TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INTERFERÓN

¿QUÉ ES EL INTERFERÓN?

Ya en 1957 se observó que las células del cuerpo infectadas por un virus producían una sustancia que las protegía de ser infectadas simultáneamente por otro virus. Este grupo de sustancias que «interfieren» con la ocurrencia de una nueva infección viral se denominan por ello «interferón». Su composición química es la de una glucoproteína y pertenecen a un grupo de moléculas llamado citocinas que tienen la propiedad de transmitir mensajes de una célula del organismo a otra.

Existen varias clases de interferones que se clasifican en interferón alfa, beta, gamma y otros.

PRIMEROS ENSAYOS TERAPÉUTICOS CON INTERFERÓN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Desde 1980 se han realizado varios ensayos terapéuticos que evaluan la eficacia de alguno de los interferones anteriormente mencionados, al administrarlos a afectados por una esclerosis múltiple (EM).

En el primer estudio se utilizó interferón alfa sin que se apreciara un efecto positivo. De hecho, de los cuatro ensayos de tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón alfa, en dos se descubrió un resultado beneficioso y en otros dos no.

El empleo de interferón beta en la esclerosis múltiple se remonta a 1981, cuando Jacobs y sus colaboradores hallaron que su administración por vía intratecal (mediante una punción lumbar) a 20 afectados redujo el número de brotes.

Desde entonces se han publicado siete trabajos evaluando la eficacia del interferón beta en la esclerosis múltiple. En dos de ellos los resultados fueron negativos. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han utilizado interferón beta hallan un efecto beneficioso, especialmente en los trabajos realizados con mayor número de afectados y en los que el diseño del ensayo terapéutico era científicamente mejor.

Los mejores ensayos de tratamiento son los que se llevan a cabo de forma que ni el afectado por esclerosis múltiple que participa ni el médico, conocen el tipo de tratamiento que toma cada subgrupo (estudio de doble ciego), y además a uno de estos grupos de participantes en el ensayo se les administra una sustancia inactiva para poder comparar su efecto con el grupo o subgrupos que toman el medicamento a estudiar (estudio controlado con placebo).

AVANCES RECIENTES: LOS ENSAYOS MULTICÉNTRICOS CON INTERFERÓN BETA

En marzo de 1993, la prestigiosa F.D.A. norteamericana -que regula la comercialización de nuevos fármacos en su país- aprobó el uso de interferón beta-1b (recombinante) para pacientes con esclerosis múltiple con brotes y que conservan la capacidad para la marcha de forma autónoma. El estudio en el que se basó esta decisión se publicó en abril de 1993 en la revista «*Neurology*» marcando un hito dentro de los tratamientos para esta enfermedad.

Este trabajo de tres años de duración se realizó con la participación de once centros de investigación de Estados Unidos y del Canadá. El diseño del ensayo es óptimo. Incluyeron 372 afectados de esclerosis múltiple sin marcado trastorno de la marcha y que fueron distribuidos al azar en tres grupos diferentes. Ni los profesionales ni los afectados participantes conocían qué tipo de preparado se administraba en cada caso.

Uno de los grupos recibió 1,6 millones de Unidades Interna-

cionales (MUI) de interferón beta-1b, otro grupo recibió 8 MUI y el tercero tomó placebo (sustancia sin acción farmacológica). Los que participaron en este estudio se autoadministraron el preparado (interferón o placebo) mediante inyecciones por vía subcutánea a días alternos.

Los resultados de este interesante trabajo demostraron que con las dosis de 8 MUI de interferón beta-1b se reducía de forma significativa el número de brotes al compararlo con los afectados por una EM que no tomaban interferón (grupo llamado placebo). La dosis menor de 1,6 MUI fue también eficaz, pero menos. Además, tomando 8 millones de unidades de interferón beta-1b se está más tiempo sin un brote y cuando se tiene uno, éste es más leve. Lamentablemente en este estudio no se consiguió demostrar que el interferón beta-1b disminuya el grado de discapacidad que aparece de nuevo mientras se toma el medicamento.

Los resultados más espectaculares se evidenciaron con la práctica de Resonancias Magnéticas Nucleares del cráneo, de forma periódica durante el estudio y en una fracción de los que participaban. Se pudo observar que con la administración de interferón beta-1b se reduce significativamente la actividad de la enfermedad, ya que se aprecian menos placas activas en el encéfalo, menos lesiones nuevas y la suma total de las lesiones (el volumen lesional) es también menor al compararlo con aquellos que no tomaban interferón.

