

Introducción

La esclerosis múltiple es una entidad desmielinizante, de etiología autoinmune, que afecta la mielina del sistema nervioso central. Produce un importante impacto negativo en quien la padece. El número de pacientes en el mundo es muy alto, en la actualidad puede haber aproximadamente 2 500.000 de personas afectadas. En Estados Unidos el número llega a 350.000. En nuestro medio aún no hay datos sobre incidencia y prevalencia. Suele afectar individuos en edad promedio de treinta años, en plena etapa productiva de su vida y aproximadamente 30% de ellos llega a tener discapacidad de grado moderado a severo.

Se considera que sus síntomas son secundarios a áreas de inflamación y desmielinización de la sustancia blanca en el cerebro y en la médula espinal. Se presume que la enfermedad se inicia por un proceso mediado por inmunidad celular en el que involucra las células Th1CD4+ que reconocen un antígeno en la mielina del sistema nervioso. Estas células pasan la barrera hematoencefálica y se inicia una reacción inmunológica específica que atrae otras células no específicas. Hay inducción y liberación de citoquinas, producción de anticuerpos y activación de la microglia y de los astrocitos. Cuando se produce la remielinización no lo hace en forma completa y finalmente se pierden mielina, oligodendrocitos y axones. Esto se traduce clínicamente en la aparición de secuelas y progresión de la enfermedad.

Desde el punto de vista de una clasificación clínica, se ha llegado a un consenso internacional en el que se acepta que hay cuatro formas de la enfermedad de acuerdo con su evolución en el tiempo: crónica recurrente, secundaria progresiva, primaria progresiva, y recurrente progresiva. Esta clasificación ha permitido agrupar a los pacientes en una forma más homogénea y conocer mejor la historia natural de la enfermedad y sus posibles tratamientos.

Aunque puede tener un curso variable, la mayoría de los pacientes (hasta 80%) experimenta la forma crónica recurrente. La utilización de los interferones modifica el curso de la enfermedad en beneficio de los pacientes con esta forma clínica, y de ahí la importancia de conocer su naturaleza, indicaciones y efectos secundarios. Empezaron a utilizarse en el tratamiento de esta entidad porque se pensó que podría estar relacionada con una infección viral y latente del sistema nervioso.

Inicialmente no se hacía distinción entre el tipo de interferón que iba a utilizarse y las vías de administración eran sistémica o intratecal. Se realizó una serie de estudios piloto, la mayoría no controlados, con pocos pacientes durante los años 80. En ellos se utilizó interferón alfa, beta y gamma. Los estudios finalmente

demonstraron que el interferón gamma está contraindicado en pacientes con esclerosis múltiple.

Aunque la mayoría de estos trabajos revisten hoy en día un interés predominantemente histórico, los trabajos de Lawrence Jacobs merecen mención especial. El primer estudio fue abierto, con 20 pacientes a los que aplicó interferón beta natural, por vía intratecal. Parecía demostrar una reducción en el número de recaídas. Procedió entonces a realizar un estudio ciego, con 69 pacientes en que fue claro que había una reducción en el número de recaídas después de un año de tratamiento. Había dificultades debido a la disponibilidad del interferón beta natural, y la vía de administración. Esto, unido a un trabajo que sugería un aumento en la actividad de la enfermedad en pacientes que recibían interferón beta natural, llevó a una interrupción en la utilización del producto y a suspender todos los estudios, hasta que se obtuvo interferón beta recombinante, que demostró ser útil por vía parenteral. Posteriormente, se observó que los efectos inmunológicos y las situaciones fisiológicas que caracterizan la liberación de los interferones naturales difieren para el alfa, el beta y el gamma, y los resultados de estudios clínicos con numerosos pacientes llevaron a la conclusión de que el interferón gamma está contraindicado en pacientes con esclerosis múltiple, y que el interferón alfa no ha demostrado de manera clara su eficacia.

La presente revisión señala la naturaleza de los interferones, sus indicaciones, vías de administración, efectos secundarios y la forma de hacer seguimiento a los pacientes en que se han iniciado.

¿Qué son los interferones?

