

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON INTERFERÓN ALFA-2B RECOMBINANTE. ESTUDIO PILOTO

✉ José A Cabrera-Gómez,¹ Ernesto Santana,¹ Alexis Miró-González,²
Ariel Gómez,¹ Nancy Echazábal,¹ Luis Quevedo-Sotolongo,³
Giordano Serrano,³ María Casanova,⁴ Lázaro Gómez,⁵
Alina González-Quevedo,⁶ Ileana Alfaro,⁶ Orlando Vals,⁷
José A. Cabrera-Núñez,⁸ Aleida Rodríguez¹ y Pedro López-Saura²

¹Hospital "Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, 55100, Cuba. Fax: (53-7)-33 5082;
E-mail: cabrera@jagua.cfg.sld.cu

²Centro de Investigaciones Biológicas, La Habana.

³Hospital "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara.

⁴Hospital "José Luis Miranda", Cienfuegos.

⁵Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana.

⁶Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana.

⁷Hospital "Hermanos Ameijeiras", La Habana.

⁸Facultad de Ciencias Médicas, Cienfuegos.

ABSTRACT

Three men and six women (22 to 48 years old) with clinically defined multiple sclerosis (MS), (more than 2 years ill with at least one relapse), were studied. They also had characteristic lesions in the magnetic resonance imaging, oligoclonal immunoglobulin bands in cerebrospinal fluid and no alterations in the sensitive and motor conduction velocity studies of the limbs. Intramuscular recombinant interferon alpha-2b (Heberón alpha R) was administered at 6 million IU weekly during 3 to 48 (average 24) months. Six patients had the relapsing-remitting (RR) course of the disease; 2, the relapsing-progressive (RR-P) and one, the relapsing-remitting-stable (RR-ST) form. The whole group of patients had considerably fewer relapses after treatment than in the 2 previous years. The decrease was from 11 to 3 relapses, less intense and with shorter duration, taking patients with RR-MS only. Three of these patients did not relapse at all during 24, 30 and 42 months of treatment. Three RR-MS patients improved their disability scores (Kurtzke scale) in one point or more, and 2 in less than one point. There was improvement in the neurologic evaluation scores (Scripps) in all patients but one with the RR-ST form of disease. The treatment was generally well tolerated.

Key words: recombinant interferon alpha-2b, multiple sclerosis, clinical trial

Biología Aplicada 1997;14:175-180

RESUMEN

Se estudiaron 6 mujeres y 3 hombres (edad de 22 a 48 años) con esclerosis múltiple (EM) clínica definida (más de 2 años de evolución con al menos una recaída), lesiones características en imágenes de resonancia magnética, bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo y sin alteraciones en las velocidades de conducción sensitiva y motora de las extremidades. Se administró 6 millones de UI de interferón alfa-2b recombinante (Heberón alfa R) intramuscular semanal durante 3 a 48 (promedio 24) meses. Seis pacientes tenían la forma evolutiva exacerbación-remisión (ER), 2 la exacerbación-progresiva (ER-SP) y una la exacerbación-remisión-estable (ER-ES). Después del tratamiento hubo menos recaídas de todo el grupo en comparación con las observadas en los 2 años anteriores. En el grupo ER, de 11 recaídas sólo se produjeron 3, de menor intensidad y duración. Tres de estos pacientes no tuvieron recaídas durante 24, 30 y 42 meses de tratamiento. Hubo mejoría de un punto o más en las evaluaciones de la escala de inhabilidad de Kurtzke en 3 pacientes con forma EM-ER y menor de un punto en otros 2. En todos los pacientes excepto una con la forma ER-ES hubo mejoría en la escala de evaluación neurológica Scripps. El tratamiento fue bien tolerado.

Palabras claves: interferón alfa-2b recombinante, esclerosis múltiple, estudio clínico

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria-desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) y la primera causa de invalidez neurológica en adultos. Se caracteriza en el período agudo por la presencia de un infiltrado celular in-

flamatorio con ruptura de la barrera hematoencefálica. Si bien puede ocurrir remielinización en cualquier momento, la proliferación glial determina cicatrices. No es raro el hallazgo de lesiones en diferentes períodos evolutivos en el mismo paciente. La

✉ Autor de correspondencia

evolución de la EM puede variar desde la forma con exacerbaciones y remisiones sucesivas hasta la crónica progresiva (1). En Latinoamérica los índices de mortalidad por EM se encuentran entre 0,5 y 1 por 100 000 habitantes y se ha considerado que, por su prevalencia, está incluida entre las zonas de menor riesgo. Sin embargo, estudios realizados en diversos países de la región indican que la enfermedad es más frecuente de lo que se diagnostica, sobre todo en Argentina, Brasil y México (2).

