tercer o cuarto día de tratamiento.

Consideramos como brote resistente a los corticoides cuando hasta una semana de tratamiento con a lo menos 1 gramo de MTP e.v. o no se observa mejoría clínica o incluso se produce una agravación. Las formas severas necrotizantes tienden a generar refractariedad a los corticoides con su recurrencia. Las formas RR en rebotes tardíos con progresión secundaria a veces no sólo tienen respuestas mínimas sino además efímeras.

En ausencia de respuesta a corticoides las alternativas planteadas consideran plasmaféresis e Inmunoglobulina.

¿EXISTEN RESPUESTAS PARADÓJICAS CON LOS CORTICOIDES EN LA EM?

Compartimos con Weiner⁵³, que uno de los riesgos del tratamiento con corticoides por periodos prolongados (mayores de 1 mes) es el desarrollo de dependencia y empeoramiento clínico ante suspensión. La dependencia se expresa por un lado en la ineficacia en detener la progresión gradual de los déficit clínicos o la recurrencia de los brotes, en tanto que el empeoramiento se expresa en las manifestaciones subjetivas del paciente de sentirse mal, con discomfort general, agobio físico y fatigabilidad, a pesar que la evaluación no revele diferencias clínicas notables.

¿CÓMO RESUMIR LOS RESULTADOS DEL EMPLEO DE CORTICOIDES EN EM?

Aún cuando la experiencia con corticoides en EM es numerosa, los aspectos claros en relación a la efectividad podrían resumirse en tres planteamientos:

a) En las formas RR se observa un efecto positivo en la reducción de la duración del brote agudo y podría existir además algún

efecto transitorio de supresión de recurrencias.

b) Los corticoides no tienen impacto en la evolución final de la enfermedad, como tampoco en la reducción de la severidad o prevención del deterioro de la condición neurológica a largo plazo.

c) En las formas progresivas no se observa efecto clínico de mejoría, que trascienda el transitorio impacto en la espasticidad, excepto en aquellos casos en los cuales la respuesta al corticoide es tan categórica que demuestra que la forma de EM aparentemente progresiva era un brote prolongado.

¿LUEGO DE CASI 50 AÑOS DE EMPLEO, PUEDE CONSIDERARSE DEFINIDO EL TEMA DE LOS RESULTADOS DE LOS CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA EM?

Desafortunadamente no. Debemos reconocer que aún hoy, son escasos los trabajos que resultan inobjetables desde el punto de vista metodológico y al igual que los más antiguos, la mayoría de los actuales tienen algún problema: insuficiente número de pacientes, reducido tiempo de seguimiento, p no ajustado respecto del número de variables comparadas, valor de confiabilidad inadecuado y debilidad o ausencia de la validez del carácter ciego del estudio.

La Dra. D. Filippini de Istituto Nazionale Neurológico C. Besta Italia, está dirigiendo una revisión del tema de los corticoides en EM para el grupo de EM de la Cochrane Library, usando la metodología de análisis de la medicina basada en las pruebas o evidencia, su estudio seguramente nos proporcionará interesantes conclusiones y orientaciones al respecto¹².

REFERENCIAS

1. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1219-20.
2. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis [see comments]. *Lancet* 1997;349(9056):902-6.
3. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:157-9.
4. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufmann DL, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581-8.
5. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764-9.
6. Bindoff L, Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparative dose study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1108-9.
7. Carter JL, Rodriguez M. Immunosuppressive treatment for multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:664-9.
8. Compston A. Methylprednisolone and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:669-70.
9. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, et al. High dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-43.
10. Elovaara I, Lalla M, Spæ E, Lehtimäki T, Dastidar P. Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 1998; 51(6): 1703-8.
11. Elovaara I, Ukkonen M, Leppäkynnas M, Lehtimäki T, Luomala M, Peltola J, et al. Adhesion molecules in multiple sclerosis: relation to

