

AVANCES EN INVESTIGACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE COMUNICADOS EN LA REUNIÓN ANUAL DE LA ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGÍA DE 2006

La reunión de la AAN contó este año con unas 200 presentaciones en las cuales se hacía referencia de una u otra forma a la esclerosis múltiple, lo cual habla del gran auge investigador que se concentra sobre esta patología neurológica. Entre éstas paso a hacer referencia de las más destacadas, comenzado por dos ensayos clínicos en los cuales nuestro grupo ha participado.

Fingolimod (FTY720 administrado por vía oral)

Se comunicaron los resultados obtenidos en la fase dos del ensayo con Fingolimod (FTY720 administrado por vía oral) en esclerosis múltiple remitente-recidivante. Esta sustancia induce a las células inmunes (linfocitos B y T), que están implicadas en causar daño al sistema nervioso central en esta enfermedad, a permanecer en los nódulos linfáticos, donde no pueden producir este daño.

Se trata de un estudio internacional, doble ciego, controlado frente a placebo que enroló a 281 pacientes con EMRR. Previamente ya se indicó que tras 6 meses los signos en resonancia magnética (RM) de inflamación activa estaban significativamente reducidos en los dos grupos de pacientes bajo tratamiento (bien con 1.25 mg o con 5 mg) frente a aquellos que estuvieron tomando placebo, y se evidenció que permanecieron libres de brotes un mayor número de pacientes en tratamiento.

Ahora, se aportó en una extensión de otros 6 meses sobre el estudio previo, en la cual los pacientes que estaban en los grupos de tratamiento continuaron con las mismas dosis, y éstas también fueron administradas a los que tomaron antes placebo (formando también otros dos grupos tratados con 1.25 mg o 5 mg de FTY 720). En total, 227 personas completaron el estudio de extensión. La tasa de brotes en el grupo de pacientes que antes estaban con placebo se redujo ahora bajo tratamiento activo en un 70% en los que tomaron 1.25 mg, y en un 86% en aquellos que tomaron 5 mg, lo cual es muy significativo.

Los mismos hallazgos referidos en el párrafo anterior se encontraron en las resonancias magnéticas de seguimiento, permaneciendo bajos los signos de inflamación activa en los que estaban desde el principio con tratamiento y observándose importante reducción de estos signos en los que estaban antes con placebo.

La incidencia de efectos adversos durante los 6 meses de extensión del estudio fueron mayores en el grupo de 5 mg (infecciones, aumento de presión arterial, reducción de la frecuencia cardíaca, alteraciones en tests de función hepática). Actualmente está en proceso en Europa, y planeado en norteamérica un estudio en fase 3 para confirmar los hallazgos encontrados.

Estudio BENEFIT

Se examinó la capacidad de Betaferon (interferon beta-1b) para retrasar el comienzo de la enfermedad en personas que experimentaron lo que los neurólogos llamamos un Síndrome Neurológico Aislado (un único episodio clínico desmielinizante, que conlleva alto riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple).

Un total de 487 pacientes recibieron Betaferon 250mcg versus placebo durante 24 meses o bien hasta que se realizó el diagnóstico de esclerosis múltiple. Aquellos bajo tratamiento activo experimentaron un 50% de reducción del riesgo de desarrollar EM definida, y el desarrollo de EM se retrasó en 363 días en el grupo de Betaferon comparado con el grupo placebo. Se observaron

también significativos beneficios en la resonancia magnética.

En un análisis separado sobre varios subgrupos se observó que el beneficio del tratamiento fue más pronunciado en pacientes cuya RM mostraba menos diseminación de la actividad de la enfermedad y sin signos de inflamación activa. Actualmente está en proceso también un estudio de extensión en el cual todos los pacientes recibirán tratamiento activo. Se pretende valorar el impacto del tratamiento precoz versus el diferido en el transcurso prolongado de la esclerosis múltiple, y estará terminado en 2008.

