

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE EL USO DE ALGUNAS DROGAS INMUNOMODULADORAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

JORGE CORREALE¹, EDGARDO CRISTIANO²¹Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI;²Departamento de Neurología, Hospital Italiano, Buenos Aires

Resumen El mejor conocimiento de la patogénesis de la esclerosis múltiple y los recientes avances biotecnológicos, han permitido el desarrollo de una serie de nuevos fármacos inmunomoduladores capaces de modificar el curso de la enfermedad. Este grupo de agentes terapéuticos incluye interferon beta 1a, interferon beta 1b y acetato de glatiramer. Las decisiones terapéuticas sobre el inicio del tratamiento y elección del fármaco deben ser individuales y basadas en la severidad y actividad de la enfermedad, enfermedades concomitantes, efectos adversos de los fármacos, y preferencias individuales del paciente de acuerdo a sus actividades. La eficacia y seguridad de estos diferentes fármacos no son estrictamente comparables, ya que hasta el momento estas drogas no fueron evaluadas entre sí, sino en protocolos de estudios separados con diferentes diseños, poblaciones, objetivos primarios y análisis estadístico. En el presente artículo se detallan las características de los principales ensayos clínicos llevados a cabo con cada uno de éstos fármacos. Asimismo, se establecen conclusiones que permitirán una óptima utilización de los mismos. Diferentes ensayos clínicos en curso y planeados ayudarán a definir el rol de éstos agentes en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Palabras clave: esclerosis múltiple, drogas inmunomoduladoras, interferon beta, acetato de glatiramer, autoinmunidad

Abstract. *Current concepts on the use of immunomodulatory drugs in the treatment of multiple sclerosis.* Biotechnological research and a better understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis (MS) have recently led to major breakthroughs in treatment. Different drugs that modify the disease process such as interferon beta 1a, interferon beta 1b and glatiramer acetate are now available. Decisions about initiation of therapy and choice of agent should be individualised based on the severity and activity of the disease, concomitant illnesses, adverse effects of the drugs, lifestyle issues, and patient preferences. These different drugs were tested in different clinical trials that used different designs, patient populations, endpoints and statistical analysis. Therefore, simple comparisons between them are hazardous. In this article, the pivotal clinical trials of beta interferons and glatiramer acetate in the treatment of MS are reviewed, and recommendations for their appropriate use are provided. Several ongoing and planned clinical trials in various stages of disease will help to define further the role of these agents in the treatment of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, immunomodulatory drugs, beta interferon, glatiramer acetate, autoimmunity

Esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más común del sistema nervioso central. Si bien afecta individuos de todas las edades, la mayor parte de los pacientes desarrollan los primeros síntomas de la enfermedad entre los 18 y 50 años. El diagnóstico clínico se sustenta por la historia neurológica y la presencia en el examen físico de signos que evidencian compromiso de la sustancia blanca con dos características fundamentales: 1) diseminación temporal y 2) diseminación

anatómica. Diseminación temporal implica la presentación de síntomas y signos en forma de múltiples episodios, designados como brotes o exacerbaciones, seguidos de desaparición de los síntomas con restauración parcial o total de la función, fenómeno conocido como remisión. La aparición gradual de déficit neurológicos, conocida como progresión puede hallarse asociada o sustituir las exacerbaciones y remisiones.

Aproximadamente el 85% de los pacientes inicialmente experimentan un curso con brotes y remisiones. Luego de aproximadamente 10 años de evolución de la enfermedad, un 50% de estos pacientes presentan gradual progresión de su discapacidad con o sin exacerbaciones asociadas. Esta forma clínica es llamada secundaria progresiva. El 15% restante de los pacientes experimenta

Recibido: 2-I-01

Aceptado: 6-VI-01

Dirección postal: Dr. Jorge Correale, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Dr. Raúl Carrea, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4784-7620 e-mail: jcorreale@fleni.org.ar

un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad (forma primaria progresiva), pudiendo en ocasiones presentar recaídas asociadas (forma progresiva con recaídas)¹.

Si bien la causa de la EM no está claramente identificada, diferentes evidencias inmunológicas, genéticas y epidemiológicas indican que la injuria tisular observada en la enfermedad resulta de una respuesta autoinmune dirigida contra uno o varios componentes de la mielina^{2, 3}. La lesión anatomopatológica en EM es fundamentalmente inflamatoria y desmielinizante⁴. Sin embargo, recientes estudios han demostrado claramente la existencia de daño axonal precoz, fenómeno que podría vincularse directamente con la adquisición de discapacidad irreversible^{5, 6}.

Un mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad y los avances en la investigación biotecnológica han impactado de manera importante el tratamiento de la EM. Recientemente, una serie de nuevos fármacos inmunomoduladores han sido desarrollados para el tratamiento de la EM a brotes y remisiones. Este grupo de agentes terapéuticos incluye: Interferón (IFN) β 1b (Betaferon[®]), IFN β 1a (Avonex[®], Rebif[®]) y acetato de glatiramer (Copaxone[®]), cada una de estas drogas ha probado en ensayos randomizados, multicéntricos, doble ciego placebo controlados (DCPC), tener impacto sobre el curso de EM.

En el presente artículo se detallan las características de los principales ensayos clínicos llevados a cabo con cada uno de éstos fármacos. Asimismo, se establecen conclusiones que permitirán una óptima utilización de los mismos.

Utilización de inmunomoduladores en la EM a brotes y remisiones

Interferones: Los interferones (IFNs) representan una familia de más de 20 glicoproteínas diferentes secretadas por células nucleadas, las cuales poseen actividad

antiviral, antiproliferativa y propiedades inmunomoduladoras. Dos grupos de IFNs han sido descritos conforme al receptor al cual se unen: IFNs tipo I e IFNs tipo II. Existen 4 tipos de IFNs tipo I: IFN α , IFN β , IFN ω e IFN τ , y una sola variedad de IFN tipo II: IFN γ ⁷.

Existen actualmente dos IFN β recombinantes humanos con aplicación clínica: IFN β 1a e IFN β 1b. La Tabla 1 resume las características principales de las diferentes formas comerciales de IFN β disponibles.

Un estudio comparativo de la potencia relativa de IFN β 1a e IFN β 1b a través de estudios anti-virales, anti-proliferativos e inmunomoduladores *in vitro* reveló que la actividad específica de IFN β 1a es aproximadamente 10 veces mayor que la actividad específica de IFN β 1b⁸. Esta diferencia probablemente pueda deberse a la ausencia de glicosilación del IFN β 1b, y a la consiguiente tendencia a formar agregados moleculares de dicha preparación⁸. Los diferentes estudios diseñados a fin de establecer cual es la mejor vía de administración del fármaco han mostrado resultados contradictorios^{9, 10}.