Los interferones son citoquinas que median acciones antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras en respuesta a la infección viral y a otros inductores biológicos.

Son una familia de proteínas naturales que poseen efectos antivirales, antiproliferativos y antitumorales similares, aunque difieren en sus efectos inmunomoduladores.

En el ser humano se han identificado tres tipos de interferones principales: alfa, beta y gamma. Los interferones alfa y beta integran la clase I y el interferón gamma la tipo II. El interferón beta es producido por varios tipos celulares, incluyendo los fibroblastos y los macrófagos. Los interferones tipo I aumentan la función supresora inespecífica de las células T.

Tipos de interferones

Las presentaciones disponibles en nuestro medio son: el Interferón β 1-a (Avonex® y Rebif®), y el interferón β 1-b (Betaferón®).

Tanto el interferón β 1-a como el β 1-b han demostrado ser útiles en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple forma crónica recurrente. Los interferones reducen el número de exacerbaciones.

Se ha demostrado también que el interferón β 1-a demora de manera significativa el tiempo de aparición de síntomas de progresión de la discapacidad.

A su vez, el interferón β 1-b ha demostrado tener utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple forma secundariamente progresiva.

La Tabla 1, señala algunas características de los productos disponibles en nuestro medio:

Tabla 1. Principales características de los interferones disponibles comercialmente.

Característica	Interferón beta 1-b	Interferón beta 1- a	
Descripción	Compuesto no glicosilado, obtenido mediante tecnología de DNA recombinante. La proteína se obtiene de la fermentación bacteriana en una cepa de <i>Escherichia coli</i> .	Compuesto glicosilado, obtenido de células de mamífero, idéntico en la secuencia de aminoácidos al producido por los humanos.	
Nombre comercial	Betaferón®	Avonex®	Rebif®
Dosis	0.25 µg.* (8 MUI*)	30 µg (6MUI)	22 µg 44 µg
Vía de administración	Subcutánea	Intramuscular	Subcutánea
Frecuencia de administración	Interdiario	Semanal	3 v./ semana
Disminución de No. de lesiones en RMN	Reducción	Reducción	Reducción
Eficacia (% de pacientes con reducción en el N. de exacerbaciones)	31	32	29 (22 µg)
			32 (44 µg)
Demora en la progresión	Efectivo	Efectivo	Efectivo
Efectos secundarios (% de pacientes)			
Generación de anticuerpos neutralizantes %	38	22	12
Reacción local en el área de la inyección %	69	7	42
Fiebre %	58	23	12
* µg. microgramos			
** MUI: Millones de Unidades Internacionales			

Mecanismos de acción

Muchas células tienen receptores para los interferones tipo I. Los interferones alfa y beta comparten y compiten por los mismos lugares en las células. El interferón gamma ocupa receptores diferentes, pero puede inducir respuestas celulares similares. En conjunto, los interferones tienen acciones antivirales, antiinflamatorias, y antitumorales. Es prácticamente seguro que la modificación del curso de la

esclerosis múltiple al utilizar interferón beta no tiene ninguna relación con su acción antiviral, como se pensó inicialmente, sino con su acción antiinflamatoria, y probablemente con sus acciones inmunoregulatoras. El interferón gamma derivado de las células T, tiene principalmente acción proinflamatoria y esto explica por que empeora la actividad de la esclerosis múltiple.

Las razones lógicas para utilizar interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple se han ido reconociendo retrospectivamente, y actualmente están basadas en su acción antiinflamatoria e inmunoregulatora y en su capacidad para inhibir la acción del interferón gamma. Se ha demostrado in vitro que la liberación de interferón gamma por células mononucleares está reducida en pacientes tratados con interferón beta.

Los resultados in vitro, en conjunto, sugieren que el interferón beta previene la llegada de células T y limita la presentación de antígenos en el sistema nervioso central, disminuye la amplificación de respuestas inmunes locales que comprometen a la microglia y a las células T infiltrantes. El interferón gamma también promueve la actividad citotóxica y fagocítica de la microglia e incrementa su esfuerzo respiratorio induciendo la liberación de muchos mediadores, pero la interacción del interferón gamma y beta en estas propiedades es menos directa.