Posible beneficio de testosterona en gel en hombres con EM

Un tratamiento llamado Androgel (testosterona aplicada como gel sobre la piel) se ha probado en un pequeño estudio de seguimiento durante 12 meses a 10 hombres con EM remitente-recidivante. Este estudio se ha realizado sobre la base de las diferencias de género en esta enfermedad, que como es sabido afecta más al sexo femenino, con el afán de averiguar más acerca de las diferencias biológicas que influyen en ello.

Las hormonas sexuales pueden contribuir a la susceptibilidad para desarrollar esclerosis múltiple influenciando el ataque inmune sobre el cerebro y la médula espinal. Estudios previos han demostrado que la severidad de la Encefalitis Alérgica Experimental (un modelo animal de esclerosis múltiple), disminuye cuando se administra testosterona (una hormona sexual masculina) a ratones macho y hembra.

Se realizó un periodo de observación de 6 meses a los pacientes reclutados, tras el cual se realizó el tratamiento con el gel de testosterona a dosis de 100 mg diarios sobre la piel. Ninguno de estos pacientes estuvo tomando terapias modificadoras de la enfermedad durante al menos 6 meses. Los exámenes clínicos (incluyendo analíticas y medidas clínicas de actividad de la enfermedad y función cognitiva) fueron completados cada 3 meses.

Los niveles de testosterona, si bien se vieron incrementados, persistieron en rango de la normalidad tras el tratamiento. Se efectuaron RM mensualmente para medir la actividad lesional. Tras 12 meses de tratamiento, las medidas de actividad clínica permanecieron estables, y se encontró significativa mejoría en la realización de un test de función cognitiva que evalúa memoria y velocidad de procesamiento (PASAT), comparando con el periodo pre-tratamiento.

La analítica mostró un incremento al doble de los niveles de un factor neurotrófico que promueve la supervivencia de las células nerviosas. En la RM cerebral no se observó incremento de la actividad lesional, y las tasas de atrofia se vieron significativamente enlentecidas durante los últimos 9 meses de tratamiento. No se reportaron efectos adversos.

Por tanto, son prometedores resultados que pondrían en evidencia como influye el sexo en el desarrollo de la enfermedad. Son no obstante resultados preliminares de un corto estudio y será necesario hacer otros más amplios y frente a grupo control para asegurar la seguridad y eficacia del tratamiento con testosterona en la EM.

Ensayo clínico con MBP8298 intravenoso en EM progresiva

En un estudio en fase temprana se testó un fragmento sintético de la MBP (proteína básica de la mielina), que es un componente de los tractos nerviosos, administrado por vía intravenosa a dosis de 500 mg cada 6 meses frente a placebo. Participaron 32 pacientes con formas secundaria y primaria progresiva de la enfermedad.

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre MBP8298 y placebo. Sin embargo sí se

encontró una reducción estadísticamente significativa en la progresión clínica en un subgrupo de pacientes en función de su HLA (éste es un marcador determinado genéticamente, que participa incrementando la posibilidad de ataque inmune frente a moléculas extrañas, o en el caso de enfermedades autoinmunes, frente a los propios tejidos del organismo).

Los pacientes con HLA tipo DR2 o DR4 en tratamiento con placebo experimentaron progresión clínica en unos 18 meses de media, mientras que los que recibieron tratamiento activo tardaron de promedio 78 meses..Actualmente está en curso un gran estudio con esta sustancia en formas secundarias progresivas.

Glatiramer Acetato (Copaxone) a doble dosis

En un relativamente pequeño ensayo clínico multicéntrico en fase 2 se comparó la eficacia y seguridad de una dosis que es el doble de la actualmente autorizada de tratamiento con glatiramer acetato inyectado diariamente, es decir 40mg frente a 20mg, en un grupo de 90 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante. Al azar se asignó a 44 pacientes la dosis autorizada, y otros 46 recibieron la dosis doble durante 9 meses.

Si bien se consiguió una importante mejoría en la actividad lesional medida por RM, ésta no llegó a ser estadísticamente significativa. Otras medidas, como el retraso en la presentación de un brote (en la pequeña proporción de pacientes que lo presentaron durante el estudio), sí sugieren que la dosis alta fué significativamente más efectiva y segura, garantizando un estudio más amplio.