A continuación se describen los principales ensayos clínicos que sustentan el uso de los diferentes tipos de IFN β .

IFN β 1b (Betaferon[®])¹¹: Un estudio fase III, randomizado, DCPC fue realizado en 11 centros de EE.UU. y Canadá. El estudio involucró 372 pacientes con formas a brotes y remisiones y scores EDSS entre 0-5.5. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos: placebo, 8 000 000 UI (250 μ g) o 1 600 000 UI (50 μ g) de IFN β 1b, administrados por vía subcutánea en días alternos.

La frecuencia anual de exacerbaciones fue de 1.27, 1.17 y 0.84 por año en los pacientes que recibieron placebo, 50 μ g y 250 μ g respectivamente (250 μ g vs placebo, $p=0.0001$). Estos resultados sugieren una res-

TABLA 1.- Diferentes formas comerciales disponibles de IFNs β .

	Betaferon [®]	Avonex [®]	Rebif [®]
Tipo	IFN β 1b	IFN β 1a	IFN β 1a
Síntesis	Recombinante (E.coli)	Recombinante (CHO)	Recombinante (CHO)
Estructura química	165 aminoácidos Ser \rightarrow 17 Ausencia Met 1	166 aminoácidos Cis \rightarrow 17, Met 1	166 aminoácidos Cis \rightarrow 17, Met 1
Glicosilación	No	Sí	Sí
Actividad específica (UI/mg)	2 x 10 ⁷	2.7 x 10 ⁸	2.7 x 10 ⁸
Ruta de administración	Subcutánea	Intramuscular	Subcutánea
Dosis recomendada	8 000 000 UI (250 μ g) días alternos	6 000 000 UI (30 μ g) semanales	6 000 000 UI o 12 000 000 UI (22 o 44 μ g) 3 veces por semana

puesta dosis dependiente. Comparando el grupo placebo con el de altas dosis se observó una reducción del 31% en la frecuencia anual de recaídas. Igualmente, pudo observarse un incremento del tiempo hasta presentar la primera recaída, y en la proporción de pacientes libres de exacerbaciones, así como una disminución en la severidad de las exacerbaciones. A pesar de estos resultados no se observó beneficio estadísticamente significativo sobre el grado de discapacidad evaluado por el score EDSS, incluso luego de 5 años de seguimiento de los pacientes¹¹.

Un estudio paralelo de RMN¹² evidenció luego de 3 años de tratamiento una reducción del 83% en el número de lesiones activas nuevas en los pacientes que recibieron 250 µg de IFNβ 1b y de un 67% en aquellos enfermos que recibieron 50 mg, comparado con el grupo placebo. Asimismo, fue posible observar un descenso del 23% en el área lesional total en aquellos pacientes que recibieron las mayores dosis de IFNβ 1b, comparado con el grupo placebo. Este efecto se mantuvo durante un período de 4 años de seguimiento¹³. Los estudios de RMN también sugirieron una respuesta dosis dependiente, con un mayor beneficio en los pacientes que recibieron altas dosis de IFNβ 1b¹².

Aproximadamente 38% de los pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes (NABs), lo cual se acompañó de un menor beneficio terapéutico.

IFNβ 1a (Avonex®)¹⁴: Un total de 301 pacientes (EDSS 1.0-3.5) con formas a brotes y remisiones fueron randomizados para recibir placebo o IFNβ 1a (Avonex®) 6 MUI (30 µg) una vez por semana en forma intramuscular.

Las curvas de Kaplan –Meier evidenciaron una reducción de un 37% en la probabilidad de progresión en el grupo tratado con IFNβ 1a, comparado con el grupo placebo ($p=0.02$). El tiempo requerido para alcanzar un *score* sostenido de 6.0 en la escala EDSS fue incrementado en el grupo bajo tratamiento activo en un 80%. De igual forma, IFNβ 1a (Avonex®) presentó un significativo efecto benéfico sobre diferentes funciones cognitivas alteradas en EM, principalmente procesamiento de la información, aprendizaje y memoria¹⁵. La frecuencia anual de exacerbaciones en este ensayo clínico ha sido tema de controversia. Si se considera el total de pacientes enrolados en el estudio, independientemente del tiempo durante el cual fueron evaluados (análisis de intención de tratamiento), se evidenció una reducción del 18% ($p=0.03$) en la frecuencia de recaídas anuales a favor del grupo que recibió IFNβ 1a. Si por el contrario se evalúa solamente a aquellos pacientes que completaron 2 años o más de tratamiento (57% de los pacientes enrolados), la reducción en la tasa anual de recaídas fue del 32% ($p=0.002$). Probablemente esto refleja una baja protección del fármaco al inicio del tratamiento (9.6%

de reducción en la tasa de recaídas durante el primer año), la cual se podría incrementar con el tiempo de administración del mismo.

En este estudio el uso de IFNβ 1a (Avonex®) redujo significativamente ($p=0.02$) el número y volumen de imágenes de RMN que reforzaban con contraste¹⁶. Por el contrario, el efecto sobre el área lesional total no alcanzó resultados estadísticamente significativos. Asimismo, un análisis *post-hoc* de pacientes participantes en el estudio de IFNβ 1a (Avonex®)¹⁷, en formas a brotes y remisiones, permitió establecer que los pacientes bajo tratamiento activo mostraron un 55% de reducción en la progresión de atrofia cerebral.

A los dos años de tratamiento aproximadamente 22% de los pacientes desarrollaron NABs¹⁴. Estos valores fueron significativamente menores: 5%, cuando se valoró la fase de extensión de este estudio¹⁸.

IFNβ 1a (Rebif®): En el estudio PRISMS¹⁹, IFNβ 1a (Rebif®) fue evaluado en 560 pacientes con formas a brotes y remisiones (EDSS 0-5.0). Los pacientes fueron randomizados en 3 brazos para recibir placebo o IFNβ 1a a dosis de 6 o 12 MUI (22 o 44 µg) S.C 3 veces por semana, durante 2 años (la dosis de Rebif® fue aproximadamente 2.2 y 4.4 veces mayor por semana en términos de masa a la utilizada en el ensayo de Avonex®).

Luego de 2 años de tratamiento, el número de recaídas por paciente fue de 2.56 en el grupo placebo, 1.82 en el grupo de 22 µg (29% de reducción comparado con el grupo placebo) y 1.73 en el grupo de 44 µg (32% de reducción comparado con el grupo placebo; $p<0.005$). Similares resultados fueron observados durante el primer año de tratamiento. Asimismo, el estudio evidenció un incremento en el número de pacientes libres de exacerbaciones, y significativa prolongación del tiempo transcurrido hasta la primera y segunda recaída ($p < 0.005$).

