

---

# Otras opciones terapéuticas en curso de evaluación en la esclerosis múltiple

---

G. Izquierdo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario. Sevilla.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) continúa siendo una enfermedad de etiología desconocida y de la que poseemos escasas nociones en lo que a su patogenia se refiere. Por tanto, todos los intentos terapéuticos son meras tentativas que en la casi totalidad de los casos abocan al fracaso. Aunque se pueden considerar pasados los días en que era una presunción todo intento terapéutico en esta enfermedad, estamos, sin embargo, muy lejos de pisar firme en ninguna de las direcciones que se han seguido hasta ahora; es quizá por ello que se ha considerado de interés introducir un capítulo sobre nuevas perspectivas terapéuticas que no deja de ser un alarde.

Desde el trabajo de Brown et al<sup>1</sup> existe una aproximación científica y específica para el estudio de la evaluación de los distintos tratamientos en la EM, lo que permite una mejor y más rápida valoración de los resultados. Más recientemente la introducción de metodología cuantitativa clínica (escalas de invalidez funcional) y de pruebas complementarias (síntesis intratecal de IgG y de inmunidad celular, áreas de afeción en resonancia magnética entre otras) permiten una correlación más objetiva, aunque presenten limitaciones que disminuyen notablemente su utilidad.

Una de las claves en la comprobación de la eficacia de una determinada terapéutica en la EM es la repetición de los resultados positivos en estudios posteriores y es aquí donde se producen las mayores decepciones. Por ello, algunos de los tratamientos actualmente esperanzadores no son más que terapéuticas que no han pasado aún las fases más duras de los ensayos clínicos.

Existen terapias que han sido utilizadas con cierto éxito en algunos ensayos clínicos, pero que aún no han sido reproducidos con garantía plena y a suficiente escala. Otros posibles tratamientos son percibidos en el horizonte o co-

mienzan a plantearse sin que sepamos con seguridad que se realicen en la actualidad, aunque parecen existir bases suficientes para su puesta en marcha.

Analizaremos distintos tratamientos propuestos que se encuentran en diferentes fases de experimentación, excluyendo los corticoides y los inmunosupresores que son objeto de estudio en otra sección. Los tratamientos sintomáticos serán analizados así mismo por separado en otro capítulo.

## Proteína básica de la mielina

La proteína básica de la mielina (PBM) fue propuesta basándose en la supresión que podía producir en la actividad de algunos casos de encefalitis alérgica experimental (EAE)<sup>2</sup> y en la suposición de que podría ser capaz de desensibilizar al enfermo del antígeno causante de la desmielinización. A pesar de la falta de actividad de la PBM que se desprende de algunos trabajos<sup>3-5</sup> aconsejan realizar más estudios en los que se utilicen además de grandes cantidades de PBM agentes adyuvantes como antibióticos y corticoides.

## Copolímero I

Uno de los medicamentos más prometedores de la última década es el COP I. Se trata de un producto sintético de aminoácidos obtenido de la polimerización de alanina, lisina, ácido glutámico y tirosina, y fue obtenido con objeto de simular la actividad de la PBM, pero que se demostró útil en la supresión de la EAE<sup>6,7</sup>.

Arnø<sup>8</sup> publicó un trabajo que mostraba una mejoría o estabilización de formas muy graves de EM, tras la administración intramuscular de 2-3 mg dos o tres veces por semana durante 3 semanas y posteriormente inyecciones semanales hasta un máximo de 5 meses. El escaso número de pacientes tratados no permitía ex-

traer conclusiones definitivas, pero se pudo constatar una falta de efectos secundarios que invitaban a continuar con nuevos ensayos clínicos. Bornstein et al<sup>9</sup> presentaron un estudio a doble ciego con 22 pares controlados de los 50 enfermos con formas remitentes de EM que fueron introducidos en el estudio. El tratamiento era administrado por los propios pacientes que recibían 1 ml de agua destilada con o sin 20 mg de COP I, diariamente durante 2 años.