En Cuba, Montenegro, en 1933, presentó un caso de *Herpes zoster* como sintomático de EM (3). Estrada y colaboradores reportaron en 1965 el caso de un hombre de 52 años con diagnóstico anatómopatológico y de curso clínico poco usual (4). Cabrera y colaboradores, en 1975, describieron la primera serie de 23 pacientes con EM definida, de ellos 6 con estudio necrópsico, procedentes del Instituto de Neurología y Neurocirugía y del Hospital "Calixto García" de La Habana (2). Recientemente, en un estudio realizado en Cienfuegos entre 1980 y 1985, se encontró que la incidencia anual de EM alcanzaba 5 por 100 000 habitantes (5). De acuerdo con este dato puede especularse que en el país habría entre 550 y 2 750 casos, aunque no hay registros exactos en estos momentos.

Hasta ahora se dispone de tratamientos sintomáticos, muy útiles para mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones de estos enfermos. Los esteroides, especialmente las altas dosis de metilprednisolona, han mostrado ser efectivos en acortar la duración e intensidad de las recaídas. Sin embargo, hasta la fecha, no existe tratamiento efectivo para modificar el curso de la enfermedad en las formas crónica progresiva, mientras que en la forma exacerbación-remisión (ER) recientemente se demostró que los interferones (IFN) pueden cambiar la historia natural de esta forma clínica (6).

Los IFN son modificadores de la respuesta biológica con acciones antiproliferativa, antiviral e inmunomoduladora (7). Se ha demostrado que el IFN gamma o tipo II juega un papel patogénico en el desarrollo de la EM, mientras que esta acción es contrarrestada por los IFN tipo I, alfa y beta (8), que comparten el mismo receptor en la membrana celular (9) y cierta homología estructural (10).

Se ha demostrado que los IFN tipo I revierten muchas de las alteraciones inmunológicas del SNC que ocurren en la EM. Entre estos efectos se encuentra la inhibición de la expresión de antígenos de histocompatibilidad clase II inducida por IFN gamma (11-17), inhibición de la activación de células T auxiliares (18), disminución de la producción de IgG por las células plasmáticas (19, 20), aumento de la producción de IFN y de la actividad de células Natural Killer por los linfocitos de pacientes con EM (21-23), disminución de la producción de IFN gamma inducida por antígenos MHC-II (16) y aumento de la actividad T-supresora, dismi-

nuida en la EM (24, 25). Por último, en el modelo experimental de EM, la encefalitis alérgica experimental en roedores, se ha demostrado que tanto el IFN alfa como el beta pueden prevenir y mitigar las manifestaciones clínicas y patológicas (26-28).

Desde hace varios años se han realizado numerosos ensayos clínicos con IFN en enfermedades del sistema nervioso (29) especialmente en la EM (30). Dos preparaciones de IFN beta recombinante (el producido en bacterias y el glicosilado, producido en células de mamífero), han demostrado ser eficaces en la reducción de la frecuencia de las recaídas en la EM de curso exacerbación-remisión (EM-ER), así como en la disminución de la progresión de la incapacidad neurológica y en las lesiones observadas por imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) (31, 32). Estos resultados han sido confirmados posteriormente con el seguimiento de los pacientes a más largo plazo (33, 34) y por otros grupos de investigación.

Dada la similitud estructural y mecánica entre ambos IFN tipo I es de esperar eficacia también utilizando IFN alfa. En la Tabla 1 se resumen los principales estudios publicados donde se ensayó IFN alfa en el tratamiento de la EM (35-44). Los resultados han sido contradictorios, a nuestro juicio, por problemas en los diseños de los ensayos clínicos, bajas dosis utilizadas y menor número de pacientes incluidos que en los que se ha ensayado el IFN beta. Varios grupos en el mundo continúan trabajando en ese sentido (45-47).