Los estudios de RMN mostraron significativa disminución ($p<0.0001$) en el área lesional total, en el número total de nuevas lesiones y en el número total de lesiones activas²⁰. De manera similar a lo observado con IFNβ 1b, pacientes que recibieron altas dosis presentaron mayor disminución en el número de nuevas lesiones evidenciadas en T2 a través de estudios de RMN ($p<0.0001$).

La formación de NABs fue de 24% y 12.5% en los grupos tratados con 22 µg y 44 µg respectivamente.

Luego de concluidos los dos primeros años del estudio PRISMS los pacientes que recibieron placebo fueron randomizados nuevamente para recibir medicación activa: 22 µg de IFNβ 1a tres veces por semana, o 44 µg de IFNβ 1a tres veces por semana, y completar 2 años adicionales de seguimiento. De esta manera 4 grupos de pacientes fueron evaluados por un total de 4

años²¹. La extensión del estudio demostró que los pacientes que recibieron dosis de 44 µg 3 veces por semana presentaron mayor beneficio que aquellos que recibieron 22 µg 3 veces por semana (p=0.036). De igual manera, los pacientes que iniciaron el tratamiento más precozmente se beneficiaron más que aquellos que iniciaron el tratamiento en forma más tardía (p=0.047).

Efectos adversos de los IFNs

Todos los IFNs utilizados presentan ciertos efectos adversos comunes. Los más frecuentes incluyen:

¹ Síndrome pseudogripal^{11,14,19}: El síndrome pseudogripal se presenta al inicio del tratamiento hasta en un 75% de los pacientes. El mismo se halla representado por fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, fatiga y escalofríos. Esta reacción suele presentarse 3 a 6 horas luego de la administración del fármaco, usualmente mejora en el término de 12 a 24 horas y luego de los primeros 3 meses de tratamiento habitualmente desaparece.

¹ Reacciones locales: IFNβ 1b (Betaferon[®]) e IFNβ 1a (Rebif[®]) pueden producir lesiones locales en los sitios de administración^{11,19}. Con frecuencia son lesiones eritematosas, en ocasiones pruriginosas o dolorosas. En un 5% de los pacientes que reciben IFNβ 1b (Betaferon[®]) pueden producirse lesiones necróticas que pueden ocasionalmente requerir tratamiento quirúrgico o condicionar la discontinuidad del tratamiento^{22, 23}. Pacientes tratados con Avonex[®] no han desarrollado reacciones locales en los sitios de inoculación.

¹ Pacientes tratados con IFNβ pueden presentar anemia, leucopenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas^{11,14,19}. En ocasiones será necesaria una reducción transitoria de la dosis para controlar estos efectos.

¹ Algunos pacientes pueden exacerbar transitoriamente síntomas pre-existentes, especialmente la espasticidad^{24, 25}. Este deterioro se observa con frecuencia asociado al síndrome pseudo-gripal.

¹ Trastornos menstruales y embarazo: Desórdenes menstruales han sido descriptos en el estudio multicéntrico de IFNβ 1b (Betaferon[®]). Estudios pre-clínicos de IFNβ en primates han demostrado que poseen una acción abortígena dosis dependiente. No conocemos los potenciales efectos teratogénicos del IFNβ en humanos, y por lo tanto su administración se contraindica durante el embarazo, así como durante la lactancia^{25, 26}.

¹ Pacientes con formas a brotes y remisiones tratados con IFNβ 1b (Betaferon[®]) presentaron una mayor incidencia de síndromes depresivos que el grupo placebo control¹¹. Estos hallazgos no fueron evidenciados durante el estudio europeo que evaluó pacientes con formas secundarias progresivas¹⁹. Pacientes tratados con IFNβ 1a (Rebif[®]) presentaron síndrome depresivo con incidencia similar a la reportada en el grupo control¹⁹.

¹ El desarrollo o exacerbación de otras enfermedades autoinmunes ha sido referido en asociación con el uso de IFNs. Entre las entidades reportadas figuran: miastenia gravis, hipo e hipertiroidismo, hepatitis autoinmune, artritis reumatoidea, LES y psoriasis²⁷⁻³³

Anticuerpos neutralizantes

Como se mencionó previamente durante el curso del tratamiento con IFNβ un grupo de pacientes desarrollan NABs^{11,14,19}. La aparición de estos anticuerpos es más frecuente en pacientes que reciben IFNβ 1b que en aquellos tratados con IFNβ 1a. Estas diferencias pueden ser explicadas por una mayor antigenicidad del primer fármaco, o bien por diferencias en las técnicas de valoración de los anticuerpos^{8, 34}. Si bien en el ensayo clínico de IFNβ 1b (Betaferon[®])³⁵ la aparición de NABs estuvo relacionada con una menor eficacia del fármaco, al momento actual el desarrollo de NABs no es un parámetro determinante para limitar el uso de IFNs β^{19, 36, 37}.

Es recomendado que el uso de IFNβ se mantenga de manera indefinida, salvo que existan efectos adversos intolerables, falta de eficacia, se planea un embarazo o surjan nuevas alternativas terapéuticas de mayor eficacia^{38, 39}.

Acetato de Glatiramer (Copaxone[®]): El acetato de Glatiramer (AG) es un polímero sintético compuesto por L-Alanina, L-Lisina, L-Glutámico y L-Tirosina en una proporción de 4.2:3.4:1.4:1.0, el cual ha demostrado suprimir el desarrollo de encefalitis alérgica experimental (EAE) inducido por diferentes proteínas constituyentes de la mielina en una variedad de especies animales⁴⁰.

Entre 1991 y 1994 el uso de AG fue valorado en pacientes con formas a brotes y remisiones en un estudio multicéntrico, DCPC⁴¹. Se enrolaron un total de 251 pacientes entre 18-45 años (EDSS 0-5.0). Los pacientes fueron randomizados para recibir 20mg/día de AG en forma subcutánea durante 24 meses, o bien placebo. Al cabo de 24 meses se evidenció una reducción del 29% (p=0.007) en la frecuencia de exacerbaciones en el grupo tratado con AG, comparado con el grupo que recibió placebo. La proporción de pacientes libres de exacerbaciones y el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación también favoreció al grupo que recibió tratamiento activo, aunque no alcanzó significación estadística. Los mayores efectos terapéuticos fueron observados en los pacientes con menor discapacidad (scores clínicos de EDSS entre 0-2.0).