Este trabajo puso de manifiesto que, a pesar de las características similares del grupo tratado y el placebo, la incidencia de brotes fue menor en el grupo tratado (26 %) con respecto al control (52 %), siendo la diferencia claramente significativa ( $p < 0,001$ ). Cuando se realizó un análisis de regresión múltiple se vio que el hecho de que los pacientes estuvieran incluidos en el grupo tratado y/o presentaran baja incapacidad en la escala de Kurtzke al comienzo del ensayo, eran las dos características que aumentaban de forma significativa la probabilidad de que se encontraran libres de brotes durante el periodo de seguimiento.

La progresión en la incapacidad fue más frecuente en los enfermos que se incluyeron en el grupo placebo (48 %) con respecto a los tratados (20 %). Sin embargo, la mejoría en la incapacidad funcional parece centrada en los enfermos con incapacidad funcional leve (menos de dos en la EDSS de Kurtzke), grupo en el que se apreciaba estabilidad o mejoría en 84,6 % de los enfermos tratados con COP I y sólo en el 30 % de los que fueron asignados al grupo placebo. Esta resistencia de los enfermos de gran incapacidad clínica ha sido confirmada en un estudio reciente centrado en 5 enfermos con formas de 7 puntos en la EDSS de Kurtzke<sup>10</sup>.

Siguiendo con el estudio de Bornstein et al<sup>9</sup>, las curvas de probabilidad de empeoramiento (aumento de la incapacidad en más de un punto en la escala de Kurtzke), a lo largo de los 24 meses de seguimiento eran sensiblemente diferentes para los 2 grupos, siendo la posibilidad de agravamiento mucho menor después del primer trimestre para el grupo tratado.

Bornstein et al<sup>9</sup> no encontraron relación entre los estudios de laboratorio analizados (HLA y analítica de sangre y orina) y los resultados terapéuticos. Los efectos secundarios (que aparecieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con COP I) fueron dolor y edema local, que pudieron facilitar el reconocimiento, tanto por parte de los enfermos como de los neurólogos tratantes, del grupo terapéutico al que habían sido asignados los pacientes, aunque según una

encuesta sólo el 20 % de los enfermos lo adivinaban en función de los efectos secundarios, mientras que la mayoría de los pacientes y neurólogos lo hacía basándose en la mejoría clínica de los primeros.

El mecanismo de acción del COP-I es desconocido, pero la falta de disminución de la síntesis de IgG<sup>10</sup> parece descartar una actuación antiinflamatoria como la de los corticoides, que producen, al menos en los primeros meses de tratamiento, una reducción de la síntesis intratecal de IgG medida por la fórmula de Tourtelotte<sup>11</sup>.

La falta de efectos secundarios<sup>9,10</sup> y la posibilidad de una disminución de brotes y reducción de incapacidad en las formas más benignas de EM hace que el COP-I sea un medicamento esperanzador para este tipo de pacientes, aunque queda mucho camino que recorrer aun antes de asegurar su eficacia como los mismos introductores del COP-I señalan.

## Interferón

Entre los tratamientos que están siendo utilizados en ensayos clínicos en la actualidad, además de los inmunosupresores más conocidos, el interferón en sus distintas formas ha sido objeto de especial atención. La posibilidad de que un virus, y en particular el del sarampión, sea la causa de la EM, como ha sido sugerido por varios autores<sup>12,14</sup> hace que se plantee la utilización de agentes antivíricos en el tratamiento de la EM.