Este trabajo tiene como objetivo reportar la experiencia inicial del uso del IFN alfa-2b recombinante en un grupo de pacientes con EM en Cuba, como paso previo a un estudio controlado, aleatorizado, a doble ciegas, que ya está en curso.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 9 pacientes con diagnóstico de EM clínica definida según los criterios de Poser (48) y que además tenían lesiones características de la enfermedad en los estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM), bandas de inmunoglobulina G (IgG) oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo y no presentaban alteraciones en los estudios neurofisiológicos de velocidades de conducción motora y sensitiva de las cuatro extremidades. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Médica del Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", de Cienfuegos, Cuba. Se obtuvo el consentimiento por escrito de cada enfermo para su participación en el estudio.

El tratamiento consistió en IFN alfa-2b recombinante, fabricado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana, Cuba (Heberón alfa R, Heber Biotec S.A.), a una dosis de 6 millones de UI, intramuscular, semanal, el mismo día. La duración del tratamiento fue de 25 meses como prome-

1. Weinschenker BG, Sibley WA. Natural history and treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;5:203-11.

2. Cabrera Gómez JA, Manera R. Algunas consideraciones sobre esclerosis múltiple en Latinoamérica. Primera estadística presentada en Cuba. Estudio comparativo. *Rev Cub Med* 1975;14:487-04.

3. Montenegro JD. Herpes zóster confluente. *Cron Med Quirúrg (La Habana)* 1933;59:252-5.

4. Estrada R. Casos presentados y discutidos en las sesiones de Neuropatología. *Rev Cub Ciruj* 1965;4:201-24.

5. Cabrera-Gómez JA, López O. Morbilidad por enfermedades neurológicas. Estudio de un quinquenio. *Rev Cub Med* 1985;24:58-69.

6. Carter J. Disease modifying therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 1995;3(2):99-14.

7. Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F et al. Introduction to the interferon system. In: *Interferon, principles and medical applications*, Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F et al. eds., University of Texas, Galveston 1992;1-15.

8. Panith HS, Mirsh RL, Maley AS et al. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987;1:893-5.

9. Mariano TM, Donnelly RJ, Soh J, Pestka S. Structure and function of the type I interferon receptor. In: *Interferon, principles and medical applications*, Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F et al. eds., University of Texas, Galveston 1992;129-38.

10. Utsumi J, Shimizu H. Human interferon b, protein structure and function. In: *Interferon, principles and medical applications*, Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F et al. eds., University of Texas, Galveston 1992;107-16.

11. Ling PD, Warren MK, Vogel SN. Antagonist effect of interferon-beta and interferon gamma induced expression of the antigen in murine macrophages. *J Immunol* 1985;135:1857-63.

12. Fertsch D, Schoenberg DR, Germain RN, Tou JYL, Vogel SN. Induction of macrophage antigen expression by rIFN-gamma and down regulation by IFN alfa/beta and dexamethasone are mediated by changes in steady-state levels of mRNA. *J Immunol* 1987;139:244-9.

13. Lapierre LA, Fiers W, Pober JS. Three distinct classes of regulatory cytokines control endothelial cell MHC antigen expression. Interaction with immune gamma interferon differentiates the effects of tumor necrosis factor and lymphotoxin from those of leukocyte alfa and fibroblast beta interferons. *J Exp Med* 1988;167:794-04.

14. Kelley VE, Fiers W, Strom TE. Cloned human interferon-gamma but not interferon-beta or alfa, induces expression of HLA-DR determinants by fetal monocytes and myeloid leukemic cell lines. *J Immunol* 1984;132:240-5.

Tabla 1. Principales ensayos clínicos con IFN alfa en esclerosis múltiple.

Autores (ref.)	Tipo IFN α	Vía	Esquema de tratamiento	N	Forma clínica	Diseño	Resultado
Fog, 1980 (35)	n3	IM	2,5-5 MU x 15 meses	6	CP	Abierto	No efecto
Chamoles <i>et al.</i> 1982 (36)	n3	IM	1 MU 3 v/s x 18 meses 1 MU 2 v/s x 12 meses	7	5 ER 2 CP	Abierto	Reducción de recaídas en la forma ER
Knobler <i>et al.</i> 1984 (37)	n3	SC	5 MU diarios x 6 meses	24	15 ER 9 EP	DC-PC cruzado	Reducción de recaídas en la forma ER
Camenga <i>et al.</i> 1986 (38)	r2a	SC	2 MU 3 v/s x un año	98	72 ER 25 EP 1 CP	DC-PC	No efecto
Luis <i>et al.</i> 1986 (39)	n3	IT	Dosis creciente 250 000 hasta 1×10^6 UI/m ² desde semanal hasta trimestral	15	ER	Abierto	Ocho mejor, uno igual, 6 peor
Vujosevic <i>et al.</i> 1986 (40)	n3			5	-	Abierto	Cinco mejor
AUSTIMS, 1989 (41)	n3	SC	3 MU x 2 m 3 MU x 10 m 3 MU c/2s hasta 3 años	153	ER CP	DC-PC	No efecto sobre la incapacidad ni recaídas
Kastrukoff, 1990 (42)	n1	SC	5 MU x 6 m; seguimiento 2 años	101	CP	DC-PC	No efecto sobre la incapacidad ni RMI
Kinnunen <i>et al.</i> 1993 (43)	r2b	SC	3 MU diario x 6 meses	6	CP	Abierto	No efecto sobre la incapacidad ni lesiones RMI
Durelli <i>et al.</i> 1993 (44)	r2a	IM	9 MU x 6 meses	20	ER	DC-PC	Reducción de recaídas y lesiones RMI

