

Resultados destacados de la reunión de la Academia Americana de Neurología.

En la reunión anual de la Academia Americana de Neurología que tuvo lugar en San Francisco a finales de Abril del presente año se expusieron unas 200 presentaciones relevantes sobre esclerosis múltiple (EM), de las cuales destacan algunas que se exponen a continuación.

El laquinimod es un fármaco inmunomodulador que resultó de utilidad para inhibir totalmente el desarrollo de encefalomiелitis aguda murina autoinmune experimental. Se expusieron los resultados de un ensayo aún en fase temprana sobre más de 200 pacientes procedentes de Suecia, Reino Unido, Países Bajos y Rusia, y que quiso valorar la eficacia de este tratamiento usado por vía oral en el tratamiento de la EM. Se encontró en pacientes que ya cumplieron un semestre de tratamiento una reducción estadísticamente significativa en la actividad de la enfermedad valorada por RM frente a placebo. Si bien es preciso realizar estudios más profundos con este fármaco, puede suponer la primera alternativa por vía oral para el tratamiento inmunorregulador de la EM que actualmente solo es posible mediante inyectables. Además otra ventaja es que ha mostrado un perfil muy bueno en cuanto a la seguridad y la escasez de efectos adversos.

Con respecto al Zenapax (daclizumab), anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T bloqueando los receptores de la interleukina-2 de forma selectiva, se comunicaron los resultados obtenidos en 16 pacientes, sugiriendo que puede estabilizar o incluso mejorar la situación clínica de pacientes con EM remitente-recidivante e incluso de los que presentan formas secundariamente progresivas y que no han obtenido beneficio con otras terapias. El potencial de este fármaco se está valorando tanto solo como en combinación con otros inmunomoduladores.

Los autotransplantes de médula ósea se continúan investigando en las formas tempranas agresivas de esclerosis múltiple, habiéndose encontrado cuando se usa quimioterapia para destruir las células del sistema inmune previamente al trasplante que los procesos tanto de destrucción de mielina como de reparación de la misma quedaban reducidos, habiéndose provocado por tanto una respuesta inmune diferente a la que fue borrada por el tratamiento quimioterápico. Otros ensayos que están actualmente en curso ayudarán a encontrar el protocolo de tratamiento más seguro y al mismo tiempo eficaz de esta terapia no exenta en la actualidad de un considerable riesgo.

También se han comunicado los resultados de un pequeño ensayo con estriol (hormona asociada al embarazo) en el que participaron un total de 10 mujeres con EM, obteniendo resultados favorables tanto en la respuesta inmune como en la actividad lesional en aquellos pacientes con formas remitentes-recidivantes, y encontrando también que la acumulación de "agujeros negros" (zonas con daño axonal crónico que aparecen como hipointensas en la resonancia magnética) fue más lenta durante el periodo de tratamiento con estriol, llegando a sugerir los investigadores un efecto neuroprotector para esta hormona además de su actuación sobre la actividad inmunológica.

En las formas primarias progresivas (EMPP), para las cuales no se ha encontrado hasta el momento un tratamiento inmunomodulador efectivo, se han presentado los resultados de dos estudios que se han estado llevando a cabo, sin embargo por el momento en ninguno de ellos se han conseguido los resultados esperados. En el primero se utilizó mitoxantrone frente a placebo, pero no se encontró aparente beneficio clínico tras valoración de la progresión de la discapacidad mediante la escala EDSS y las valoraciones del test de los 25 pasos y el 9-hole peg test. En el otro se presentó un nuevo análisis del estudio PROMISE, en el cual se utilizó glatiramer acetato en pacientes con EM PP, destacándose que si bien el ensayo se suspendió tras un análisis interino de los datos que indicaba que el ensayo no podría demostrar una ventaja de copaxone sobre placebo incluso llegando a agotar la fecha prevista de su terminación, una valoración posterior sugiere una tendencia a favor de la eficacia del tratamiento particularmente en los pacientes de sexo masculino y que tenían una

progresión más rápida, encontrándose también alguna evidencia de reducción de nuevas lesiones en T2 y de captación de gadolinio por las mismas; no obstante la discontinuación prematura del estudio lleva a una baja obtención de rendimiento por lo cual las diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo cual limita la correcta valoración de los resultados.