El interferón es una de las principales líneas de defensa contra todo tipo de infecciones víricas, no sólo impide la diseminación de los virus, sino que también es activo en su destrucción<sup>13,15</sup>. Fog<sup>16</sup>, en 1980, presentó un estudio piloto en 6 pacientes sin gran éxito. Posteriormente, Jacobs et al<sup>17</sup>, utilizando interferón humano administrado intratecalmente, comunicaron resultados positivos que obligaron a realizar otros ensayos, ya que encontraron una reducción significativa en el número de brotes. Knobler et al<sup>18</sup> en 1984 detectaron de nuevo, en un estudio controlado, una reducción significativa del número de exacerbaciones utilizando alfainterferón en 12 pacientes con gran actividad. El estudio fue a doble ciego y controlado, pero el efecto placebo limitó mucho la fiabilidad de los resultados. El betainterferón por vía intratecal parece reducir también el número de brotes<sup>19</sup>, aunque no parece tener efecto en la reducción del número de placas en resonancia magnética<sup>20</sup>, mientras que el fracaso del gam-

mainterferón y su posible acción como agente inductor de nuevas agravaciones<sup>21</sup> abren una nueva línea de investigación terapéutica a través de los agentes que inhiben específicamente la producción de gammainterferón.

Respecto a los interferones, en la actualidad existe una necesidad de confirmación de los efectos terapéuticos del alfa y betainterferón, mientras que la búsqueda de inhibidores del gammainterferón crea nuevos puntos de interés en la investigación de modelos experimentales de EAE.

### **Oxígeno hiperbárico**

El oxígeno hiperbárico fue introducido por medio de numerosos estudios no controlados en los que se describían mejorías que se confirmaron en un primer estudio controlado<sup>22</sup>. No obstante las investigaciones llevadas a cabo posteriormente fueron negativas<sup>23,24</sup>, por lo que esta línea de investigación terapéutica actualmente es muy discutida como ya hemos visto en un apartado anterior.

### **Otros abordajes terapéuticos propuestos**

El *factor de transferencia* (FT) fue introducido sobre la base de su papel potenciador de la inmunidad celular<sup>25</sup> y, a pesar de haber sido utilizado sin éxito en ensayos previos, fue empleado por Basten et al<sup>26</sup> con resultados positivos en lo que a la progresión de la enfermedad se refería. Un nuevo estudio a doble ciego controlado no encontró ninguna eficacia clínica ni cambios en la actividad de las células *natural killer* ni en la producción de gammainterferón<sup>27</sup>. Actualmente existen trabajos en curso que utilizan extractos tímicos con la misma idea inmunopotenciadora del factor de transferencia.

Algunos inmunomoduladores menos activos que los ya estudiados en secciones anteriores, como el levamisol, están siendo empleados con resultados moderadamente optimistas por algunos autores<sup>28</sup>. Este fármaco puede aumentar las respuestas inmunitarias mediadas a través de la inmunidad celular<sup>29,30</sup>.

El *ácido linoleico* es un inmunomodulador que parece tener cierta actividad en la reducción de brotes en formas no muy evolucionadas de la enfermedad<sup>31</sup>, y el hecho de que sea inocuo y pueda suplir supuestas deficiencias en ácidos insaturados, plantea su utilidad en enfermos de EM.

La *Radiación linfoide total* no parecía efectiva y los casos de leucemia que se habían descrito como posible complicación descartaban esta técnica como recomendable. No obstante, recientemente en un estudio realizado en 45 pacientes con EM, algunos autores<sup>32</sup> sugieren una cierta eficacia de este tratamiento en lo que a las formas progresivas se refiere. Los mismos autores señalan la posibilidad de utilizar la depleción linfocitaria que la radiación produce como instrumento de monitorización del tratamiento. Será necesario realizar estudios más extensos y descartar complicaciones en especial hematológicas.

### **Perspectivas futuras**

Entre los tratamientos que pueden ser motivo de estudio en el futuro, además de las líneas señaladas por los trabajos que se realizan en la actualidad, debemos mencionar los inhibidores del gammainterferón. Todas las substancias que neutralizan el gammainterferón, que inhiben su producción o que bloquean sus receptores deben ser consideradas en el tratamiento de la EM, dado el aumento de actividad que el gammainterferon parece producir en esta enfermedad.