En 90% de los pacientes tratados con AG se evidenciaron como efecto adverso reacciones locales en el sitio de inoculación de diferente magnitud, consistentes en dolor, prurito, eritema e induración de la zona, la cual en ocasiones persistió por varios días. En casos

anecdóticos se ha descrito la aparición de áreas localizadas de lipoatrofia, coincidentes con algunos de los sitios de inoculación⁴². Quince por ciento de los pacientes tratados con AG presentaron un cuadro conocido como reacción sistémica post-inyección, caracterizado por palpitations, sensación de opresión torácica y dificultad respiratoria, sudoración, rubicundez y ansiedad. El mismo fue esporádico e impredecible, se inició segundos a minutos luego de la inyección y duró entre 30" y 30', resolviéndose en forma espontánea sin secuelas. Al momento actual no existe una clara explicación en cuanto al mecanismo responsable de esta reacción.

La mayoría de los pacientes tratados con AG desarrollaron anticuerpos (Acs) detectables por ELISA⁴³. En ninguno de los casos se encontró actividad neutralizante de dichos Acs.⁴³.

Luego de concluidos 24 meses de seguimiento, 94% de los pacientes continuaron el estudio doble ciego durante un período de 1-11 meses. Esta extensión permitió completar al menos 2 años de tratamiento en todos los pacientes enrolados en el estudio⁴⁴. Luego de este período de extensión, la disminución en la frecuencia de exacerbaciones calculada para el período total fue de 32% ($p=0.002$) a favor del grupo bajo tratamiento activo. El resto de las variables evaluadas mostró igual tendencia que en el estudio realizado por 24 meses. Así los efectos de AG se mantuvieron durante al menos 30 meses, con inclusive un ligero incremento de eficacia clínica sobre algunos parámetros.

Al final del período de extensión de la Fase III, a los pacientes que aún continuaban en el ensayo se les ofreció continuar en un estudio abierto⁴⁵. Del total de 251 pacientes originales enrolados en el estudio doble ciego, 152 completaron 6 años de tratamiento en el estudio abierto. Al finalizar dicho período los pacientes bajo tratamiento activo desde el inicio presentaron una frecuencia anual de recaídas promedio de 0.42, esto representa una reducción del 72% en la frecuencia anual de exacerbaciones ($P=0.001$). En 70% de los pacientes el score EDSS permaneció estable o mejoró en al menos 1 punto ($p=0.009$). A pesar de las limitaciones de los estudios abiertos, estos datos sostienen la idea que AG provee constante beneficio y buen perfil de seguridad en este grupo de pacientes.

A fin de evaluar el impacto de AG sobre imágenes de RMN, en 1997 fue iniciado un ensayo multicéntrico europeo-canadiense, en forma DCPC⁴⁶. Un total de 239 pacientes fueron randomizados para recibir durante 9 meses AG o placebo, seguidos por un estudio abierto durante 9 meses adicionales. Durante la etapa doble ciego se evidenció una reducción del 35% en el número de lesiones que reforzaban con gadolinio, en el grupo bajo tratamiento activo ($p=0.003$). Este efecto fue estadísticamente significativo a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento.

2. Utilización de inmunomoduladores en formas progresivas

Interferones

*Estudio Europeo de IFN β 1b (Betaferón®) en formas progresivas secundarias*⁴⁷.

En 1994 un estudio europeo, multicéntrico DCPC fue iniciado a fin de evaluar la eficacia de IFN β 1b en el tratamiento de pacientes que se encontraban en una fase progresiva secundaria (PS) de la enfermedad.

Un total de 718 pacientes (EDSS 3.0-6.5) con EM PS fueron randomizados para recibir placebo o IFN β 1b (Betaferón®) 250 μ g en días alternos. El objetivo primario del estudio fue evaluar el tiempo requerido para alcanzar una progresión sostenida (al menos 3 meses) de un punto o más en la escala EDSS o de 0.5 puntos en aquellos pacientes que presentaban un score de discapacidad basal de 6.0-6.5.

IFN β 1b retrasó la progresión de la discapacidad en 9-12 meses ($p=0.0008$). De manera análoga la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad fue reducida en un 22%, en el grupo bajo tratamiento activo. El efecto terapéutico fue evidenciado en pacientes con y sin exacerbaciones asociadas a la progresión del cuadro. Asimismo, pacientes bajo tratamiento con IFN β 1b mostraron una prolongación de 9 meses en el tiempo necesario para requerir el uso de silla de ruedas. De igual manera, se redujo en un 32% la proporción de pacientes que alcanzaron un score EDSS igual a 7 (uso de silla de ruedas). De manera similar a lo observado en el estudio original de EM a brotes y remisiones¹³, la frecuencia anual de exacerbaciones fue reducida en un 30% en el grupo bajo tratamiento activo, comparado con el grupo placebo.

Los estudios de RMN mostraron en el grupo de pacientes bajo tratamiento con IFN β 1b una reducción del 78% ($p=0.0008$) en el número de nuevas lesiones activas luego de 18-24 meses de seguimiento⁴⁸.

*Estudio multicéntrico de IFN β 1a subcutáneo (Rebif®) en formas progresivas secundarias (SPECTRIMS)*⁴⁹.

Este ensayo enroló 618 pacientes (EDSS 3-6.5) con EMPS. Los pacientes fueron randomizados para recibir placebo, 22 μ g de IFN β 1a ó 44 μ g de IFN β 1a subcutáneo 3 veces por semana, durante un período de 3 años. El objetivo primario del estudio fue evaluar el tiempo para alcanzar una progresión sostenida (6 meses) de 1 punto en la escala EDSS o de 0.5 en la misma escala cuando el score basal EDSS fue de 5.5-6.5.

El tiempo para alcanzar una progresión sostenida no fue significativamente modificado en el grupo de pacientes bajo tratamiento activo. Cuando los pacientes con exacerbaciones y aquellos libres de exacerbaciones fueron considerados de manera separada, se observó un

mayor beneficio terapéutico en el primer grupo⁴⁹. Los objetivos secundarios del ensayo (frecuencia de exacerbaciones, actividad de la enfermedad valorada por RMN y carga lesional total) fueron significativamente modificados por el tratamiento activo.

*Estudio americano de IFN β 1b (Betaferón®) en formas progresivas secundarias*⁵⁰

Un segundo estudio utilizando IFN β 1b (Betaferon®) en pacientes con EMPS fue llevado a cabo en 35 centros de USA. Un total de 939 pacientes fueron randomizados para recibir placebo, 250 μ g o 156 μ g/m² (5 MUI/m²) de IFN β 1b (Betaferón®) subcutáneos en días alternos. El objetivo primario del ensayo fue similar al del estudio Europeo.

Contrariamente a lo reportado en el estudio Europeo de IFN β 1b (Betaferon®) en EM PS, el ensayo americano no pudo demostrar retraso en la progresión de la discapacidad. Fue posible observar que los objetivos secundarios (reducción de la frecuencia anual de exacerbaciones, reducción de la actividad de la enfermedad valorada por RMN y reducción de la carga lesional total) fueron significativamente mejorados por el tratamiento activo.