n1: natural linfoblastoide; n3: natural leucocitario; r: recombinante; IM: intramuscular; SC: subcutáneo; IT: intratecal; CP: crónica progresiva primaria; ER: exacerbación-remisión; EP: exacerbación-progresiva; DC: doble ciego; PC: controlado con placebo.

dio para todos los pacientes con un rango de 3 meses a 4 años. Se orientó a los enfermos tomar dipirona (750 mg) o paracetamol (500 mg) al inicio del tratamiento y luego de las primeras inyecciones de acuerdo con la aparición de reacciones adversas. En caso de recaídas los pacientes recibieron 500-1 000 mg de metilprednisolona en infusión endovenosa, diarios durante 5 días.

La evaluación inicial de cada paciente incluyó una historia clínica detallada, el registro del número y fecha de exacerbaciones previas, y la aplicación de las escalas clínica "Scripps Neurological Rating Scale" (NRS) (49) y la de incapacidad "Expanded Disability Status Scale" (EDSS) de Kurtzke (50). Esta evaluación se repitió anualmente. Se consideró una exacerbación a la aparición de un nuevo síntoma o empeoramiento de uno antiguo, atribuible a EM, acompañado de una anomalía neurológica nueva de por lo menos 24 h de duración, en ausencia de fiebre y precedida por una estabilidad o mejoría de por lo menos 30 días.

Los estudios de IRM se realizaron en un equipo resistivo de 0,28 T (Brüker, RFA), utilizando bobinas de cráneo de cuadratura. Se emplearon 2 técnicas en cada paciente: una con doble eco que incluía técnica de densidad de protones y técnica de T2

(1 500 ms) y la técnica de T2 pesada, desarrollada por la firma Brüker (RARE). Las imágenes se obtuvieron en cortes axiales (y a veces coronales) desde el foramen occipital hasta el vértex craneal, con cortes contiguos de 6 mm de grosor. El diagnóstico imagenológico se basó en los criterios clásicos de lesiones hiperintensas con técnica de T2, predominando en regiones paraventriculares y alrededor del cuerpo calloso.

Los estudios bioquímicos e inmunológicos en suero y LCR y de integridad de la barrera hematoencefálica se realizaron como ha sido descrito anteriormente (51).

Para descartar lesiones del sistema nervioso periférico y otras enfermedades que simulan a la EM, como la polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, la encefalomielopatía aguda diseminada y otras, se realizaron estudios de las velocidades de conducción motora (VCM), en los nervios peroneos y medianos, y sensitiva (VCS), en los nervios surales y medianos. Todos los registros se efectuaron con un equipo Neurocid (Centro de Neurociencias, La Habana, Cuba) y a cada respuesta se le midieron los parámetros de latencia, amplitud, número de fases, área bajo la curva y las velocidades de conducción.

15. Joseph J, Knobler RL, D'Imperio C *et al.* Down regulation of interferon- γ induced class II expression on human glioma cells by recombinant interferon- β : effects of dosage treatment schedule. *J Neuroimmunol* 1988;20:39-46.

16. Barna BP, Chou SM, Jacobs B *et al.* Interferon- β impairs induction of HLA-DR antigen expression in cultured adult human astrocytes. *J Neuroimmunol* 1989;23:45-52.

17. Panitch HS, Folus JS, Johnson KP. Beta interferon prevents HLA class II antigen induction by gamma interferon in MS. *Neurology* 1989;39(suppl 1):171-4.