Las técnicas de hibridación están abriendo también un interesante camino con la producción de anticuerpos monoclonales. La utilización de un anticuerpo monoclonal dirigido directamente contra una determinada subpoblación linfocitaria puede ser de más utilidad que los sueros antilinfocitarios empleados en otras épocas<sup>33</sup>. Los anticuerpos monoclonales anti-ya han mostrado actividad en la EAE<sup>34</sup>; sin embargo, el enorme polimorfismo de los antígenos de clase II en humanos parece limitar por ahora su utilidad en la experimentación clínica.

La utilización de agentes que mejoran la conducción axonal es otra vía que, sin duda, avanzará en el futuro y que, en parte, como veremos en una comunicación posterior, son ya realidad, dadas las posibilidades de monitorización neurofisiológica de las que actualmente disponemos, así como el uso de modelos matemáticos que permitirán calcular con escaso error los efectos y relación dosis-respuesta.

Los agentes físicos y en especial la hipotermia han sido presentados en casos aislados como agentes estabilizadores de la EM<sup>35-37</sup>, incluso con enfriamientos locales, como los practicados por Hopper y Mathews<sup>38</sup> en una mano de un enfermo con EM. Este tipo de terapéuticas puede ser otra vía de aproximación para in-

producir agentes que mejoren la conducción axonal. Algunos —como el EDTA, los antagonistas del calcio, los fosfatos y la hipocalcemia— han sido ya utilizados. Se requieren estudios neurofisiológicos previos, que en la actualidad se llevan a cabo, para buscar mejores soluciones a la aplicabilidad de todas estas terapéuticas que actualmente tienen el inconveniente de su acción efímera.

Por último, y aunque no exista gran experiencia al respecto, está presente en la mente de muchos grupos de trabajo la posibilidad de los implantes de oligodendrocitos. Los buenos resultados obtenidos en algunos casos de implantes en la EAE con recuperación de la mielina tras la inyección de oligodendrocitos en la región previamente desmielinizada hacen que sea posible en un futuro próximo plantear esta técnica en enfermos de EM. Naturalmente, llevar a cabo resonancia magnética y estudios neurofisiológicos serán imprescindibles para localizar las lesiones, y la selección de los enfermos candidatos a estas terapéuticas dependerá, además, de las características clínicas y evolutivas, de la localización, así como del número de placas.

### Consideraciones finales

Los resultados terapéuticos no dependen únicamente de los fármacos seleccionados, sino que una buena selección de los enfermos es fundamental para escoger los tratamientos idóneos. Creemos que es necesario utilizar grupos de pacientes de gran homogeneidad para que los resultados sean interpretables. Por ello casi todos los trabajos que se han realizado hasta ahora son susceptibles de repetición, una vez cambiada la selección de enfermos, pero por supuesto esto es mucho más necesario en estudios en que las distintas formas clínicas y de invalidez presentaron previamente resultados positivos.

La necesidad del diagnóstico precoz se hace evidente ante la distinta respuesta de los pacientes según el momento evolutivo en que se encuentran, siendo claramente más favorables los resultados obtenidos en enfermos poco afectados, por lo cual es de gran interés confirmar la EM lo antes posible.

