

Terapéutica inmunosupresora con ciclofosfamida en la esclerosis múltiple

J. Olivella y V. Felip

Servicio de Neurología. Hospital de la Cruz Roja. Barcelona.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de etiología desconocida. No se dispone de ninguna terapéutica eficaz para detener el curso de la enfermedad si bien el ACTH y los corticoides mejoran la recuperación y disminuyen las secuelas después de un brote de empeoramiento¹.

El estudio anatomopatológico de las lesiones típicas de la enfermedad en el sistema nervioso central (SNC) pone de manifiesto cuatro rasgos esenciales: inflamación (reacción vascular y edema) destrucción de la mielina (y a veces de otras estructuras neurales) por infiltración por macrófagos, proliferación de astrocitos y cicatrización y disminución de la velocidad de conducción nerviosa central.

Las hipótesis etiológicas para la EM deben intentar explicar los aspectos neuropatológicos señalados y una de las hipótesis que lo consigue es la que postula una alteración del sistema inmunitario, hipótesis confirmada por diversos hallazgos (banda oligoclonal en el LCR, aumento de la IgG, aumento de la producción intratecal de IgG, aumento en la relación DC4/DC8 de linfocitos T, disminución de la actividad de los linfocitos T supresores, etc.^{2,3}). Hay que destacar, sin embargo, que nunca ha podido demostrarse de forma indudable la existencia de autoanticuerpos en esos pacientes.

A pesar de lo incompleto de los conocimientos etiológicos de la enfermedad, la gravedad de la EM en muchos casos y la carencia de otras posibilidades terapéuticas paliativas han conducido a diversos grupos clínicos a intentar tratamientos inmunosupresores; este mismo proceso también ha tenido lugar en otras enfermedades neurológicas (miastenia, polimiositis, manifestaciones neurológicas de lupus eritematoso sistémico [LES] y panarteritis nodosa [PAN], etc.) en las que se ha confirmado la etiología autoinmune de la enfermedad con posterioridad a los

ensayos terapéuticos exitosos con fármacos inmunosupresores.

La eficacia del tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida en la encefalitis alérgica experimental, que se supone un modelo animal de EM y en la cual sí se han detectado autoanticuerpos antiproteína básica de la mielina, ha supuesto también un importante apoyo para la administración de dicho fármaco en los pacientes afectados de EM.

A continuación revisaremos brevemente la experiencia existente y presentaremos los resultados que obtuvimos.

Revisión de la literatura

Aimard, Girard y Raveau en 1966⁴ publican los resultados obtenidos en un paciente de EM cuya enfermedad se estabilizó y mejoró tras la administración de una dosis total de 2 g de ciclofosfamida por vía intravenosa. En un trabajo posterior los mismos autores⁵ presentan los resultados obtenidos en una serie de 30 pacientes a los que administran ciclofosfamida a una dosis total entre 4 y 9 g durante 4-6 semanas, observando mejoría clínica en 17 y estabilización de la sintomatología en 13, sin que ninguno de ellos empeorara durante los 2,5 años de seguimiento medio.

Millac y Miller publicaron en 1969⁶ los resultados obtenidos al administrar ciclofosfamida por vía oral durante un año diariamente a un grupo de 16 pacientes a los que mantenían en recuentos de leucocitos totales del orden de 2.000/mm. Los pacientes experimentaron numerosos efectos secundarios que provocaron 8 *drop-outs*; de los 8 pacientes restantes tres mejoraron, dos estaban estabilizados y tres habían empeorado, sin mostrar diferencias respecto al grupo de 16 pacientes control.

Drachman et al⁷ administraron ciclofosfamida a dosis de 4,5 mg/kg/día durante 10 días,

a 6 pacientes en brote agudo de empeoramiento de la enfermedad, sin observar ningún efecto en cuanto a acortamiento del brote o reducción de sus secuelas.

Gonsette, Demonty y Deimotte publican en 1977⁸ su serie de 110 pacientes con la forma evolutiva a brotes de la enfermedad tratados con ciclofosfamida por vía intravenosa durante 2 semanas, con una dosis total administrada de hasta 12 g. El período de seguimiento es de 2 a 6 años y observan mejoría clínica en 66 pacientes y estabilización o empeoramiento en 44.

Hommel, Lamers y Reekers, en 1980⁹ administraron de forma aguda, en 20 días, una dosis total de 8 g de ciclofosfamida a 39 pacientes con la forma crónica-progresiva de la enfermedad, valorando los efectos tras un tiempo de control de 1 a 5 años: observaron mejoría en 27 pacientes y estabilización o empeoramiento en los otros doce.