Las evidencias aportadas por la Resonancia Magnética Nuclear fueron determinantes para que la agencia norteamericana responsable de autorizar una nueva medicación aprobara el uso de interferón beta-1b para las formas de esclerosis múltiple que cursan a brotes.

Los efectos secundarios que aparecieron durante el estudio fueron de relativa poca entidad. Los más relevantes son irritación en la piel en el lugar de la inyección y síntomas parecidos a una gripe de duración variada, con tendencia a remitir paulatinamente. No obstante, cabe remarcar que aunque los efectos indeseables pueden considerarse leves, 122 participantes abandonaron el estudio antes de finalizarlo. Ello quizá indique que subjetivamente no notaron ninguna mejoría o percibieron los efectos secundarios como demasiado molestos y optaron por dejar el ensayo dado que aún no se disponía de evidencia cierta sobre su eficacia.

El segundo de los estudios relevantes fue presentado en octubre de 1994 en San Francisco en la Reunión de la Asociación Americana de Neurología. En este trabajo, iniciado en 1990 bajo el liderazgo de Lawrence Jacobs con la participación de cinco centros de Estados Unidos, se ha utilizado un interferón beta recombinante idéntico al natural que se ha administrado por vía intramuscular en dosis de 6 MUI semanales.

...aunque el interferón beta no consigue aún frenar completamente las manifestaciones de la esclerosis múltiple, sí que modifica su curso natural disminuyendo el número de brotes, de nuevas lesiones en el sistema nervioso y retrasando la aparición de déficits neurológicos y de discapacidad.

Los resultados han mostrado por primera vez que el interferón beta puede retardar la aparición de discapacidad tanto en afectados por una EM a brotes como en las formas remitentes-progresivas.

CRITERIOS ACTUALES DE ADMINISTRACIÓN

En agosto de 1994, el subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de

Neurología publicó en la revista «*Neurology*» unas recomendaciones para el uso de interferón beta en la esclerosis múltiple.

Esencialmente aconsejan administrar este tratamiento a afectados de una forma a brotes de esclerosis múltiple (al menos dos en los dos años previos), de edad entre 18 y 50 años y que mantienen la capacidad para la marcha. Sugieren que podría estar indicado, aunque no existe unanimidad entre los expertos, en los casos de esclerosis múltiple a brotes pero mayores de 50 años, o con brotes pero que precisan ayudas técnicas para caminar o desplazarse, o con un curso remitente-progresivo (con al menos dos brotes en los dos años previos).

Presumiblemente en Europa se adoptarán criterios parecidos, aunque el trabajo de Jacobs y colaboradores anteriormente descrito probablemente hará modificar las indicaciones actuales en un futuro no muy lejano.

¿CÓMO ACTÚA EL INTERFERÓN?

Una de las hipótesis que se manejan para explicar el desencadenamiento de un brote de esclerosis múltiple, establece que algún componente de las defensas que tenemos contra las infecciones genera una agresión equivocada contra el propio organismo al padecer una infección por un virus. Esta respuesta exagerada se piensa que puede estar mediada por otro tipo de interferón -el interferón gamma- que posee una potente capacidad de estimular el sistema inmunológico.

Siendo la acción del interferón gamma antagónica a la del interferón beta, se postula que este último podría «modular» o desactivar esta reacción anómala del sistema inmunitario. Se sabe además que el interferón beta repara o incrementa la función de una subpoblación de células que probablemente juegan un papel crucial durante los brotes de EM. Estas células se denominan T-supresoras y su función está disminuida en las fases activas de la enfermedad. Con la administración de interferón beta se restauraría la función de las células T-supresoras reequilibrándose de nuevo el sistema de las defensas y disminuyendo así la autoagresión sobre la sustancia blanca del SNC.

En conclusión, aunque el interferón beta no consigue aún frenar completamente las manifestaciones de la esclerosis múltiple, sí que modifica su curso natural disminuyendo el número de nuevos brotes, de nuevas lesiones en el sistema nervioso y retrasando la aparición de déficits neurológicos y de discapacidad. Ello supone un avance crucial para poder conocer mejor los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad y poder combinar en un próximo futuro el efecto beneficioso del interferón con otros medicamentos en pos de conseguir un mejor control de la esclerosis múltiple.

Josep BAGUNYÀ i DURICH
Neurólogo de la Fundació Institut Guttmann