Se presentaron también resultados de la extensión a largo plazo de los estudios CHAMPS y el ensayo multicéntrico con Copaxone. En el primero se indicó que Avonex (interferón beta 1-a) consiguió retrasar el desarrollo de EM definida comparado frente a placebo en aquellos pacientes que habían presentado un síndrome neurológico aislado (un solo brote con una sola focalidad neurológica). Lo cual a juicio del investigador principal ofrece una ayuda adicional a la idea de que iniciar el tratamiento inmunomodulador de forma temprana en aquellos pacientes que presenten alto riesgo para desarrollar una EM definida puede resultar beneficioso de cara a la posterior evolución de la enfermedad. En cuanto al estudio con copaxone, que fue aprobado para los pacientes con formas remitentes-recidivantes, se compararon los resultados de la progresión de la discapacidad tras diez años entre los participantes que continuaron realizando este tratamiento y los que lo abandonaron, encontrando los investigadores que la progresión de la discapacidad fue menor en aquellos que continuaron con su administración, sugiriendo que el copaxone es eficaz para ofrecer beneficio a largo plazo; a pesar de ello la pérdida de información de un importante número de pacientes que discontinuaron el estudio y la falta de datos referentes al motivo de discontinuación de estos pacientes complica también la interpretación de estos resultados.

Otros ensayos están aún en fases tempranas, como el pequeño estudio de seguridad del ácido alfaipoico (un antioxidante) controlado con placebo, en el cual treinta voluntarios con EM tanto con formas RR como progresivas recibieron una o dos dosis de éste o de placebo durante dos semanas. El tratamiento fue bien tolerado y si bien no se encontraron beneficios desde el punto de vista clínico, sí se vió al analizar la sangre de los que tomaron el AAL descendieron los niveles séricos de la enzima matrix metaloproteasa-9, que se piensa favorecen el daño mediado por linfocitos T a nivel de cerebro y médula espinal. Es un estudio muy limitado, y se completará con otros más exhaustivos en esta dirección.

Es también una prometedora línea de investigación el estudio de la variabilidad de respuesta al tratamiento en función de los distintos patrones histopatológicos lesionales en personas con EM. Se han comunicado distintas respuestas al tratamiento según estos patrones lesionales, así de los diez pacientes con el patrón tipo II (enfermedad mediada por complemento/anticuerpos) a los que se realizó tratamiento con plasmaféresis (recambio de plasma), todos respondieron favorablemente, mientras que los 3 pacientes con patrón tipo I (mediada por células T) y otros 3 del tipo III (con severa pérdida de oligodendrocitos), no respondieron. Estos datos, que apoyan que la EM es un síndrome heterogéneo más que una sola enfermedad, proporcionan una evidencia para pensar que en función de los distintos patrones de daño histopatológico cerebral, la respuesta al tratamiento será diferente en cada caso.

Un grupo de investigadores suecos ha estado siguiendo durante 31 años a un grupo de pacientes que tuvieron un único episodio de neuritis óptica y que estaban por ello en riesgo de desarrollar una EM definida, con objeto de encontrar las características que puedan suponer un factor de riesgo para desarrollar una EM definida en ellos. Es preciso reconocer que si bien la neuritis óptica puede ser el primer síntoma de una EM, también puede permanecer como un episodio aislado y no terminar por desarrollar una EM definida. En total, se encontró que tras 15 años, había un 40% de posibilidades de desarrollar EM definida, la mayoría de los cuales lo hacían en los primeros tres años desde el episodio de neuritis óptica. En cuanto a los posibles factores que aumentan el riesgo de mala evolución se destacó la presencia de alteraciones inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo, encontrándose una posibilidad de evolucionar a EM definida de un 49% en los que las presentaban frente a un 23% en los que tenían un LCR normal. Los investigadores señalaron que el riesgo global

de desarrollar una EM tras un episodio de neuritis óptica (incluso en aquellos en que se encontraron lesiones en la RM cerebral) era relativamente bajo, y esto debía ser tenido en cuenta a la hora de decidir iniciar tratamiento precozmente en estos casos.

Otro grupo consiguió resultados exitosos y que serán con gran probabilidad una herramienta de gran ayuda de cara al futuro para permitir valorar el potencial efecto reparador de células madre (stem cells) embrionarias en el tejido nervioso dañado por la esclerosis múltiple. En este proyecto se utilizaron tanto células madre embrionarias de ratón como humanas con objeto de crear precursores de las células nerviosas para el trasplante en el cerebro de roedores con esclerosis múltiple inducida, y se consiguió “marcar magnéticamente” a estas células para así mediante técnicas de resonancia magnética cerebral determinar si en efecto se movilizan hacia los lugares donde el tejido nervioso había sido dañado. Se trata por tanto de un proyecto que abre un nuevo horizonte utilizando medios no invasivos para seguir el movimiento de estas células potencialmente reparadoras y así valorar adecuadamente su eficacia.

Éstos y otros muchos estudios presentados en este congreso atestiguan el cada vez más amplio y creciente esfuerzo investigador en la esclerosis múltiple de cara a encontrar nuevos y mejores tratamientos y abrir un camino esperanzador para recuperar la función del tejido nervioso dañado en personas con EM.

Dr. Miguel Angel Gamero García

Neurólogo. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Asociación Neuroinvest.