*Estudio multicéntrico de IFN β 1a intramuscular (Avonex®) en formas progresivas secundarias (IMPACT)*⁵¹.

Recientemente un estudio utilizando IFN β 1a (Avonex®) en pacientes con EM PS fue llevado a cabo en 42 centros de USA, Canadá y Europa. Un total de 436 pacientes (EDSS 3.5-6.5) fueron randomizados para recibir 12 MUI (60 μ g) de IFN β 1a intramusculares semanales o placebo. El objetivo primario del ensayo fue evaluar la progresión de la discapacidad a través de cambios en la escala Funcional Compuesta para EM (MSFC). Utilizando esta escala se observó una significativa ($p=0.033$) disminución de la discapacidad a favor del grupo tratado con IFN β 1a (Avonex®). Sin embargo, el tiempo requerido para alcanzar progresión sostenida, no fue significativamente modificado ($p=0.90$) cuando se utilizó la escala EDSS para su valoración. Debe mencionarse que ésta escala ha sido utilizada en múltiples protocolos para evaluar progresión de la enfermedad. Los objetivos secundarios del ensayo (frecuencia de exacerbaciones y actividad de la enfermedad valorada por RMN) fueron significativamente modificados por el tratamiento activo.

En resumen, de los 4 ensayos clínicos realizados utilizando IFNs β en formas SP sólo el estudio Europeo que utilizó IFN β 1b (Betaferon®) mostró diferencias significativas en el retraso de la discapacidad, evaluada por la escala EDSS. No hay aún claras razones que permitan explicar estas diferencias. Dado que dos de los ensayos utilizaron el mismo fármaco: IFN β 1b (Betaferon®) y se observaron resultados contradictorios entre ellos, una

hipótesis a considerar es que las discrepancias observadas entre los diferentes estudios respondan a diferencias en los criterios de selección de los pacientes enrolados en cada uno de ellos. Un análisis inicial, indica que los pacientes incorporados en el estudio americano de IFN β 1b (Betaferón®), comparados con aquellos seleccionados en el estudio europeo, han sido de mayor edad, con una historia de EM mas prolongada, con un menor número de exacerbaciones en los 2 años previos y con un menor número de lesiones que reforzaban con la administración de contraste en estudios de RMN.

Acetato de glatiramer

Un único estudio DCPC utilizando AG, fue realizado en pacientes con formas progresivas de EM⁵². Un total de 106 pacientes con EM que evidenciaron progresión de su enfermedad en los 18 meses previos (EDSS 2-6.5), fueron randomizados para recibir 15 mg de AG o placebo dos veces por día. El objetivo primario a evaluar fue el tiempo para alcanzar, una progresión confirmada, la cual fue definida como el empeoramiento en un punto o más en la escala de EDSS para aquellos pacientes con scores de ingreso iguales o mayores a 5.0, o un empeoramiento de 1.5 unidades de la misma escala para aquellos pacientes con un score de ingreso menor a 5.0.

La administración de AG si bien mostró una tendencia beneficiosa no alcanzó a evidenciar resultados estadísticamente significativos.

3. Utilización de inmunomoduladores en síndromes desmielinizantes aislados

Con frecuencia el inicio de EM se halla representado por un cuadro monosintomático, con un patrón de desmielinización anatómicamente restringido. Estas formas de presentación han sido denominadas síndromes desmielinizantes aislados (SDA), y pueden preceder en varios años el desarrollo de un proceso desmielinizante más extenso. Entre estos síndromes deben consignarse: neuritis óptica, mielitis transversa, y lesiones del tronco encefálico o del cerebelo que frecuentemente se expresan como oftalmoplejía internuclear o ataxia cerebelosa. Pacientes con SDA tienen alto riesgo de conversión a EM definida cuando durante el primer episodio clínico se comprueban: a) Múltiples lesiones en la RMN, b) Asincronía temporal de las lesiones visibles en la RMN (simultaneidad de lesiones gadolinio positivas y gadolinio negativas), c) Bandas oligoclonales en el LCR y d) Presencia de síntomas parciales o asimétricos⁵³⁻⁵⁷.

Recientemente, dos ensayos clínicos fueron diseñados a fin de evaluar la utilidad de IFN β 1a en el tratamiento de SDA^{58, 59}. En el primero de ellos un total de

383 pacientes con un primer evento desmielinizante y presencia de lesiones subclínicas en la RMN fueron evaluados en un estudio multicéntrico DCPC, a fin de determinar si la administración intramuscular semanal de 30 µg de IFNβ 1a (Avonex®) era capaz de reducir la incidencia o conversión de EM clínicamente definida⁵⁸. Durante un seguimiento de 3 años la posibilidad de desarrollar EM clínicamente definida fue reducida en aproximadamente un 50% ($p=0.002$) en el grupo tratado con IFNβ 1a (Avonex®), en comparación con el grupo placebo. Estudios de RMN realizados 6, 12 y 18 meses luego del inicio del ensayo evidenciaron en el grupo bajo tratamiento activo una reducción significativa ($p<0.001$) en el número y volumen de lesiones desmielinizantes. NABs fueron detectados sólo en 2% de los pacientes luego de 24-30 meses de tratamiento.

Un segundo ensayo clínico fue diseñado a fin de evaluar la eficacia de IFNβ 1a (Rebif®) administrado en forma subcutánea, para retrasar el inicio de EM clínicamente definida (EMCD), luego de un primer ataque⁵⁹. El ensayo enroló 308 pacientes con EM clínicamente probable o soportada por laboratorio, los cuales fueron randomizados para recibir placebo o IFNβ 1a (Rebif®), en una única dosis semanal de 22 µg semanales, durante 2 años. Este estudio demostró: a) Una reducción de 24% ($p=0.047$) en la proporción de pacientes que desarrollaron EMCD a favor del grupo que recibió IFNβ 1a (Rebif®); b) Una reducción del 31% ($p=0.034$) en el riesgo de conversión a EMCD; c) Una reducción del 23% ($p=0.045$) en la frecuencia anual de exacerbaciones; d) Un decremento significativo ($p<0.001$) en el número de lesiones activas valoradas por RMN, así como en la carga lesional total.