18. Rudick RA, Carpenter CS, Cookfair DL *et al.* *In vitro* and *in vivo* inhibition of nitrogen-driven T-cell activation by recombinant interferon beta. *Neurology* 1993;43:2080-7.

19. Tourtellotte WW, Walsh MJ, Baumhøfner RW, Staughtis SM, Shapshak. The current status of multiple sclerosis intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Ann NY Acad Sci* 1984;436:52-67.

Los criterios principales de respuesta fueron la reducción en el número de exacerbaciones en relación con los 2 años anteriores al tratamiento y la proporción de pacientes libres de exacerbaciones al concluir el tratamiento. Los criterios secundarios de evaluación fueron el grado de severidad de las exacerbaciones de acuerdo a los resultados de la puntuación de la escala Scripps (ligera, disminución de 0 a 7 puntos; moderada, disminución de 8 a 14 puntos, y severa, disminución en más de 15 puntos) y la proporción de pacientes que disminuyeron un punto en la EDSS y el cambio ocurrido en cada paciente con respecto a la escala de evaluación neurológica de Scripps.

Otros exámenes fueron realizados trimestralmente e incluyeron: hemograma con diferencial y conteo de plaquetas, siguiendo procedimientos habituales del laboratorio clínico.

Resultados

En la Tabla 2 se resumen las características generales y de base de los pacientes al inicio del tratamiento. La edad estuvo entre 22 y 48 años; hubo 6 mujeres y 3 hombres. Todos tenían la forma clínica ER aunque 2 pacientes pasaron a la forma secundariamente progresiva y una paciente a una forma estable con 26 años de evolución. Todos los pacientes, excepto la última mencionada, habían tenido por lo menos un brote en los 2 últimos años antes de empezar el tratamiento.

El tratamiento fue bien tolerado aunque todos los pacientes presentaron alguna reacción adversa. Las principales fueron fiebre en 8 pacientes (89%), escalofríos en 6 (67%), artralgias en 5 (56%), astenia en 4 (44%) y cefalea y somnolencia en 2 pacientes cada una (22%). En un caso, la fiebre alcanzó 40 °C, pero cedió al tratamiento. En todos los demás casos las reacciones adversas fueron de intensidad ligera o moderada. En la paciente MR se decidió no continuar el tratamiento después de 6 meses por ser una forma estable, que se mantuvo, y presentar reacciones adversas moderadas. La paciente HR decidió abandonar el tratamiento.

En la Tabla 2 se presentan los principales resultados obtenidos después del tratamiento. El número total de exacerbaciones en los 2 últimos años previos para todo el grupo era de 13 y al final del tratamiento con IFN alfa fue solamente de 3. Éstas correspondieron todas a pacientes con la forma clínica ER estricta, los que habían tenido 11 exacerbaciones en los 2 últimos años previos. Las 3 exacerbaciones de estos enfermos fueron todas de menor intensidad y duración que las de años anteriores y el promedio anual de exacerbaciones en estos casos fue menor durante el tiempo de tratamiento (0,3; 1,0 y 0,25) que durante los 2 años previos (0,5; 2,5 y 0,5, respectivamente). Los otros 3 pacientes con la forma ER se mantuvieron libres de brotes durante el tiempo de tratamiento.

Los 2 pacientes con la forma ER-SP, quienes habían tenido una recaída cada uno en los 2 últimos años antes del inicio del estudio, no tuvieron brotes pero la enfermedad se comportó evolutivamente como secundariamente progresiva. Uno de ellos recibió el tratamiento con IFN alfa-2b durante 3 meses (abandonó) y el otro estabilizó la enfermedad a los 12 meses de tratamiento y lo continuó durante 2 años. La paciente con la forma ER-ES no es evaluable desde este punto de vista pues no había tenido brotes en los 2 últimos años. A los 6 meses del tratamiento se discontinuó el mismo por reacciones adversas moderadas.

En la Tabla 2 también se presentan los resultados de las escalas de evaluación neurológica (NRS) y de incapacidad (EDSS). Los pacientes con las formas ER-SP y ER-ES mantuvieron las mismas puntuaciones en la escala de Kurtzke. El índice se redujo en 5 pacientes con la forma ER; en 3 hubo mejoría de un punto o más; en 2 de 0,5. En un paciente, que había tenido una puntuación inicial de 6, no hubo cambio.

Todos los casos con la forma ER aumentaron la puntuación de la escala Scripps NRS al final del tratamiento. Uno de los pacientes con la forma ER-SP también aumentó su promedio, mientras que los 2 restantes, uno con la forma ER-SP y otra con la ER-ES no modificaron su resultado al final.