- subtypes of disease and methylprednisolone therapy. *Arch Neurol* 2000;57(4):546-51.
12. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
 13. Franciotta D, Piccolo G, Zardini E, Bergamaschi R, Cosi V. Soluble CD8 and ICAM-1 in serum and CSF of MS patients treated with 6- methylprednisolone. *Acta Neurol Scand* 1997;95(5):275-9.
 14. Frequin ST, Barkhof F, Lamers KJ, Hommes OR, Borm GF. CSF myelin basic protein, IgG and IgM levels in 101 MS patients before and after treatment with high-dose intravenous methylprednisolone. *Acta Neurol Scand* 1992;86(3):291-7.
 15. Gallo P, Chiusole M, Sanzari M, Sivieri S, Piccinno MG, Argentiero V, et al. Effect of high-dose steroid therapy on T-cell subpopulations. A longitudinal study in MS patients. *Acta Neurol Scand* 1994;89(2):95-101.
 16. Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Colleluori A, Millefiorini E, et al. The influence of clinical relapses and steroid therapy on the development of Gd-enhancing lesions: a longitudinal MRI study in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1997;95(4):201-7.
 17. Gelati M, Corsini E, Dufour A, Ciusani E, Massa G, Frigerio S, et al. Reduced adhesion of PBMCs to endothelium in methylprednisolone-treated MS patients: preliminary results. *Acta Neurol Scand* 1997;96(5):283-92.
 18. Goodkin DE, Bailly RC, Tetzten ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:20-5.
 19. Herishanu YO, Badarna S, Sa'rov B, Abarbanel JM, Segal S, Bearman JE. A possible harmful late effect of methylprednisolone therapy on time cluster of optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1989;80:569-74.
 20. Hoogstraten MC, Cats A, Minderhoud JM. Bed rest and ACTH in the treatment of exacerbations in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1987;76(346-350).
 21. Hoogstraten MC, Minderhoud JM. Long-term effect of ACTH treatment of relapse in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1990;82:74-7.
 22. Johnson K. A morning with Professor K. Johnson. in tape record of AAN annual courses 1994; Washington, D.C.
 23. Kesselring J, Miller DH, MacManus DG, Johnson G, Milligan NM, Scolding N, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: the effect of high dose intravenous methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(1):14-7.
 24. Knobler R. Interferon B-1b (betaseron) treatment of multiple sclerosis. In: Reder A, editor. *Interferon therapy of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1997. p. 353-413.
 25. Kupersmith MJ, Kaufman D, Paty DW, Ebers G, McFarland H, Johnson K, et al. Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44(1-4).
 26. Kurtzke J. Clinical features of multiple sclerosis. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland; 1970. p. 161-216.
 27. Kurtzke J. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Hallpike J, Adams C, Tourtellotte W, editors. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis, and management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p. 47-95.
 28. Lyons Pr, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:285-7.
 29. McAlpine D. *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1972.
 30. McAlpine D, Compston N, Lumsden C. *Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1955.
 31. McDonald I. Pathophysiology of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Third edition ed. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 359-407.
 32. Menken M. Consensus and controversy in neurology practice: The case of steroid treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:322.
 33. Millar JHD, Vas CJ, Noronha MJ, Liversedge LA, Rawson MD. Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. *Lancet* 1967; 2:429-31.

34. Miller A. Treatments to alter the natural history of multiple sclerosis. In: American Academy of Neurology Annual Courses-Course #440 Therapy in Neurology; 1994: AAN; 1994. p. 49-67.
35. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, Mac Manus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(6):450-3.
36. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-6.
37. Miro J, Amado JA, Pesquera C, Lopez-Cordovilla JJ, Berciano J. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after corticosteroid therapy for MS relapses [see comments]. *Acta Neurol Scand* 1990;81(6):524-8.
38. Moreau T, Coles A, Wing M, Isaacs J, Hale G, Waldmann H, et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996;119(Pt 1):225-37.
39. Nagara H, Inoue T, Koga T, Kitaguchi T, Tateishi J, Goto I. Formalin fixed brains are useful for magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Neurol Sci* 1987;81(1):67-77.
40. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilgia G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50(6):1833-6.
41. Polman CH, van der Wiel HS, Netelenbos JC, Teule GJJ, Koetsier JC. A commentary on steroid treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991;48:1011-2.
42. Poser CM. Corticotropin is superior to corticosteroids in the treatment of MS. *Arch Neurol* 1989;46:946.
43. Pryse-Phillips WEM, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1119-21.
44. Rose AS. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH vs. placebo: final report. *Neurology* 1970;20 (suppl):s1-s59.
45. Schwid SR, Goodman AD, Puzas JE, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53(8): 753-7.
46. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51(2):529-34.
47. Smith DR, Balashov KE, Hafler DA, Khoury SJ, Weiner HL. Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Ann Neurol* 1997;42(3):313-8.
48. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Sheperd DI, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989;39:969-71.
49. Tremlett HL, Luscombe DK, Wiles CM. Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologist in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(3):362-5.
50. Troiano R, Cook SD, Dowling PC. Steroid therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44:803-7.
51. Trotter JL, Garvey WF. Prolonged effects of large-dose methylprednisolone infusion in multiple sclerosis. *Neurology* 1980;30(7 Pt 1):702-8.
52. Wandinger KP, Wessel K, Trillenber P, Heindl N, Kirchner H. Effect of high-dose methylprednisolone administration on immune functions in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1998;97(6):359-65.
53. Weiner HL, Hafler DA. Immunotherapy of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1988;23:211-22.
54. Whitaker JN. Rationales for immunotherapy in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36 (suppl 1):s103-s7.
55. Wolinsky JS. Treatment of multiple sclerosis: current therapy and therapeutic trials. In: American Academy of Neurology Annual Courses - Course # 341. Immunosuppressive treatment for neurologist.; 1994: ANN; 1994. p. 93-121.