El reconocimiento de los SDA ha tenido sin duda un importante impacto en el manejo de pacientes con EM, y probablemente estos enfermos representen una nueva categoría en futuras clasificaciones de formas clínicas de la enfermedad. Existe un consenso unánime con respecto al inicio temprano del tratamiento en aquellos pacientes con un diagnóstico certero de EM^{38, 39}. En pacientes con SDA deberá realizarse una cuidadosa evaluación y establecerse claros factores de alto riesgo a fin de seleccionar apropiadamente aquellos pacientes que serán incluidos en esquemas de tratamiento inmunomodulador, destinados a disminuir el riesgo de desarrollar EM clínicamente definida. Este llamado de atención se sustenta en: a) Los SDA pueden presentar otras etiologías diferentes de EM; b) Es posible que algunos de estos pacientes puedan presentar un cuadro de enfermedad multifocal pero monofásica, tal como sucede en la encefalomielitidis diseminada aguda; c) Pacientes con SDA y sin claros factores de alto riesgo probablemente no desarrollen nuevos episodios consistentes con el diagnóstico de EM clínicamente definida, y por lo tanto no deberán ser expuestos a tratamientos inmunomoduladores.

En conclusión, es claro que el tratamiento de pacientes con SDA y alto riesgo de desarrollar EM clínicamente definida utilizando IFNβ 1a es beneficioso. Sin embargo, particular cuidado deberá ponerse en la adecuada selección de los mismos, a fin de incluir en estos esquemas terapéuticos los pacientes apropiados.

4. Perspectivas futuras

Los estudios previamente descriptos evidencian que los beneficios obtenidos con los actuales agentes inmunomoduladores son limitados. Por lo tanto, es claro que existe la necesidad de desarrollar terapéuticas más efectivas⁶⁰. Existen diferentes posibilidades para el desarrollo futuro de fármacos inmunomoduladores en EM. Una primera opción es evaluar diferentes dosis y vías de administración de fármacos inmunomoduladores parcialmente efectivos en subgrupos de pacientes con EM (pacientes recientemente diagnosticados, pacientes con formas progresivas). Así por ejemplo, en 1999 se ha iniciado la incorporación de pacientes a un protocolo multicéntrico DCPC destinado a evaluar la acción de AG en formas primarias progresivas de EM.

Recientes estudios han demostrado que la administración de AG oral en animales de experimentación previene la inducción de EAE en roedores⁶¹. Asimismo, ensayos fase I en pacientes con EM han demostrado que la administración oral de AG incrementa la producción de IL-10⁶². Estas observaciones han servido de sustento para el desarrollo de un estudio multicéntrico DCPC, actualmente en curso, destinado a evaluar la eficacia de AG oral en pacientes con EM con forma a brotes y remisiones. De manera similar, la administración oral de IFNs I murinos o recombinantes humanos suprime la inducción de EAE y previene la aparición de nuevas exacerbaciones en un modelo de EAE crónica. En voluntarios normales y pacientes con EM a brotes y remisiones el uso oral de IFNα recombinante humano carece de efectos tóxicos y ha demostrado inhibir la secreción de IFNγ e IL-2, sugiriendo que la administración oral de IFNs puede representar una futura alternativa de tratamiento en EM⁶³.

La segunda posibilidad que ha comenzado a cobrar particular interés es la combinación de terapias actualmente existentes, drogas inmunosupresoras o nuevos agentes inmunomoduladores^{64, 65}. Idealmente, las drogas a combinar deberán tener acción sobre diferentes campos terapéuticos (por ejemplo destrucción tisular y reparación tisular), o bien combinar fármacos que actúen sobre un único campo terapéutico, pero a través de diferentes mecanismos de acción, permitiendo así un efecto aditivo o sinérgico^{66, 68}. Los esquemas de tratamiento combinado deberán también posibilitar una reducción en la dosis de cada fármaco individual, con la

consiguiente disminución de toxicidad. Un ensayo *in vitro*⁶⁹ ha demostrado que la activación de células T por mitógenos es suprimida con mayor eficacia cuando se combinan AG e IFN β 1b, que cuando se usa cada uno de ellos por separado. Sin embargo, estudios en roedores utilizando la combinación de AG e IFN α murino no mostraron decremento en la severidad de la enfermedad⁷⁰. Estos hallazgos sugieren que si bien la terapéutica combinada es una hipótesis atractiva, se deberán realizar controles más rigurosos antes de promover esta alternativa dentro de la práctica clínica.

Diferentes estudios han demostrado que IFN α e IFN τ inhiben el desarrollo de EAE^{71,72}. De manera interesante IFN τ carece de los efectos adversos observados durante el tratamiento con los otros IFNs⁷². Si bien ensayos clínicos iniciales han evaluado el efecto de IFN γ en el tratamiento de EM⁷³⁻⁷⁴, estudios controlados más exhaustivos son aún necesarios para poder definir la real eficacia de estos agentes inmunomoduladores.

5. Conclusiones

Si bien la causa de EM no está claramente identificada, al igual que en patologías desmielinizantes del sistema nervioso periférico⁷⁵, diferentes evidencias sostienen una causa autoinmune como la más probable. En este con-

texto, durante los últimos años el tratamiento de la EM ha sido dramáticamente impactado por el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos inmunomoduladores, capaces de modificar el curso de la enfermedad. La Tabla 2 resume resultados de los principales ensayos clínicos realizados con inmunomoduladores en el tratamiento de la EM a brotes y remisiones. Sin embargo, es importante destacar que la eficacia y seguridad de los mismos no son estrictamente comparables, ya que hasta el momento estas drogas no fueron evaluadas entre sí, sino en protocolos de estudios separados, con criterios de inclusión, grupos placebos y objetivos no idénticos. Claramente, deben iniciar tratamiento inmunomodulador temprano pacientes con diagnóstico certero de EM en sus formas a brotes y remisiones o secundaria progresiva con recaídas y probablemente los pacientes con SDA y alto riesgo de conversión a EM. El uso de éstos agentes terapéuticos en formas secundarias progresivas sin recaídas es aún controvertido. Asimismo, no existen evidencias que avalen la utilización de dichos inmunomoduladores en formas primarias progresivas. La disponibilidad de diferentes fármacos permite una gran flexibilidad para adecuar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente. Las decisiones terapéuticas deberán ser individuales de acuerdo al grado, severidad y actividad de la enfermedad, volumen y actividad de las lesiones de RMN, enfermedades concomi-

TABLA 2.— Resultados de los principales estudios con inmunomoduladores en el tratamiento de la EM a brotes y remisiones^a