Estamos muy lejos aún de solucionar el problema del tratamiento de la EM, pero quedaron atrás los días en que se pensaba que intentar un tratamiento en esta enfermedad era una presunción desprovista de fundamento científico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Brown JR, Beebe GW, Kurtzke JF, Loewenson RB, Silberberg DH, Tourtelotte WW. The design of clinical studies to assess therapeutic efficacy in multiple sclerosis. *Neurology* 1979; 29: 3-23.
2. Romine JS, Salk J. A study of myelin basic protein as a therapeutic probe in patients with multiple sclerosis. En: Halpike JF, Adams CWM, Tourtelotte WW, eds. *Multiple Sclerosis*. Londres, Chapman and Hall, 1983; 621-630.
3. Campbell B, Vogel P, Fisher E, Loseriz R. Myelin basic protein administration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1973; 29: 10-15.
4. Gonssette RE, Demotte P, Demontry L. Failure of basic protein therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1977; 216: 27-31.
5. Alvaro EC, Jr, Shaw CM, Hruby S, Kies MW. Has myelin basic protein received a fair trial in the treatment of multiple sclerosis? *Ann Neurol* 1979; 6: 461-468.
6. Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, Arnon R. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971; 1: 242-248.
7. Webb C, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. *In vivo* and *in vitro* immunological cross-reactions between basic encephalitogen and synthetic basic polypeptides capable of suppressing experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1973; 3: 278-279.
8. Arnon RD. A synthetic copolymer of amino acids in a clinical trial for MS therapy. En: Bauer HJ, Poser S, Ritter G, eds. *Progress in Multiple Sclerosis Research*. Berlin, Springer-Verlag, Nueva York, Heidelberg, 1980: 416-418.
9. Bornstein MB, Miller A, Slagle S et al. A pilot trial of COP I in exacerbating remitting multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1978; 317: 408-414.
10. Baumhelfner RW, Tourtelotte WW, Syndulko K, Shapshak P, Osborne M, Rubinshtein G. Copolymer 1 as therapy for multiple sclerosis: the cons. *Neurology* 1988; 38 (supl 2): 69-71.
11. Tourtelotte WW, Izquierdo G, Syndulko K, Shapshak P, Rubinshtein G. IgG synthesis changes after methylprednisolone treatment. *ANA* 1989. *Neurology* (en prensa).
12. Shapshak P, Tourtelotte WW, Wolman et al. Search for virus nucleic acid sequences in post-mortem human brain tissue using *in situ* hybridization technology with cloned probes: some solutions and results on progressive multifocal leukoencephalopathy and subacute sclerosing panencephalitis tissue. *J Neurosci Research* 1986; 16: 281-301.
13. Adams JM. *Multiple sclerosis: scars of childhood. New horizons and hope*. Springfield, Charles C Thomas, 1977.
14. Haase AT, Ventura P, Gibbs CJ, Tourtelotte WW. Measles virus nucleotide sequences: detection by hybridation *in situ*. *Science* 212: 672-675.
15. Cantell K. Interferon: the state of art. *Triangle* 1980; 9: 47-51.