Hauser, Dawson y Leirich publicaron en 1983¹⁰ los resultados obtenidos en 20 pacientes a los que administraron ciclofosfamida más ACTH por vía intravenosa, con 16 casos de mejoría y cuatro de estabilización/empeoramiento al cabo de 12 meses. Un grupo de control de otros 20 pacientes a los que se trató únicamente con ACTH presentó una evolución menos favorable, con 4 pacientes mejorados y 16 peor al cabo del año. La diferencia entre los valores en la escala de Kurtzke de ambos grupos fue significativa con $p=0,0004$. Un tercer grupo de 18 pacientes fue tratado con ciclofosfamida más ACTH más plasmaféresis, sin que su evolución presentara diferencias significativas respecto a los otros 2 grupos de pacientes.

En un trabajo más reciente, Goodkin¹¹ reporta los resultados obtenidos con ciclofosfamida y ACTH i.v. en 27 pacientes con la forma progresiva de la enfermedad *versus* 24 pacientes de control no tratados. A los 12 meses permanecían estabilizados clínicamente el 59 % de los pacientes tratados y el 17 % de los de control.

Carter et al¹² han publicado recientemente su serie de 100 pacientes de EM tratados agudamente con ciclofosfamida a la dosis total necesaria para obtener recuentos de leucocitos totales $< 4.000/mm^3$. A los 12 meses, el 81 % de los pacientes permanecían estabilizados, pero a los 24 meses el 69 % de estos últimos habían empeorado de nuevo; a 27 de estos pacientes se les administró un segundo tratamiento similar al primero y 12 meses más tarde el 70 % se mantenía estable o mejorado. Debido a la re-progresión de la enfermedad después del año de tratamiento los autores están realizando en

la actualidad un estudio administrando dosis únicas de $700 mg/m^2$ de ciclofosfamida cada 2 meses durante los 2 años siguientes a la inmunosupresión inicial, sin que se conozcan todavía los resultados de esta pauta terapéutica.

Likosky¹³ ha estudiado a 44 pacientes con la forma progresiva de evolución, randomizados en 2 grupos de 22 pacientes cada uno; el primer grupo recibió ciclofosfamida intravenosa (440-500 mg diarios, cinco veces por semana hasta llegar a recuentos de leucocitos $< 4.000/mm^3$) y el segundo grupo recibió 1 mg de ácido fólico i.v., 5 días por semana durante 2 semanas. Los resultados preliminares, obtenidos 12 meses después de la administración del tratamiento, no han mostrado diferencias significativas entre ambos grupos. Cabe hacer notar que en el grupo de control el 61 % de los pacientes se mantienen estables o mejoran, lo que parece un porcentaje muy alto en la evolución: espontánea de la enfermedad.

Estudio abierto de la terapia inmunosupresora con ciclofosfamida y ACTH en pacientes con EM, realizado en el Hospital de la Cruz Roja de Barcelona

Pacientes y métodos

Pacientes. En el presente estudio se incluyeron 42 pacientes afectados de EM atendidos en nuestro hospital entre el 1 de enero de 1983 y el 30 de octubre de 1986. Los criterios de inclusión utilizados para el reclutamiento de los casos fueron: diagnóstico de seguridad de EM (según los criterios de Poser, Paty, Tourtellote y Scheimbers; Ann Neurol 1983; 13: 227); resonancia nuclear magnética confirmativa de EM; no haber presentado ningún brote durante los 2 meses anteriores al tratamiento; ausencia de antecedentes de patología psiquiátrica psicótica; haber completado un mínimo de 12 meses de tratamiento inmunosupresor a fecha de 30 de octubre de 1986.

Previamente al inicio de tratamiento se efectuó en todos los pacientes una exploración neurológica completa y una valoración de la escala de Kurtzke. Asimismo, se practicaron las siguientes exploraciones complementarias: hemograma y bioquímica sérica (incluyendo electroforesis e inmunoelectroforesis), mielograma, determinación de la relación linfocitaria T_H/T_S (OKT4/OKT8), determinación de FAG y muremidasa, electroforesis e inmunoelectroforesis de LCR y prueba Gravindex.

Protocolo de tratamiento. Tras su ingreso hospitalario, los pacientes recibieron ciclofosfamida por vía intravenosa a razón de 6 mg/kg/día durante 10 días consecutivos y ACTH sintética por vía intramuscular hasta alcanzar una dosis total de 6 mg repartida entre los 10 días de duración de la terapia.