Discusión

Nuestro estudio piloto, aunque con limitaciones por el número de pacientes y no haber sido controlado, con evaluaciones clínicas a doble ciegas, indica que hubo una modificación en el comportamiento de las recaídas en los pacientes con EM-ER tratados con IFN alfa-2b recombinante. Todos los pacientes tenían criterios de diagnóstico de EM definida, tanto clínicamente como por los resultados de las pruebas bioquímicas e inmunológicas en el líquido cefalorraquídeo y por los estudios de IRM. Se evidenció una reducción importante del número de recaídas en estos pacientes. Se debe tener en cuenta además que el promedio de tiempo de tratamiento con IFN alfa-2b en los pacientes con EM-ER fue de 32 meses, mayor que 2 años, intervalo escogido para medir los brotes previos, tres de 6 pacientes permanecieron sin recaídas. En los casos que tuvieron brotes, la frecuencia anual, la intensidad y la duración de los mismos fueron menores que los que habían tenido previamente.

En cuanto a los criterios secundarios de evaluación, 3 pacientes (50%) mejoraron un punto o más en la escala de incapacidad de Kurtzke. Fueron precisamente los 3 enfermos que habían recibido IFN alfa-2b durante más tiempo (30, 48 y 42 meses). Otros 2 pacientes mejoraron medio punto en la escala de Kurtzke, pero es conocido que solamente variaciones de un punto o más tienen valor al aplicar esta evaluación (52). Este resultado resulta alenta-

20. Harfast B, Huddleston JR, Casali P, Merigan T, Oldstone MB. Interferon acts directly on human B-lymphocytes to modulate immunoglobulin synthesis. *J Immunol* 1991;127:2146-50.

21. Neighbour PA, Miller A, Bloom BR. Interferon responses of leukocytes in multiple sclerosis. *Neurology* 1981;31:561-6.

22. Vervliet G, Claeys H, Van Haver H et al. Interferon production and natural killer cell (NK) activity in leukocyte cultures from multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 1983;60:137-50.

23. Neighbour PA. Studies of interferon production and natural killing by lymphocytes from multiple sclerosis patients. *Ann NY Acad Sci* 1984;436:181-91.

24. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Contrasting effects of alpha, beta, and gamma interferons on nonspecific suppressor function in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992;31:103-6.

25. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:207-10.

26. Abreu SL. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by interferon. *Immunol Invest* 1982;11:1-7.

27. Abreu SL. Interferon in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): effects of exogenous interferon on the antigen-enhanced adoptive transfer of EAE. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;76:302-7.

28. Hertz F, Deghenghi R. Effect of rat and beta human interferon on hyperacute experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Agents Actions* 1985;16:397-403.

29. Salazar AM, Gibbs CJ, Gajdusek DC, Smith RA. Clinical use of interferons: Central Nervous System disorders. In: *Handbook of experimental pharmacology, Cane PE and Carter WA eds., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg* 1984;471-97.

30. Jacobs L, Johnson K. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:1245-2.

31. IFNB MS 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;43:655-1.

32. Biogen's interferon beta and Teva's Copolymer-1 (copaxone): positive results report at meeting. Update 1994;8:14-5.

33. Knobler RL, Greenstein JL, Johnson KP et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993;13(5):333-40.

34. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45(7):1277-85.

Tabla 2. Características de los pacientes y resultados de la frecuencia de brotes y evaluaciones clínicas.

Paciente	Edad	Sexo	Raza	FC	TE	Meses de tratamiento	Número de brotes			EDSS			NRS (Scripps)		
							Total antes	En 2 años previos	Después	Antes	Final	Cam-bio	Antes	Final	Cam-bio
LR	44	F	B	ER	4	30	3	2	0	3,5	0,5	- 3	86	100	+ 14
RF	31	M	B	ER-SP	10	24	3	1	0	6	6	0	70	73	+ 3
FM	48	F	N	ER	10	24	5	1	0	6,5	6	- 0,5	68	72	+ 4
AC	34	F	M	ER	8	36	3	1	1	3,5	3	- 0,5	80	88	+ 8
MR	48	F	B	ER-ES	26	6 *	4	0	0	7	7	0	82	82	0
IR	22	F	B	ER	0,5	42	1	1	0	2	1	- 1	93	97	+ 4
HR	36	M	B	ER-SP	7	3 **	4	1	0	6	6	0	78	78	0
RD	46	M	B	ER	4	12	7	5	1	6	6	0	52	64	+ 12
MB	36	F	B	ER	6	48	2	1	1	2,5	1	- 1,5	93	96	+ 3