16. Fog T. Interferon treatment of multiple sclerosis patients. A pilot study. En: Boise A, ed. Search for the cause of Multiple Sclerosis and other Chronic Diseases of the Central Nervous System. Weinheim, Verlag-Chemie, 1987; 490-493.
17. Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, Ekes R. Intrathecal interferon reduces exacerbations of multiple sclerosis. *Science* 1981; 214: 1.026-1.028.
18. Knobler RL, Panitch HS, Brasheny SL et al. Systemic alpha-interferon therapy of multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 34: 1.273-1.279.
19. Jacobs L, Salazar AM, Herndon R. Multicentre double-blind study of the effect of intrathecally administered natural human fibroblast interferon on exacerbations of multiple sclerosis. *Lancet* 1986; 2: 1.411-1.413.
20. Baumhaffner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K et al. Multiple Sclerosis: Effect of intravenous natural beta-interferon on clinical neurofunction, magnetic resonance imaging plaque burden, intra blood-brain barrier IgG synthesis, blood and cerebrospinal fluid cellular immunology, and visual evoked potentials. *Ann Neurol* 1987; 22: 171.
21. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: Exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37: 1.097-1.102.
22. Fisher BH, Marks M, Reich T. Hyperbaric --oxigen treatment of multiple sclerosis. A randomized placebo-- controlled double-blind study. *New Eng J Med* 1983; 308: 181-186.
23. Harpur GD, Suke R, Bass BH et al. Hyperbaric oxygen therapy in chronic stable multiple sclerosis: a double-blind controlled study. *Neurology* 1986; 36: 988-991.
24. Barnes MP, Bates D, Cartledge NEF et al. Hyperbaric oxygen and multiple sclerosis: Final results of a placebo controlled study. *Neurology* 1986; 36: 988-991.
25. Grob PS, Franke C, Reymond JF, Frei-Wettstein M. Therapeutic use of transfer factor. *Eur J Clin Invest* 1975; 5: 33-43.
26. Basten A, Pollard JD, Steward GJ et al. Transfer factor in treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1980; 2: 931-934.
27. Van Haver H, Lissoir F, Droissart C et al. Transfer factor therapy in multiple sclerosis: A three-year prospective double blind clinical trial. *Neurology* 1986; 36: 1.399-1.402.
28. Gonsette RE, Demontry P, Delmotte L et al. Immuno-regulation in MS: a double blind «levamisole-placebo» study in 85 patients. 12th World Congress of Neurology, Kyoto, Japón, 1980 (Abstract 752, Excerpta Medica, Amsterdam).
29. Ellison GW, Meyer LW. A review of systemic inespecific immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 132-139.
30. Ellison GW, Meyer LW. Immunosuppressive drugs in multiple sclerosis: Pro and cons. *Neurology* 1980; 30: 28-32.
31. Dworkin RH, Bates D, Millar JH et al. Linoleic acid and multiple sclerosis. *Neurology* 1984; 1.269-1.272.
32. Cook SD, Devereaux C, Troiaqno R et al. Total lymphoid irradiation in multiple sclerosis: blood lymphocytes and clinical course. *Ann Neurol* 1987; 22: 634-638.
33. Mertin J. Drug treatment of multiple sclerosis. En: Viken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 1983; 47: 187-212.
34. Sriram S, Steinman L. Anti I-A antibody supresses active encephalomyelitis: treatment model for diseases linked to IR genes. *J Exp Med* 1983; 158: 1.362-1.367.
35. Watson CW. Effect of lowering of body temperature on the signs and symptoms of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1959; 261: 1.253-1.259.
36. Michel JA, Davis FA. Effects of induced hypothermia in multiple sclerosis. Differences in visual acuity during heating and recovery phases. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 141-151.
37. Namerov NS. Circadian temperature rhythm and vision in multiple sclerosis. *Neurology* 1968; 18: 417-422.
38. Hopper CL, Mathews CG. Symptom instability and thermoregulation in multiple sclerosis. *Neurology* 1972; 22: 142-148.

## DISCUSIÓN

X. NAVARRO: El Dr. Izquierdo ha mencionado la posibilidad de utilizar ácido linoleico, basándose en las posibles propiedades inmunomoduladoras de los ácidos grasos esenciales a través de la actividad de las prostaglandinas e indirectamente sobre la actividad linfocitaria, pero la base fundamental para este tratamiento radica en los primeros hallazgos a partir de la década de los años sesenta cuando

se comunicaron evidencias sugestivas de una deficiencia de ácidos grasos esenciales en diversos tejidos, incluida lógicamente la mielina, en pacientes con esclerosis múltiple. Esto se basa fundamentalmente en la hipótesis de que existe un defecto a nivel de la membrana celular generalizado en el organismo y que afecta particularmente a la mielina, ya que es una estructura con gran cantidad de membra-

nas de muy bajo recambio metabólico y, por tanto, defectos específicos en la fluidez y la composición de las membranas podrían ser más marcados a este nivel y especialmente en la mielina central más que en la periférica. La administración de ácido linoleico se evaluó en tres estudios a doble ciego, metodológicamente correctos. Uno de los dos ensayos realizados en el Reino Unido dio resultados positivos. El otro ensayo inglés y un tercer estudio en Canadá dieron resultados negativos. Sin embargo, al analizar conjuntamente los datos de estos tres estudios se observó una mejoría significativa especialmente en los casos de pacientes con un curso en brotes y en fases evolutivas iniciales. Cabe además considerar la posibilidad de que, no sólo el ácido linoleico, sino también otros tipos de ácidos grasos esenciales puedan ser útiles. Me gustaría conocer la impresión de los clínicos acerca de la posibilidad de administrar ácidos grasos esenciales aislados o en combinación con inmunosupresores, especialmente teniendo en cuenta que sería un tratamiento a muy largo plazo para poder valorar cualquier efecto sobre una hipotética alteración de la membrana.