Se administraron de forma preventiva antiácidos y metoclopramida para paliar los efectos indeseados gastrointestinales. Se efectuó un control clínico y analítico diario, aislando al paciente en condiciones de esterilidad parcial cuando la cifra total de granulocitos disminuyó por debajo de 600.

Los pacientes se dieron de alta al normalizarse el recuento de granulocitos. Antes del alta se repitió el análisis del LCR.

Análisis estadístico. Los datos relativos al número de brotes de empeoramiento durante los años anterior y posterior al tratamiento, así como las diferencias en la puntuación de la escala de Kurtzke antes y después del ciclo terapéutico se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon.

Resultados

Se describen aquí los resultados de los 30 pacientes analizados. El promedio de edad de estos 30 casos (7 varones y 23 mujeres) en el momento de iniciar el tratamiento era de 38,9 años. El promedio de evolución de la enfermedad era de 10,5 años.

Número de brotes de empeoramiento/año

Durante el año anterior a la aplicación del tratamiento, los 30 pacientes incluidos en el análisis presentaron un total de 35 brotes. El total de brotes se redujo a 3 durante el año siguiente a la administración de la terapia ($p < 0,001$).

Evolución de la escala de Kurtzke

En los 23 pacientes de los que se disponía de información sobre este parámetro, el sumatorio total de las puntuaciones de la escala de Kurtzke antes del tratamiento alcanzó un valor de 405 (valor promedio 17,6), disminuyendo a 326 (valor promedio 14,7) después del mismo. Esta diferencia es significativa ($p < 0,01$).

Efectos indeseados y complicaciones

Ocho pacientes (26,6 %) debieron permanecer aislados en algún momento en cámara se-

mestéril por presentar un recuento de granulocitos < 600 . Ninguno de estos enfermos desarrolló complicaciones ulteriores. Un paciente presentó una uretritis hemorrágica que se resolvió con sondaje y tratamiento sintomático sin necesidad de suspender el tratamiento inmunosupresor. Todos los pacientes presentaron alopecia completa, que fue totalmente reversible. Todas las pacientes presentaron amenorrea reversible en todos los casos a los 4 meses. Un paciente desarrolló una neumonía al quinto día de tratamiento que remitió con tratamiento antibiótico convencional. De común acuerdo con el paciente no se reinstauró la inmunosupresión. Este último caso no se incluye en el análisis de los resultados.

Discusión

Dados los resultados estimulantes obtenidos en el estudio preliminar que acabamos de presentar, en la actualidad estamos llevando a término un estudio con grupo de control, semejante al estudio de Likosky, que acabamos de mencionar, siguiendo un protocolo de valoración de pacientes por un investigador distinto al que aplica los tratamientos aunque en nuestro estudio al grupo de control se le trata con ACTH sólo. Esperamos terminar el estudio a finales del presente año y poder entonces comunicar los resultados.

Continuamos el seguimiento del grupo inicial de pacientes con revisiones periódicas y deseo aportar hoy aquí dos datos que pueden ser de interés para la discusión posterior: la evolución de las cifras de IgG en el LCR y la de la proporción CD4/CD8 en sangre.

Los valores de IgG en LCR en una serie consecutiva de 20 pacientes antes del tratamiento con ciclofosfamida muestran una media de 8,6 mg/100 ml, a los 6 meses del tratamiento la media es de 7,15 y a los 12 meses de 6,15. Se aprecia una tendencia a la disminución de las medias, pero las diferencias no son estadísticamente significativas aplicando como estadístico la prueba de la t de Student.

El índice de producción de IgG en SNC¹⁴, en los mismos 20 pacientes ha evolucionado del siguiente modo: media antes del tratamiento = 19,84, media a los 6 meses del tratamiento = 8,28 y a los 12 meses = 9,23. Es evidente que se produce una tendencia a la disminución de la síntesis intratecal de IgG, pero sin embargo las diferencias no son significativas, probablemente debido a la fuerte variancia de la muestra, con desviaciones estándar de hasta 35.

La segunda serie de datos que podemos aportar se refiere a la proporción CD4/CD8 en sangre en nuestros enfermos. En 37 pacientes consecutivos se obtiene una media de dicha proporción antes del tratamiento inmunosupresor de 1,96 y a los 12 meses del tratamiento con ciclofosfamida la media es de 1,5, diferencia significativa con $p < 0,005$.

Conclusiones

1. El tratamiento agudo con ciclofosfamida tal como lo realizamos nosotros es un tratamiento seguro, bien tolerado por los pacientes, sin efectos indeseables graves.