FC: Forma clínica; ER: exacerbación-remisión; ES: estable; SP: secundariamente progresiva; TE: tiempo de evolución en años.
 * se interrumpió el tratamiento por ser forma estable y presentar reacciones adversas ligeras y moderadas
 ** abandonó el estudio.

por pues los ensayos clínicos con IFN beta en pacientes con EM-ER demuestran que los resultados positivos en la escala de incapacidad de Kurtzke no se observan rápidamente, sino luego de periodos prolongados de tratamiento (31, 32, 34).

Todos los pacientes con EM-ER mejoraron las puntuaciones en la escala Scripps, lo cual indicó mejoría en los exámenes neurológicos. Un paciente EM-SP también mejoró, pero estos resultados deben tomarse con cautela porque el estudio realizado no fue a doble ciegas y esta evaluación tiene un componente subjetivo no despreciable.

El tratamiento con IFN alfa-2b recombinante fue bien tolerado y las reacciones fueron ligeras o moderadas. Solamente la fiebre fue severa en un paciente aunque respondía favorablemente a tratamiento con antipiréticos. No puede decirse que hubo pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. La paciente de EM-ES no modificó su estado neurológico en los 6 meses de tratamiento con IFN alfa, y, aunque tuvo reacciones adversas moderadas, la causa fundamental de retirarlo fue la forma clínica EM-ES.

En este estudio no se hicieron exámenes de RMN seriados, aunque sí como criterio de diagnóstico de certeza. Estudios recientes con altas dosis de IFN alfa-2a recombinante indican la reducción evolutiva del número y tamaño de las lesiones utilizando este examen (44). Los ensayos ulteriores deben contemplar este examen como criterio de evaluación adicional.

Los ensayos clínicos con IFN alfa en la EM han mostrado resultados contradictorios. Hasta el momento, ninguno de los IFN alfa ni el beta han demostrado efectividad en detener la progresión de los síntomas y la incapacidad progresiva en la

forma clínica evolutiva de EM crónica primaria progresiva (35, 42, 43).

En los ensayos clínicos con IFN alfa natural los beneficios se obtuvieron en la forma ER. Así, en el estudio de Knobler y colaboradores (37), quienes utilizaron una dosis de IFN alfa leucocitario natural de 5 millones de UI por vía subcutánea durante 6 meses, se encontró una disminución significativa del promedio de recaídas de los pacientes mientras estuvieron recibiendo IFN alfa. El seguimiento durante 2 años de estos 12 pacientes, aun sin haber recibido evolutivamente IFN alfa, evidenció una reducción significativa en los promedios de recaídas (30).

En un estudio abierto previo Chamoles y colaboradores (36) en 5 pacientes con EM-ER, a quienes se les administró IFN alfa leucocitario intramuscular, observaron mejoría en un 75 % en el promedio de las recaídas. En un estudio similar, en 5 pacientes, Vujosévic y colaboradores tuvieron resultados similares (40).

En el estudio abierto con IFN alfa natural administrado por vía intratecal realizado en Cuba (39), de los 9 pacientes que terminaron el tratamiento se obtuvo disminución del número de recaídas en 8 (3 de ellos con mejoría clínica notable), mientras que en uno la enfermedad continuó. Señalan los autores empeoramiento de las manifestaciones clínicas o nuevos brotes en los 6 pacientes restantes. El período de observación de estos pacientes fue de un año y medio, y los mismos autores señalaron la necesidad de aumentar el número de casos y el período de observación para llegar a conclusiones definitivas.

El otro estudio realizado con IFN alfa natural y Factor de Transferencia, el AUSTIMS, la dosis de IFN utilizada fue de 6 millones de UI a la se-

35. Fog T. Interferon treatment of multiple sclerosis patients: a pilot study. In: Search for the cause of multiple sclerosis and other chronic diseases of the nervous system. Boese A, ed. Verlag Chemie, Weinheim, Germany 1980; 491-493.

36. Chamoles N, Cortada de la Peña N. Esclerosis múltiple: su tratamiento con Hu-IFN. En: Memorias del I Seminario Cubano sobre Interferón, Instituto de Cooperación Iberoamericana, Madrid, La Habana 1983;249-53.