En resumen, hay por lo menos tres hipótesis en cuanto a mecanismos de acción:

1. Inhibición o regulación de la síntesis y actividad del interferón gamma, disminución de la proliferación y formación de anticuerpos tóxicos dependientes de las células T o de algunas acciones del interferon gamma y otras citoquinas;
2. Inducción o aumento de la función supresora de las células T;
3. Posible alteración en la respuesta del sistema inmune a enfermedades virales.

¿Cuándo iniciar interferones?

Los pacientes con esclerosis múltiple de forma crónica progresiva o con presentaciones muy benignas, no deben recibir tratamiento con interferones. Las opiniones se han dividido en dos grupos, de una parte inicio temprano con interferón β y de otra, tratamiento tardío.

Aquellos que tienen la primera posición aseveran que debe iniciarse el tratamiento tan pronto se haga el diagnóstico, o muy poco tiempo después de haberlo hecho. El principal argumento es que vale la pena intentar un tratamiento temprano que reduzca, aunque sea de manera discreta, la posibilidad de recurrencias que eventualmente pueden dejar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. Hay informes recientes que apuntan mucho hacia el inicio temprano del medicamento. Al revisar grandes series de imágenes por resonancia magnética del cerebro en pacientes afectados de esclerosis múltiple forma crónica recurrente, se ha observado que muchas de las lesiones no tienen una expresión clínica definida. Han sido denominadas como "lesiones silenciosas". Sin embargo, estas lesiones pueden producir daño axonal, que es irreversible. De otra parte, el seguimiento de estos pacientes, mediante imágenes de resonancia magnética, ha demostrado también una atrofia progresiva del parénquima cerebral que no se ve en controles. Esto hace que en la actualidad sea tal vez mayor el número de aquellos que abogan por el inicio de un tratamiento temprano de la entidad.

Los otros sostienen que esperar tiene ventajas, ya que raramente la enfermedad ocasiona discapacidad en los primeros años, salvo que tenga una frecuencia muy alta de exacerbaciones y remisiones. Adicionalmente, es bien conocido que un pequeño grupo de pacientes puede tener un curso muy benigno de la entidad.

Los mejores candidatos para recibir tratamiento con interferones son los pacientes con diagnóstico definitivo de esclerosis múltiple forma crónica recurrente o secundaria progresiva. Puede considerarse en general que pacientes con dos episodios de recaída en los dos años previos, son buenos candidatos para iniciar el tratamiento. El tratamiento se aplica en forma ambulatoria y es indispensable educar al paciente, de manera que pueda asegurarse una buena adherencia al tratamiento.

Anticuerpos neutralizantes

Se sabe que la aplicación de estos medicamentos puede generar la producción de anticuerpos neutralizantes por parte del paciente, pero su efecto es, por el momento, incierto. Los niveles de anticuerpos necesarios para interferir con el beneficio clínico del producto aún no han sido establecidos, pero es probable que niveles bajos no tengan significado clínico y niveles elevados pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco.

Información importante para los pacientes

Puede resumirse en la siguiente forma:

Exacerbaciones y remisiones

Debe informarse al paciente que a pesar del tratamiento puede seguir presentando exacerbaciones y remisiones, aunque lo esperado es que su frecuencia se reduzca. De hecho, debe informársele que el tratamiento se mantendrá mientras haya respuesta adecuada.

Efectos adversos

Debe advertirse la posibilidad de que presenten síntomas similares a los de un resfrío común por 24 a 48 horas posteriores a la administración del fármaco en los primeros meses de tratamiento. Estos suelen remitir después de seis a 12 semanas. Tomar acetaminofén o un antiinflamatorio no esteroideo, cuatro a seis horas antes de la aplicación del interferón y continuar una tableta cada seis horas por 24 horas, reduce significativamente los síntomas gripales.

Técnicas de inyección

Dado que pueden presentarse reacciones locales, se advierte que la aplicación de hidrocortisona en crema o hielo local puede reducirlas.