2. No hemos observado complicaciones importantes de forma inmediata, ni tampoco la aparición de cánceres a medio plazo.

3. Los resultados obtenidos son estimulantes, especialmente si se comparan con los obtenidos con otras terapéuticas ensayadas en la enfermedad.

4. No creemos que pueda recomendarse ya como tratamiento establecido para todos los pacientes, pero sí que deben continuarse los estudios en curso, intentando, especialmente, comparar la evolución con grupos de control a pesar de lo difícil que resulta en estos pacientes establecer claramente la duración de las mejorías, plantearse la posibilidad de repetir periódicamente la inmunosupresión (cada 2 años quizás) o bien administrar dosis menores más frecuentemente (cada 1 o 2 meses).

5. Intentar buscar correlaciones entre datos clínicos (edad de inicio, tiempo de evolución hasta el inicio del tratamiento, forma clínica) y paraclínicos (estudio IgG, proporción CD4/CD8, otros estudios inmunológicos, número y distribución de las lesiones en la resonancia nuclear magnética, etc.) y la respuesta obtenida mediante el tratamiento inmunosupresor. Todo ello para intentar identificar grupos de pacientes más susceptibles de responder positivamente al tratamiento.

6. Aprovechar al máximo la colaboración de los pacientes en estos estudios, para analizar correctamente los datos obtenidos con el objeto de descubrir la etiología de la enfermedad, que es lo que realmente permitirá establecer terapéuticas cuyos resultados sean concluyentes al poder estudiar como variable dependiente el mecanismo etiopatogénico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller H, Newell DJ, Ridley A. *Lancet* 1961; 2: 1.120.
2. Arnason BGW. Immunology of multiple sclerosis. En: Aarli JA, Behan WMH, Behan PO. eds. *Clinical neuroimmunology*. Londres, Blackwell, 1987.
3. Lisak RP. Overview of the rationale for immunomodulating therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38 (supl 2): 5-8.
4. Aimard G, Girard PF, Raveau J. Sclérose en plaques et processus d'autoimmunisation. Traitement par les antimitotiques. *Lyon Med* 1966; 215: 345-352.
5. Girard PF, Aimard G, Pellet H. Immunodepressive therapy in neurology. *Presse Med* 1967; 75: 967-968.
6. Millac C, Miller H. Cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Lancet* 1969; 1: 783.
7. Drachman DA, Paterson PY, Schmidt RT et al. Cyclophosphamide in exacerbations of multiple sclerosis. Therapeutic trial and strategies for pilot drug studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 592-597.
8. Gonsette RE, Demonty L, Delmotte P. Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis: follow-up in 110 patients for two-six years. *J Neurol* 1977; 214: 173-181.
9. Hommes OR, Lamers KJB, Reekers P. Effect of intensive immunosuppression on the course of chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1980; 223: 177-190.
10. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A ranomizad, three arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308: 173-180.
11. Goodkin DE, Plencner S, Palmer-Saxerud J, Teetzen M, Hertzgaard D. Cyclophosphamide in chronic progressive MS: maintenance versus non-maintenance therapy. *Arch Neurol* 1987; 44: 823-827.
12. Carter JL, Hafler DA, Dawson DM, Orav J, Weiner HL. Immunosuppression with high-dose IV cyclophosphamide and ACTH in progressive multiple sclerosis: cumulative 6-year experience in 164 patients. *Neurology* 1988; 38 (supl 2): 9-14.
13. Felio V, Guijarro A, Salvadó A, Oms B, Olivella J. Tratamiento inmunosupresor en la esclerosis múltiple. Resultados obtenidos en 30 casos. *Neurología* 1986; 1 (supl): 36.
14. Tourtellote WW, Booe IM. Multiple sclerosis: the blood-brain barrier and the measurement of the novo central nervous system IgG synthesis. *Neurology* 1978; 28 (supl): 76.