J. BAGUNYA: Desearía comentar que en el contexto del último congreso celebrado en Roma, Bornstein presentó los resultados preliminares del seguimiento de su estudio con copolímero I limitado a los pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple. Estos datos preliminares indicaron que el placebo era mejor que el copolímero I y que, por tanto, éste no era recomendable en formas progresivas. Ello parece corroborar una tendencia claramente apuntada en la literatura en el sentido de que el tratamiento de la esclerosis múltiple no sería único, sino múltiple y que en cada fase, en cada enfermo, los objetivos serían diferentes. Habría un tratamiento para los brotes, otro para prevenirlos, otro para intentar prevenir la evolución de la fase en brotes a la forma progresiva y otro para las formas progresivas. La propuesta sería si no habría que seleccionar a los pacientes con unos criterios muy estrictos, y en este contexto me gustaría preguntar al Dr. Olivella si el tratamiento inmunosupresor no debería limitarse estrictamente a pacientes con formas progresivas y que en un período de tiempo determinado hubieran mostrado un empeoramiento definido, aunque esto lógicamente reduciría el número de pacientes y, por otra parte, limitaría la

aplicación de los resultados obtenidos. ¿Cuál es la opinión de los ponentes sobre un enfoque de este tipo?

G. IZQUIERDO: Creo que estamos todos de acuerdo en que es totalmente necesario evaluar grupos homogéneos de pacientes, a ser posible, en la misma forma evolutiva e incluso dentro del mismo rango de la escala de Kurtzke para poder interpretar correctamente los resultados. La dificultad en reclutar un número suficiente de pacientes homogéneos plantea ineludiblemente la necesidad de llevar a cabo estudios multicéntricos y quizás el estudio del ácido linoleico o el estudio del copolímero I constituyen una buena oportunidad para que los españoles empecemos a trabajar en ese tipo de proyectos.

J. MIRÓ JORNET: Quisiera, en primer lugar, comentar la situación creada tras la publicación del estudio con copolímero I en el *New England Journal of Medicine*. Es realmente lastimoso comprobar la pobre metodología y las falsas expectativas que se han creado en torno a dicho artículo. En un reciente editorial de la revista *Nature*, comentada por B. Waksman, se habla incluso de un «mercado negro» de copolímero I, lo cual es, a todas luces, éticamente inadmisibles.

Parece que estamos asistiendo a una proliferación de tratamientos no sustentados por una base científica. Una de las posibles alternativas que se está barajando en la actualidad es la colchicina, quisiera preguntarle al Dr. Izquierdo, ¿cuál es el estado de la cuestión con respecto a este fenómeno?

G. IZQUIERDO: En lo que concierne a la colchicina no dispongo de información de primera mano. Sé que se está evaluando en Francia y los resultados preliminares son optimistas, pero no existe ningún estudio controlado serio y estoy de acuerdo con usted en que hay una lluvia de tratamientos que es imposible analizar y esto es una especie de cajón de sastre.

J. OLIVELLA: Volviendo a lo que decía el Dr. Bagunyà, evidentemente sería muchísimo mejor tener una idea clara de para qué sirve cada tratamiento, pero creo que actualmente ni siquiera sabemos cuáles pueden ser útiles y cuáles no. El problema de los inmunosupresores es que al revisar la literatura no se adi-

vina claramente cuál puede ser su posible utilidad. Entonces lo que nosotros nos propusimos fue llevar a cabo un protocolo utilizando estudios de resonancia, potenciales evocados, evaluación de la escala de Kurtzke, valoración cuantitativa de la exploración neurológica, etc., con un seguimiento suficiente de los pacientes. Uno de los motivos por los cuales se estableció un tamaño de la muestra de 120 pacientes, 60 tratados y 60 de control, es para que fuera factible un análisis de subgrupos ya que, como ha señalado el Dr. Bagunyà, puede suceder que el tratamiento no sea eficaz en algunos subgrupos, pero sí en otros.