37. Knobler RL, Panitch HS, Brahey SL et al. Systemic alpha interferon therapy in multiple sclerosis. Neurology 1984;34: 1273-79.

38. Camenga DL, Johnson KP, Alter M et al. Systemic recombinant alfa-2 interferon therapy in relapsing multiple sclerosis. Arch Neurol 1986;43:1239-46.

39. Luis S, Llanes U, García R, Aguilera O. Tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón intratecal. En: Memorias II Seminario Cubano sobre Interferón-I Seminario Cubano sobre Biotecnología. Instituto de Cooperación Iberoamericana Madrid, La Habana 1986;320-4.

40. Vujosévic M, Kostic A, Nikolic S, Keserovic N, Bujko M. The use of interferon in human viral diseases. Yugoslave Colloquium on IFN. Slovenian Microbiological Society. Bratko Filipic ed, Ljubljana, 1986;81-5.

41. AUSTIMS Research Group. Interferon and transfer factor in the treatment of multiple sclerosis: a double blind, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:566-4.

42. Kastrukoff LF, Oger JJ, Hashimoto SA et al. Systemic lymphoblastoid interferon therapy in chronic progressive multiple sclerosis: I. Clinical and MRI evaluation. Neurology 1990;40:479-487.

mana, sólo por 2 meses; luego 3 millones semanales por vía subcutánea por 10 meses, y finalmente, la misma dosis quincenal hasta completar 3 años de tratamiento. Además de haber usado dosis bajas se mezclaron formas evolutivas en el estudio (ER y CP), lo que dificulta la evaluación de los resultados (41).

Los estudios con IFN alfa recombinante han sido dos fundamentalmente, el de Camenga y colaboradores (38) y el del grupo italiano (44). El primero utilizó 2 millones de UI de IFN alfa recombinante 3 veces por semana por un año en pacientes con varias formas evolutivas de EM mezcladas (72 ER, 25 ER-SP y 1 CP) y no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de exacerbaciones y en la evolución clínica en comparación con los que utilizaron placebo. Las discrepancias de estos resultados con los del estudio de Knobler y colaboradores (37) indican que la dosis utilizada por el primero fue muy baja o que la preparación de IFN alfa recombi-

nante fue menos efectiva que la de IFN alfa natural. Esta conclusión ha sido también sugerida por los propios autores (38) y también por otros que han comentado estos trabajos (30).

El estudio más reciente con IFN alfa-2a recombinante por Durelli y colaboradores (44) indica también una reducción significativa del número de lesiones observadas en RMN y en el promedio de recaídas de los pacientes que recibieron IFN alfa-2a en relación con los controles, aunque el tamaño de la muestra fue pequeño.

Nuestros resultados y los reportados en la literatura revisada, así como los criterios de otros neurólogos expertos en EM (53), justifican la necesidad de definir el papel del IFN alfa recombinante en la EM-ER. Para resolver este problema, se están diseñando o ejecutando varios ensayos clínicos con distintas preparaciones de IFN alfa en Noruega (45), Argentina (46), Estados Unidos (47) y en Cuba, donde participa nuestro grupo.

43. Kinnunen E, Timonen T, Pirttila T et al. Effects of recombinant alpha-2b-interferon therapy in patients with progressive MS. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(6):457-60.

44. Durelli L, Bongionanni MR, Cavallo R et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alfa-2a reduces exacerbation rate, MRI signs disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;44:406-13.

45. Gilhus EN. 5: Oslo Year of the Brain 1995: the Norwegian experience. *World Neurology* 1995;5:10-2.

46. Sheridan P (ed). Multiple sclerosis research in progress 1993-1994. *Clinical Trials. International Federation of Multiple Sclerosis Societies, London* 1995;3-35.

47. Trials with Alfaferon, human leukocyte interferon alfa. *Clinical Trials Monitor* 1995;4(12):4.

48. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-1.

49. Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, Rice GPA, Panitch H, Oldstone MBA. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1368-2.

50. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-2.

51. Tibbling G, Link H, Ohman S. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. 1. Establishment of reference values. *Scand J Clin Invest* 1977;37:385-90.

52. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R, and the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Inter- and intra-rater scoring agreement using grades 1, 0 to 3, 5 of the Kurtzke expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1992;42:859-3.

53. Panitch H. Interferons in multiple sclerosis. A review of evidence. *Drugs* 1992;44:946-62.