

Avances en la investigación en Esclerosis Múltiple comunicados en la Reunión de la Academia Americana de Neurología (AAN). En la 57ª reunión de la AAN celebrada en Abril del presente año concurrieron cerca de 200 presentaciones relevantes en esclerosis múltiple, de las cuales destacan las siguientes...

### **TRABAJOS SOBRE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EDAD PEDIÁTRICA**

Varias presentaciones reflejaron investigaciones realizadas a una población de pacientes en edad infantil o adolescente (grupo generalmente poco representado en los estudios). Si bien la EM es generalmente rara en estas edades, se estima que unas 10.000 personas menores de 18 años tienen una EM definida, y otros 15.000 presentan síntomas sugestivos de la enfermedad.

Dos estudios han intentado valorar la seguridad del tratamiento farmacológico revisando los registros médicos y de laboratorio de pacientes menores de 18 años con EM. En el primero de ellos se recogieron datos de 43 pacientes que habían recibido interferón beta 1-b (Betaferon) y fueron tratados por un promedio de 30 meses. No se encontraron efectos adversos serios. Las pruebas de función hepática mostraron anomalías en 7 de los 33 pacientes en los que se disponía de las mismas, siendo este dato comparable a lo encontrado en adultos con esclerosis múltiple. Un paciente discontinuó el tratamiento debido a dolor en el lugar de la inyección.

En el otro estudio se revisaron los registros de 51 pacientes de edad menor a 18 años que fueron tratados con interferón beta 1-a (Rebif) durante 1.8 años de media. La mayoría de ellos comenzó el tratamiento a dosis de 22 mcg, siendo incrementada la dosis a 44 mcg si la actividad de la enfermedad así lo requería. Dos pacientes experimentaron efectos adversos serios que se resolvieron tras discontinuación del tratamiento, éstos fueron en un caso una reacción sistémica en la que se incluía hinchazón general, debilidad y fatiga, y en el otro caso un síndrome depresivo. Otros efectos adversos fueron similares a los descritos para los adultos.

En cualquier caso se trata de estudios pequeños, que requieran ensayos controlados de larga duración para establecer de manera significativa que estos fármacos tienen una eficacia y seguridad similares a la población mayor a 18 años.

Un trabajo estudió con tests neuropsicológicos a 37 pacientes en edad pediátrica, encontrando que en 13 de ellos se observaba algún deterioro cognitivo, e incluso vieron que la mayor actividad de su EM se comportaba como un “predictor” de las alteraciones cognitivas en estos pacientes.

En un estudio sobre 36 pacientes menores a 18 años que habían experimentado un episodio de neuritis óptica (inflamación del nervio óptico que frecuentemente es la forma de presentación de una esclerosis múltiple), encontraron que la recuperación visual fue excelente en el 89% de los casos. Hasta la fecha, el 33% de ellos habían sido diagnosticados de esclerosis múltiple, especialmente los pacientes con síntomas de neuritis óptica en ambos ojos y aquellos que mostraron actividad lesional en la resonancia magnética.

### **HERRAMIENTAS DE NEUROIMAGEN QUE PERMITEN UN MEJOR CONOCIMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

A raíz de la introducción de la resonancia magnética se han ido desarrollando nuevas tecnologías de imagen que ofrecen a los investigadores vías no invasivas para una mejor valoración de la actividad de la enfermedad tanto a nivel cerebral como de la médula espinal, y abren un camino prometedor para determinar la eficacia de presentes y futuras terapias.

Un grupo de trabajo comunicó su experiencia con una nueva técnica de imagen que mide la difusión

o flujo de los fluidos a través del tejido, combinando con ello imágenes de varios cortes del tejido para conseguir un mapa tridimensional. Esta nueva estrategia ha permitido localizar e identificar zonas que aún viéndose normales pueden ser consideradas como “zonas de riesgo” para futura degeneración. Será preciso mejorar esta tecnología para ser empleada como una herramienta útil en el seguimiento del curso de la enfermedad y para valorar el éxito de las terapias empleadas.

La investigación en la esclerosis múltiple se centra también en buscar parámetros predictores de discapacidad clínica o de atrofia cerebral utilizando para ello datos aportados por las técnicas de imagen, como el aumento de las lesiones observadas en RM.

Un pequeño estudio retrospectivo sobre la evolución de 19 pacientes con esclerosis múltiple a los que se les realizó mensualmente una resonancia magnética durante un tiempo entre 3 y 9 años encontró relación entre el mayor número de lesiones con actividad (que captaban gadolinio) a lo largo de esos años, con un mayor grado de atrofia cerebral. También se vio que las terapias que consiguen reducir el acúmulo de lesiones que realzan con contraste logran también un menor índice de atrofia cerebral.

En otro estudio de seguimiento de 31 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante durante unos 13 años se encontró que las lesiones encontradas en secuencias T2 de RM cerebral (no necesariamente indicadoras de inflamación activa) tenían relación también con el grado de atrofia, encontrándose que el mayor acumulo de lesiones en T2 medidas de forma temprana en el curso de la enfermedad se correlacionaba con el posterior desarrollo de una mayor atrofia cerebral, especialmente en personas de mayor edad.