J. DESOLA: Quisiera saber la opinión del ponente o de alguien de la audiencia sobre la estimulación epidural externa.

G. IZQUIERDO: Personalmente no tengo ninguna experiencia con la estimulación epidural externa, aunque según la bibliografía no parece que esta técnica tenga utilidad en la esclerosis múltiple.

X. NAVARRO: Yo tampoco tengo experiencia. La estimulación externa o la interna, técnicamente más difícil, se ha utilizado con ciertos efectos beneficiosos para mejorar la espasticidad, pero no tiene ninguna otra aplicación con una base etiopatogénica en la esclerosis múltiple, al menos que yo conozca.

E. TOLOSA: Antes de que entremos en aspectos especulativos del tratamiento de la esclerosis múltiple, me atrevería a sugerir que podría ser útil aprovechar esta reunión para intentar definir las pautas terapéuticas que cada uno de nosotros utilizamos en la práctica clínica en pacientes con esclerosis múltiple. Quizás ello permitiría también llegar a un consenso y uniformar estas pautas.

F. MOYA: Volviendo al ácido linoleico y su posible papel en la esclerosis múltiple, quisiera señalar que experimentalmente se ha demostrado, y yo tengo experiencia personal en este campo, que cuando se introducen arbitrariamente variaciones en la composición en ácidos grasos de la membrana celular, los mecanismos homeostáticos del organismo tienden a contrarrestar dicha modificación y volver

a la situación inicial. Creo que este es un factor a tener en cuenta.

A. CAMPOS: Se ha hablado aquí del interferón y es bien sabido que los resultados en esclerosis múltiple son decepcionantes. Desearía señalar que no cabe esperar que este enfoque terapéutico fuera eficaz ni tan siquiera suponiendo que la hipótesis vírica fuera cierta, ya que si se trata de un virus capaz de inducir autoanticuerpos, el tratamiento con interferón no actúa una vez desencadenado el proceso inmunológico.

G. IZQUIERDO: Me parece muy razonable el comentario del Dr. Campos. Lo que ocurre es que siempre hay comunicaciones aisladas de resultados esperanzadores, lo cual induce a seguir probando alternativas terapéuticas en una enfermedad cuya patogenia es, por el momento, desconocida.

A. CAMPOS: Asimismo, quisiera referirme a dos posibles terapéuticas comentadas por el Dr. Izquierdo, cuáles son los anticuerpos monoclonales y la irradiación linfóide total. Como inmunólogo, pienso que los anticuerpos monoclonales pueden ser útiles en la terapéutica de la esclerosis múltiple. Sin embargo, para que esto sea así debemos disponer de anticuerpos monoclonales sumamente específicos para la subpoblación que queremos eliminar y que además sean de procedencia humana para evitar el desencadenamiento de una respuesta inmunológica global. La obtención de anticuerpos monoclonales que cumplan estos requisitos no es factible por el momento y aunque su desarrollo será sin duda complejo, esta alternativa constituye una esperanza para el futuro. En cuanto a la irradiación linfóide total, ésta plantea muchísimos problemas ya que, en primer lugar, hay que obtener medula ósea de los individuos afectados para después irradiarlos y trasplantarlos de forma autóloga, o bien, en segundo, buscar donantes compatibles para después trasplantar tras una irradiación linfóide total. En la práctica todavía estamos lejos de esta solución. Se está intentando crear bancos de medula ósea de los trabajadores de centrales nucleares para auto-trasplantarles en caso de accidente. Ojalá dispusiéramos de un banco de medula ósea de toda la población, pero, por el momento, esta posibilidad es inviable.