DISCUSIÓN

A. CAMPOS: Desearía hacer algunos comentarios desde el punto de vista del inmunólogo. Se está hablando de una enfermedad autoinmune pero no hay autoanticuerpos, se habla de una terapéutica inmunosupresora cuando no sabemos todavía qué tipo concreto de enfermedad es, ni qué efectos tendrá esta inmunosupresión aunque la presencia de fenómenos inmunológicos es innegable. Se habla de subpoblaciones linfocitarias alteradas, pero hay grandes discrepancias entre los autores. En los últimos 2 años se han descrito asociaciones entre la esclerosis múltiple y un gran número de grupos HLA, incluso se han comunicado asociaciones con alotipos de la IgG y de la IgM. Es decir, este gran número de hipótesis no es más que el reflejo de nuestra ignorancia sobre esta enfermedad. Me gustaría cambiar el enfoque y plantear otra visión. Mi planteamiento sería el siguiente, ¿por qué no se enfoca desde un punto de vista enzimático? En la actualidad hay numerosas evidencias de que el sistema HLA no es estrictamente inmunológico, sino que intervienen en él, el transporte de determinadas proteínas y su degradación en la célula presentadora de antígenos, y estos fragmentos antigénicos se presentan en asociación con el sistema HLA en la membrana. Si esto es así, posiblemente, déficit enzimáticos o alteraciones enzimáticas de las células presentadoras de antígeno producen fragmentos antigénicos que serán reconocidos por el linfocito T como distintos. Es muy probable que el estudio de estas alteraciones enzimáticas de las células presentadoras de antígeno aportara una gran cantidad de información no solamente en la esclerosis múltiple, sino también en otras muchas enfermedades autoinmunes.

Una segunda posibilidad interesante es el enfoque genético. Se habla de la presencia de inmunoglobulinas especialmente IgG en LCR, pero es posible que existan alteraciones genéticas en la síntesis de las mismas. La relación entre cadenas kappa y cadenas lambda en el organismo humano es de 2 a 1. Sin embargo, en la esclerosis múltiple la secreción de cadenas ligeras lambda se encuentra muy elevada, lo cual puede reflejar una alteración genética importante que, sin duda, sería interesante estudiar.

P. DE CASTRO: Parece que hay bastante consenso en una reducción de la función supre-

sora en la esclerosis múltiple. Actuando terapéuticamente a este nivel, aunque fuera sobre un paso intermedio al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes ¿No debería esto tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad?

A. CAMPOS: Ciertamente se ha demostrado una disminución de la función supresora en ensayos *in vitro*, pero se desconocen por el momento las interacciones *in vivo*. Creo que es bastante arriesgado extrapolar estos hallazgos experimentales a la situación clínica real.

P. DE CASTRO: Asumiendo lógicamente los riesgos de esta extrapolación, mi pregunta es si existe base racional para emplear terapia inmunosupresora y más teniendo en cuenta la experiencia en otras enfermedades autoinmunes que cursan a brotes, por ejemplo, lupus eritematoso.

A. CAMPOS: Evidentemente, si la situación supresora inhibe a la célula presentadora de antígeno y existe una reducción de esta actividad en la esclerosis múltiple, la terapia inmunosupresora podría contribuir a paliar el déficit y mejorar la evolución de la enfermedad. Sin embargo, es arriesgado extrapolar este enfoque ya que podemos inducir alteraciones a otros niveles del sistema inmunitario.

T. ARBIZU: Nosotros hemos encontrado una gran disparidad en el resultado de los recuentos de poblaciones linfocitarias en pacientes con esclerosis múltiple definida. Parece que globalmente existe una tendencia a una disminución de los T8 y sorprendentemente se observa una disminución todavía más marcada del índice T8/T4 cuando se administra tratamiento con ciclofosfamida. No cabe duda de que en la literatura hay hallazgos dispares en cuanto a los resultados de poblaciones linfocitarias, según se trate de pacientes en fase de brote o en fase progresiva, lo cual llama mucho la atención. Recientemente se han publicado datos experimentales en ratas que indican que la alteración de las subpoblaciones linfocitarias puede ser distinta según la lesión de la corteza cerebral se localice en el hemisferio dominante o en el no dominante, lo cual refuerza la hipótesis de la existencia de una región o centro del sistema nervioso central

con función inmunorreguladora en sangre periférica. En estos momentos no es posible adivinar hasta qué punto esto desempeña algún papel en la disparidad observada en la esclerosis múltiple.

C. CERVERA: Quisiera hacer un inciso con respecto a la posible etiología inflamatoria de la esclerosis múltiple. Aunque personalmente soy bastante escéptico en lo que concierne a los tratamientos inmunosupresores, lo que está claro es que la esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante y como tal entra dentro de un grupo de patologías con unas características clínicas, humorales, y sobre todo anatómopatológicas comunes o muy similares.

Desde luego los hallazgos de la esclerosis múltiple se parecen mucho a las lesiones que se observan en la encefalomielitis aguda diseminada, las cuales a su vez recuerdan extraordinariamente a las de la encefalomielitis experimental. Por tanto, casi seguro que la esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria.

A. GARCIA MERINO: Creo que todos estaremos de acuerdo en que de lo anteriormente dicho se desprende que seguimos moviéndonos en el terreno de las conjeturas y las hipótesis, que sólo la investigación rigurosa y continuada podrá dilucidar.