### **DAÑO TISULAR Y REPARACIÓN**

Un grupo de trabajo fue premiado por la presentación de sus hallazgos encaminados a intentar comprender los mecanismos que pueden dificultar la reparación de la mielina dañada por el ataque inmune en la esclerosis múltiple.

El equipo examinó un grupo de células inmaduras precursoras de los oligodendrocitos (que son las células productoras de la mielina), encontrando en estudios de laboratorio que éstas tienen un corto pero al mismo tiempo crítico periodo en su proceso de maduración en el cual muestran receptores para el glutamato (sustancia que produce efectos tóxicos sobre el tejido cerebral durante el curso de la esclerosis múltiple), haciéndolas vulnerables a sus efectos por tanto justo cuando el cerebro está intentando la reparación del daño producido a la mielina.

### **TRATAMIENTO DEL SINDROME PSEUDOBULBAR**

Los resultados de un ensayo multicéntrico en fase III con un fármaco oral que combina dextrometorfano y sulfato de quinidina (AVP-923) utilizado para el tratamiento del “síndrome pseudobulbar” (una alteración socialmente invalidante que ocurre en una escasa proporción de pacientes con esclerosis múltiple y que condiciona accesos de risa o llanto incontrolables) fueron revelados.

Se randomizaron 150 pacientes con clínica pseudobulbar en dos brazos (placebo frente a AVP-923), encontrándose tras 12 meses de tratamiento una mayor reducción en las escalas utilizadas para medir la afectación pseudobulbar y un significativo aumento en las de calidad de vida y relaciones en los pacientes que recibieron el fármaco en estudio.

El tratamiento fue bien tolerado, destacando tan solo un aumento en la incidencia de vértigo en el grupo que tomó AVP-923.

## **ESTUDIOS CON NUEVOS FÁRMACOS EN FASES TEMPRANAS**

Se está investigando como potencial terapia para la enfermedad el estudio contra placebo de un anticuerpo, administrado vía subcutánea, frente a la proteína inflamatoria IL-12p40, a 20 personas con esclerosis múltiple remitente-recidivante, y se han seguido a los grupos durante 16 semanas. Los resultados de este pequeño estudio preliminar de seguridad invitan a continuar futuras investigaciones como un posible tratamiento para la EM.

En otro pequeño ensayo controlado con placebo se administró ginkgo biloba (un extracto obtenido de las hojas del árbol de ginkgo) a 39 pacientes con esclerosis múltiple y deterioro cognitivo asociado, durante 12 semanas. Antes y después del estudio fue realizada una batería de tests neuropsicológicos para determinar cambios en la función cognitiva. Se encontró una diferencia significativa entre los grupos en el Stroop test (test de colores y palabras, que mide aprendizaje y memoria). No hubo diferencias significativas entre grupos en otros tests y no se comunicaron efectos adversos destacables. Serán realizados posteriores estudios para valorar más adecuadamente la mejoría de la atención en pacientes con esclerosis múltiple utilizando ginkgo biloba.

## **HALLAZGO CLAVE PARA EXPLICAR PORQUÉ LA FRECUENCIA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE ES MAYOR EN MUJERES QUE EN HOMBRES**

Un equipo internacional de investigadores ha encontrado una pista genética que, de confirmarse, puede ayudar a explicar porqué las mujeres desarrollan una esclerosis múltiple con una frecuencia unas dos veces mayor que los hombres. El informe, realizado en colaboración por investigadores de EEUU, Irlanda del Norte, Bélgica e Italia, aparece en la publicación online de la revista Genes & Immunity.

Se sabe que los genes juegan un importante papel en la susceptibilidad de una persona para desarrollar una esclerosis múltiple. Los estudios previos indican que son muchos genes diferentes los que contribuyen a tal susceptibilidad. El equipo internacional, ha identificado una variación en el gen que controla la producción del interferón gamma. A diferencia del interferón beta, que se utilizan para tratar la esclerosis múltiple, el gamma se ha ligado a los ataques inmunes en esta enfermedad, y la evidencia reciente sugiere que es más activo en las mujeres que tienen esclerosis múltiple que en hombres.

El equipo comparó diversas poblaciones de pacientes con esclerosis múltiple en EEUU y Europa. Sus resultados preliminares sugieren que los hombres tienen con menor frecuencia que las mujeres la variante del gen que produce altos niveles de interferón gamma. Esto puede explicar porqué es menor el número de hombres que tienen esclerosis múltiple, y dicha variante genética se presenta por tanto como un dato clave para predisponer a una persona al desarrollo de esta enfermedad.

A pesar de que la variante identificada probablemente es solo una sola pieza dentro de un complejo puzzle, de confirmarse, este hallazgo proporciona un posible blanco para futuras investigaciones sobre el origen de la esclerosis múltiple y como frenar eficazmente la respuesta inmunológica alterada.

Dr. Miguel Angel Gamero

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

Asociación Neuroinvest