	IFN β 1b (Betaferon®) ^b	IFN β 1a (Avonex®)	IFN β 1a (Rebif®) 6 MUI (66 μ g)	IFN β 1a (Rebif®) 12 MUI (132 μ g)	Acetato de Glatiramer (Copaxone®)
Frecuencia anual de recaídas	↓ 31%	↓ 18% ^c	↓ 29%	↓ 32%	↓ 32% ^d
Porcentaje de pacientes libres de recaídas	↑ 100%	NS	↑ 75%	↑ 119%	NS
Incremento del tiempo medio para alcanzar la primera recaída	↑ 92%	NS	↑ 70%	↑ 113%	NS
Porcentaje de pacientes que empeoraron un punto o más en la escala EDSS	NS	↓ 40%	NE	NE	↓ 50%
Tiempo de progresión	NS	↑ 37%	↑ 31%	↑ 31%	NS
Efectos sobre la función cognitiva	NE	Mejoría significativa	NE	NE	NE
Anticuerpos neutralizantes	38%	22% ^e	24%	12.5%	—
RMN ^f					
Actividad	↓ 83%	↓ 52%	↓ 89%	↓ 98%	↓ 35%
Carga lesional total	↓ 23%	NS	↓ 12%	↓ 15%	↓ 15%
Reducción en la progresión de atrofia	NE	↓ 55%	NE	NE	NE

a) Los valores son reportados como porcentajes de descenso (↓) o incremento (↑) de los respectivos parámetros en comparación con el correspondiente grupo placebo control. b) Se consignan sólo los resultados obtenidos con 8 MUI (250 μ g), ya que los resultados con dosis menores no fueron estadísticamente significativos. c) Una reducción del 32% ha sido reportada cuando se considera sólo la población que alcanzó a totalizar 2 años de tratamiento (57% de los pacientes enrolados). d) Datos tomados del estudio pivotal más la extensión del mismo. e) En la extensión del estudio el porcentaje observado fue del 5%. f) Diferentes metodologías han sido utilizadas en cada estudio para la valoración de los diferentes parámetros evaluados.

NS: No significativo; NE: No evaluado.

tantes, efectos adversos y posibilidades de administración de cada fármaco. Sin duda, algunas cuestiones con respecto al uso de estos agentes terapéuticos en EM permanecen aún sin respuesta. Por ejemplo, no conocemos las eventuales complicaciones a largo plazo producidas por su uso. Asimismo, ignoramos si determinados pacientes responden de manera preferencial a alguno de estos fármacos y no a otros.

Diferentes causas pueden potencialmente explicar la falta de respuesta terapéutica al uso de agentes inmunomoduladores: a) Fallas en el cumplimiento adecuado del tratamiento por parte del paciente; b) Presencia de anticuerpos neutralizantes; c) Enfermedad que no responde a estos fármacos. Las opciones terapéuticas en este grupo de pacientes son: a) Incremento de la dosis del fármaco en uso; b) Cambio por otro agente; c) Utilización de terapias combinadas. Debe enfatizarse que la experiencia con estas alternativas es aún limitada y que algunas de ellas deben ser estudiadas formalmente en estudios controlados.

El desarrollo de AG y de IFNs β en los últimos años representan progresos críticos en el tratamiento de pacientes con EM. No obstante, las expectativas en cuanto al uso de cualquiera de estos fármacos deben ser realistas y transmitidas a los pacientes con total objetividad. A pesar que el uso de drogas inmunomoduladoras no representa la cura en EM, pacientes adecuadamente seleccionados deberán ser tratados precozmente con alguna de estas alternativas terapéuticas hasta tanto los numerosos estudios en curso permitan contar con mejores agentes terapéuticos.

Bibliografía

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining de clinical course of Multiple Sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
2. Bernard CCA, Kerlero de Rosbo N. Multiple Sclerosis: an autoimmune disease of multifactorial etiology. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 760-5.
3. Martin R, McFarland HF. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Crit Rev Lab Sci* 1995; 32: 121-82.
4. Lassman H. Pathology of multiple sclerosis. In: Compston A, et al. (eds). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998, p 323-58.
5. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bö L. Axonal transection in multiple sclerosis lesions. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
6. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: results of a longitudinal MR spectroscopy study. *Brain* 1998; 121: 1469-77.
7. Pfeffer LM, Constantinescu SN. The molecular biology of Interferon β , form receptor binding to transmembrane signaling. In: Reder AT (ed). *Interferon therapy of Multiple Sclerosis*. New York: Marcel Dekker; 1997, p 1-39.
8. Runkel L, Meier W, Pepinsky RB, et al. Structural and functional differences between glycosylated and nonglycosylated forms of human interferon- β . *Pharmaceut Res* 1998; 15: 641-9.
9. Alam J, Goelz S, Rioux P, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of two recombinant human interferon beta-1a (IFN β -1a) products administered intramuscularly in healthy male and female volunteers. *Pharm Res* 1997; 14: 546-9.
10. Munafo A, Trinchard-Lugan I, Nguyen TXQ, Buraglio M. Bioavailability of recombinant human interferon- β -1a after intramuscular and subcutaneous administration. *Eur J Neurol* 1998; 5: 187-93.
11. The IFN β 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: 655-61.
12. Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group, the IFN B Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis. *Neurology* 1993; 43: 662-7
13. 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: 1277-85.
14. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
15. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta 1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 885-92.
16. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular Interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 79-87.
17. Simon JH, Jacobs LD, Campion MS, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 139-48.
18. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1998; 50: 1206-8.
19. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis). Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
20. Li DKB, Paty DW, and the UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Magnetic Resonance Imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of Interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 197-206.
21. Freedman MS and PRISMS Study Group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of Interferon Beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2000; 54: 2351.
22. Sheremata WA, Taylor JR, Elgart GW. Severe necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with interferon beta 1-b. *N Engl J Med* 1995; 122: 105-7.
23. Gaines AR, Varrichio F. Interferon beta-1b injection site reactions and necrosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 70-3.
24. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, et al. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46: 12-8.
25. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis. Side effects of interferon therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622-7.
26. Kauppila A, Cantell K, Janne O, Kokko E, Vihko R. Serum sex steroid and peptide hormone concentrations, and endometrial estrogen and progestin receptor levels during