Manejo general de la enfermedad

Todo el manejo general sigue inmodificado. Si hay recaídas serán tratadas como

de costumbre. Todos los medicamentos para el tratamiento sintomático pueden ser administradas durante la terapia con interferones. Las medidas de rehabilitación y de soporte deben mantenerse.

Monitoreo del tratamiento

Se advertirá al paciente que es necesario hacer un monitoreo una y tres meses después de iniciar el tratamiento, luego a los tres y seis meses por el primer año, y luego cada seis meses.

Embarazo y lactancia

Debe advertirse la importancia de utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Si la paciente está planeando tener un hijo, se explicará que el tratamiento debe posponerse hasta que éste nazca. Si el medicamento está siendo administrado y se presenta un embarazo, debe suspenderse. No debe lactar al bebé mientras esté siendo tratada con interferón beta.

Seguimiento

Para evaluar la eficacia del tratamiento es necesario revisar cuidadosamente al paciente en forma seriada, aplicando escalas de deterioro, y frecuencia de recaídas. Desde el punto de vista paraclínico, la realización de imágenes por resonancia magnética del cerebro y la médula espinal permiten evaluar el número y características de las lesiones tanto en la fase inicial del tratamiento como durante el seguimiento, incluso años después.

En el estudio con interferón beta -1b se observó una reducción, en la masa de lesiones en T2, comparada con los controles, de 23% durante un seguimiento a tres años. Al hacer un análisis de las lesiones activas, (las nuevas lesiones o aquellas que han aumentado de tamaño), se observó una reducción de 80% al comparar con pacientes con placebo. En el estudio con Avonex® la masa de lesiones en T2 se redujo significativamente comparativamente con pacientes que recibieron placebo en un seguimiento a dos años. En el estudio con Rebif® hubo una reducción en la aparición de nuevas lesiones o del aumento de tamaño de las lesiones en un 87%, al comparar con placebo.

Bibliografía

- **Antel J.P., Arnason BGW, Medof ME.** Suppressor cell function in multiple sclerosis: corerelation with clinical disease activity. *Ann Neurol* 1979; 5: 338-342.
- **Bashir K, Whitaker J.** Current immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunology and cell Biology* 1998; 76: 57-64.
- **Calabresi P., Stone L. Bash C., Frank J, McFarland, H.** Interferon beta results in immediate reduction of contrast - enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1995; 45: 1277 - 1285.
- **Compston A.** In: *Mc Alpines's Multiple Sclerosis* Churchill Livingstone, 1998: 437-498.
- **European Study Group on interferon beta 1-b in secondary progressive MS.** Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis-*Lancet* 1998; 352 : 1491-1497.
- **Jacobs LD., Cookfair DL., Rudick RA., et al.** And the Multiple Sclerosis Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1-a for disease progression in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-294.
- **Lublin F.D., Reingold S.C.** Defining the clinical

- course of multiple sclerosis: results of an international survey *Neurology* 1996; 46: 907-911.
- **Noseworthy J.H.** Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999;399(suppl 24 June).
 - **Paty DW, Li D, KB.** The UBC/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1.b is effective in relapsing -remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized double - blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
 - **Pazner B., Petkau J., Oger J.** Neutralising antibodies to interferon-beta in the treatment of multiple sclerosis: cause or concern? *CNS Drugs* 1999; 11: 225-243.
 - **Rudick RA., Carpenter CS., Cookfair DL., Tuohy VK., Ransohoff RM.** In vitro and in vivo inhibition of mitogen-driven T-cell activation by recombinant interferon beta. *Neurology* 1993; 43: 2080 - 2087.
 - The Interferon Beta 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; 43: 655-661.
 - **Van Oosten BW, Truyen L., Barkhof F, et al.** Choosing drug therapy for multiple sclerosis: an update. *Drugs* 1998; 56: 555-569.
 - **Wagstaff AJ, Goa KL.** Recombinant interferon beta 1 a: a review of its therapeutic efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioDrugs* 1998; 10: 471-494.
 - **Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA.** The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 37: 7-15.
 - **Weinstock-Guttman B., Rudick RA.** Prescribing recommendations for interferon-beta in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 1997; 8: 102-112.
 - **Weishenker BG. et al.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-1428.