RESTAURACIÓN DE LA FUNCIÓN NERVIOSA EN RATAS UTILIZANDO CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

En la edición on line del Annals of Neurology de Junio-06 aparece un trabajo cuyo principal autor es el Dr Kerr, de Baltimore, que si bien emplea las células madre (células inmaduras que tienen capacidad de convertirse en células adultas de una estirpe determinada) para intentar reparar lesiones inducidas por virus en la médula espinal, tiene relevancia a la hora de utilizar también las mismas para reparar el daño nervioso en la esclerosis múltiple.

En este estudio se aislaron células madres de ratones, y se les indujo mediante moléculas determinadas una especialización hacia motoneuronas (células nerviosas del cerebro y la médula espinal que permiten movimientos de diferentes partes del cuerpo). Se añadieron también a los cultivos celulares, factores inductores del crecimiento para células nerviosas, con objeto de guiarlas hacia el desarrollo de células maduras. La mayoría de las células también recibieron dibutilil cAMP, una sustancia que ayuda a superar señales de inhibición de la regeneración nerviosa.

Las células nerviosas fueron transplantadas en varios grupos de ratas con lesión en la médula espinal. Algunas recibieron también inyecciones de otro agente que también ayuda a superar la inhibición de la regeneración, y otras factores neurotróficos para la médula espinal. Tres meses tras el trasplante, las ratas que habían recibido todos los tratamientos (células madre, inductores de crecimiento e inhibidores de señales contra el crecimiento), tenían varios cientos de fibras nerviosas nuevas más que otros grupos. Se consiguió con ello una mejoría significativa en el control motor de las patas traseras de estas ratas. Los investigadores expresaron su precaución respecto a la seguridad y eficacia de esta estrategia hasta que se tenga confirmación en estudios más amplios y fundamentalmente a largo plazo.

NUEVA TERAPIA ORAL SUPRIME EL ATAQUE INMUNE EN MODELOS DE EM

La EM ocurre cuando el propio sistema inmune lesiona el cerebro y la médula espinal. Los linfocitos

T son los principales efectores de este ataque, pero recientemente se ha investigado una población de células T reguladoras que pueden suprimir la actividad lesiva de las anteriores. Una nueva estrategia de tratamiento intenta mediante la administración de sustancias que aceleran la producción de estas células T reguladoras, suprimir el ataque inmune.

Ya previamente se ha mostrado la eficacia utilizando anticuerpos CD3 por vía intravenosa. Estas sustancias se utilizaron anteriormente para tratar el rechazo a órganos transplantados, y habían mostrado también resultados positivos en personas con diabetes y artritis; sin embargo los importantes efectos adversos habían limitado su uso.

En un estudio llevado a cabo por los Dres. Ochi y Weiner, de Harvard, se administraron anticuerpos CD3 por vía oral esperando que se estimulasen las células T regulatorias localizadas en el sistema digestivo, para suprimir la respuesta inmune dañina, evitando así los efectos adversos sistémicos de la administración intravenosa.

Se administró esta sustancia, por vía oral e intravenosa, en dosis de 5, 50 y 500 mcg a ratones bien antes de desarrollar EAE (modelo animal similar a la esclerosis múltiple) o bien durante el curso activo de la enfermedad. Entre los tratados por vía oral, la dosis baja de 5 mcg consiguió efectos beneficiosos, mientras que no se encontraron con 50mcg, y la enfermedad empeoró en los que se administró la dosis de 500 mcg. Las dosis intravenosas no consiguieron suprimir la EAE y los ratones aparecían enfermos tras el tratamiento. Se encontró que los anticuerpos CD3 permanecían activos en el intestino de los ratones a los que se administró vía oral.

Se trata por tanto de otra prometedora estrategia que como es de esperar llevará a nuevos estudios en este nuevo camino iniciado para la lucha contra la esclerosis múltiple.

Dr. Miguel Angel Gamero García

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

Asociación NEUROINVEST.