- administration of human leukocyte interferon. *Int J Cancer* 1982; 29: 291-4.
27. Blake G, Murphy S. Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon-beta 1b treatment. *Neurology* 1997; 49: 1747-8.
 28. Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arch Neurol* 1997; 57: 1169-70.
 29. Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, Oggero A, Marzano A, Rizzetto M. Interferon treatment for multiple sclerosis: autoimmune complications may be lethal. *Neurology* 1998; 50: 570-1.
 30. Vial T, Descotes J. Immune mediated side effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995; 105: 31-57.
 31. Levesque MC, Ward FE, Jefferey DR, Weinberg JB. Interferon b-1a-induced polyarthritits in a patient with the HLA-DRB1*0404 allele. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 569-73.
 32. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, tausk FA. Subacute cutaneous lupus erythematoses associated with interferon beta 1a. *Lancet* 1998; 352: 1825-6.
 33. Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, Kramer EM, Hochman LR. Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 365-7.
 34. Pachner AR. Anticytokine antibodies in beta interferon treated MS patients and the need for testing :plight of the practicing neurologist. *Neurology* 1997; 49: 647-50.
 35. The IFN B Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during tretament of multiple sclerosis with interferon beta 1-b: experience during the first three years. *Neurology* 1996; 47: 889-94.
 36. Arnason BG, Dianzani F. Correlation of the appearance of anti-interferon antibodies during treatment and diminution of efficacy: summary of an international workshop on anti-interferon antibodies. *J Interf Cytok Res* 1998; 18: 639-44.
 37. Stone LA, Frank JA, Albert PS, et al. The effects of interferon beta on blood-brain barrier disruption demonstrated by contrast enhanced magnetic resonance imaging in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 611-9.
 38. Oger J, Freedman M. Consensus statement of the Canadian MS clinics network on: the use of disease modifying agents in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 26: 294, 1999.
 39. Correale J, Patrucco L, Cristiano E, et al. Consenso sobre el uso de drogas inmunomoduladoras en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en Argentina. *Rev Neurol Arg.* 2000; 25: 142-5.
 40. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Copolymer I: from basic research to clinical application. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 24-8.
 41. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45: 1268-76.
 42. Mancardi GL, Murialdo A, Drago F, et al. Localized lipoatrophy after prolonged treatment with copolymer 1. *J Neurol* 2000; 247: 220-1.
 43. Johnson KP, Teitelbaum D, Arnon R, et al. Antibodies to copolymer 1 do not interfere with its clinical effect. *Ann Neurol* 1995; 38: 973.
 44. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998;50: 701-8.
 45. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 255-66.
 46. Comi G, Filippi M, Wollinsky JS, and the European/Canadian glatiramer acetate study group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
 47. European Study Group in Interferon beta -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
 48. Miller D, Molyneaux P, Barker G, et al. Effect of interferon beta - 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
 49. Hughes RAC and the SPECTRIMS Group. "Relapsing" vs "Nonrelapsing" SPMS: Different prognosis and response to interferon therapy in the SPECTRIMS Study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A233.
 50. Goodkin DE and the North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: Clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 2352.
 51. Cohen JA, Goodman AD, Heidenreich FR, et al. Results of IMPACT, a phase 3 trial of Interferon Beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: A148.
 52. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A placebo-controlled, double blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41: 533-9.
 53. Paty DW. Initial symptoms. In: Burkes JS, Johnson KP: Multiple Sclerosis. Diagnosis, medical management and rehabilitation. New York: Demos, 2000, p 75-87. 54.
 54. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. *Brain* 1998; 121: 495-503.
 55. Brex PA, O'Riordan JI, Miszkil KA, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS. *Neurology* 1999; 53: 1184-90.
 56. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999; 52: 599-606.
 57. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological síndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-5.
 58. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
 59. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.
 60. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature* 1999; 399: A40-A47.
 61. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of copolymer-1. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 3842-7.

62. de Seze J, Edan G, Labalette M, Desaint JP, Vermersch P. Effect of glatiramer acetate (Copaxone) given orally in human patients: Interleukin-10 production during a phase 1 trial. *Ann Neurol* 2000; 47: 686.
63. Brod SA. Effects of oral administration of type I interferons on experimental allergic encephalomyelitis. In: Reder AT (ed). *Interferon therapy of Multiple Sclerosis*. New York: Marcel Dekker; 1997, p245-86.
64. Confavreux C. Combination therapies. In: Rudick RA, Goodkin DE (eds). *Multiple Sclerosis Therapeutics*. London: Martin Dunitz, 1999; p 395-403.
65. Lublin FD, Reingold SC. Combination therapy for treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 7-9.
66. Weber F, Polak T, Günter A, et al. Synergistic immunomodulatory effects of interferon - β 1b and the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 27-34.
67. Qu Z, Dayal A, Jenson M, Arnanson B. All-trans retinoic acid potentiates the ability of interferon beta-1b to augment suppressor cell function in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 315-21.
68. Jeffery DR, Durden DD, Burdette JH. Pilot trial of Interferon beta-1b and mitoxantrone in multiple sclerosis using monthly gadolinium-enhanced MRI. *Neurology* 2001;56: A353.
69. Milo R, Panitch HS. Additive effects of copolymer 1 and interferon beta 1-b on the immune responses to myelin basic protein. *J Neuroimmunol* 1995;61:185-93.
70. Brod SA, Lindsey JW, Wolinsky JS. Combined therapy with glatiramer acetate (copolymer-1) and a type I interferon (IFN γ) does not improve experimental allergic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 2000; 47: 127-31.
71. Brod SA, Burns DK. Suppression of relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in the SJL/J mouse by oral administration of type I interferons. *Neurology* 1994; 44: 1144-8.
72. Soos JM, Subramaniam PS, Hobeika AC, Schiffenbauer J, Johnson HM. The interferon pregnancy recognition hormone, interferon tau, blocks both development and superantigen reactivation of experimental allergic encephalomyelitis without associated toxicity. *J Immunol* 1995; 155: 2747-53.
73. Durelli L, Bongioanni MR, Caballo R, et al. Chronic systemic high-dose recombinant interferon alpha-2a reduces relapse rate, MRI signs of disease activity, and lymphocyte interferon gamma production in relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 406-13.
74. Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, et al. Interferon alpha-2a treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: disease activity resumes after stopping treatment. *Neurology* 1996; 47: 123-9.
75. Villa AM, Molina H, Sanz OP, Sica REP. Neuropatía crónica desmielinizante inflamatoria. Hallazgos en 30 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 721-6.

Le renouveau de la chirurgie

L'an 1686 amorce le redressement moral et social des chirurgiens.

Le roi Louis XIV, affligé par une fistule anale, est opéré avec succès par Félix.

Le roi fait à présent entière confiance aux chirurgiens; il est imité par les grands seigneurs.

La fondation de l'Académie Royale de chirurgie, en 1731, permet aux chirurgiens de se séparer des barbiers. Ils avaient été réunis dans la même confrérie en 1660.

Puis, à partir de 1769, débute la construction du Collège et de l'Académie de Chirurgie.

La renovación de la cirugía

El año 1686 inicia el resarcimiento moral y social de los cirujanos.

El rey Luis XIV, afligido de una fístula anal, es operado con éxito por Félix.

El rey tiene entonces, entera confianza en los cirujanos; y es imitado en ello por los grandes señores.

La fundación de la Academia Real de Cirugía, en 1731, permite a los cirujanos separarse de los barberos, con los que se habían reunido en la misma cofradía en 1660.

Luego, a partir de 1769, comienza la construcción del Colegio y de la Academia de Cirugía.

Musée d'histoire de la Médecine. Petit guide du visiteur. Université René Descartes, Paris, 1999, p 8