

# Fundamento racional para el tratamiento precoz de la esclerosis múltiple

G. Comi, G. Martino

## RATIONAL FOR AN EARLY TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

**Summary.** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of unknown etiology. Its pathological hallmark is the presence within the CNS of inflammatory infiltrates containing few autoreactive T cells and a multitude of pathogenic nonspecific lymphocytes. Based on that, various non-specific immunosuppressive agents have been tested with marginal benefits on the natural evolution of the disease and frequent short- and long-term adverse effects. Moreover, due to their unfavourable profile, these therapies have been usually limited to patients with progressive courses or high clinical activity. The recent approval of IFN $\beta$  and Copolymer 1, as therapies able to modify the disease course in relapsing-remitting and secondary progressive, as well as the available immunopathological and clinical data suggesting that the early treatment of MS with safe profile immunomodulatory drugs could be advantageous compared to late treatments, supports the 'putative' relevance of these new drugs in the early treatment of MS patients. However we must wait for the results of ongoing clinical trials to define if such an early treatment has substantial advantages compared to late treatment. [REV NEUROL 2000; 30: 1265-8] [<http://www.revneurolog.com/3012/i121265.pdf>]

**Key words.** Copolymer 1. Early treatment. IFN $\beta$ . Immunomodulatory drugs. Multiple sclerosis.

## INTRODUCCIÓN

Si bien se desconoce la etiología de la esclerosis múltiple (EM), existe evidencia epidemiológica, patológica y experimental convincente que indica que el proceso patológico subyacente es de carácter inflamatorio, está mediado por células T y conduce a desmielinización del sistema nervioso central (SNC) en forma de parches. La enfermedad se desencadena en individuos susceptibles por algún factor ambiental aún desconocido [1-3]. Sobre la base de todo ello, se han probado distintos agentes inmunosupresores inespecíficos desde hace más de 25 años, con un beneficio marginal sobre la evolución natural de la enfermedad y con frecuentes efectos adversos a breve y largo plazo [4]. Debido al perfil desfavorable de dichos tratamientos, éstos se han limitado a pacientes con curso progresivo de la enfermedad o con actividad clínica acentuada. Sin embargo, los efectos de estos tratamientos en las fases iniciales de la enfermedad nunca se han investigado.

## TRATAMIENTOS APROBADOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Recientemente, tres grandes ensayos clínicos controlados, que han incluido cerca de 1.000 pacientes con la forma clínica de EM remitente-recurrente (EMRR), han demostrado que los interferones (IFN)  $\beta$  1 y 1b reducen significativamente la frecuencia de ataques clínicos y la acumulación de nuevas lesiones desmielinizantes cerebrales evaluadas mediante resonancia magnética (RM) [5-7]. Junto con el IFN- $\beta$ , también se ha comprobado la efectividad del copolímero 1 para reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con EMRR [8]. Los mecanismos de acción de ambos medicamentos no han sido, sin embargo, bien clarificados. El IFN- $\beta$  presenta un amplio espectro de actividad inmunorreguladora que va desde la regulación descendente

de citocinas pro-inflamatorias, tales como el IFN- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés *Necrosis Tumoral Factor*) alfa, hasta la regulación ascendente de moléculas antiinflamatorias, tales como el antagonista del receptor para la interleucina (IL)-1 y IL-10 [9]. El copolímero 1 parece tener un perfil inmunosupresor más restringido, puesto que se ha demostrado que la reactividad de los linfocitos T contra los antígenos de la mielina, tales como la proteína básica de la mielina, desciende por la administración de copolímero 1 [10]. Tanto el IFN- $\beta$  como el copolímero 1 tienen un buen perfil de seguridad a breve y a largo plazo, y, aunque no pueden considerarse como el tratamiento definitivo para la EM debido a su efecto parcial sobre los pacientes tratados (las recaídas y el aumento en el grado de incapacidad se reducen, pero no se suprimen), han disminuido sustancialmente la filosofía del tratamiento contra la EM.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la utilización del IFN- $\beta$  1a (Avonex®, Biogen), IFN- $\beta$  1b (Betaseron®, Berlex-Schering) y del copolímero 1 (Copaxone®, TEVA) en pacientes bien seleccionados. La European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) aprobó los productos Avonex®, Betaseron® y otro tipo de IFN- $\beta$  1a (Rebif®, Serono) para el tratamiento de la EMRR, y el Betaseron® para el tratamiento de la forma de EM secundariamente progresiva (SP). Las reglas para el reembolso de estos medicamentos por parte de las compañías de seguro privadas o por los sistemas de salud pública siguen estrictamente los criterios de inclusión y exclusión utilizados en los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de estos fármacos. Por ejemplo, el Avonex® puede indicarse a pacientes con una puntuación en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, del inglés *Expanded Disability Status Scale*) por debajo de 4, en tanto que el Betaseron® puede administrarse en enfermos de EMRR con una puntuación de entre 1 y 5,5.

No es parte de los objetivos de este trabajo comentar los efectos comparativos de diferentes tipos de IFN- $\beta$ , las posibles influencias de la dosis, los regímenes de administración y la vía utilizada, la eficacia o los efectos adversos. Sin embargo, queremos señalar que deberían considerarse todas estas variables a la hora de decidir si se inicia o no el tratamiento en un determinado paciente.

## CANDIDATOS AL TRATAMIENTO

Todos los pacientes con diagnóstico de EM clínicamente definida

Recibido: 09.11.99. Aceptado: 20.12.99.

Centro de Esclerosis Múltiple. Instituto Científico San Rafael. Milán, Italia.

Correspondencia: Prof. Giancarlo Comi. Servizio di Neurofisiologia Clinica. IRCCS San Raffaele. Via Olgettina 60. 20132 Milano, Italia. E-mail: g.comi@hsr.it

Este trabajo fue presentado en el Seminario 'Desmielinización y degeneración axonal en la esclerosis múltiple', celebrado en el marco de la UIMP en Santander, del 21 al 25 de junio de 1999.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

(EMCD) o definida con el apoyo del laboratorio, en una fase activa de la enfermedad, son candidatos a recibir tratamientos con la capacidad potencial de modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, se debe individualizar la decisión de imponer tratamiento, de acuerdo con una cuidadosa evaluación de las variables clínicas y paraclínicas, y una discusión a fondo con el paciente y su familia. Enfermos con recaídas y remisiones, así como con un curso progresivo con crisis de agudización o secundariamente progresivas podrían beneficiarse con el tratamiento con INF- $\beta$ ; es más, los pacientes con la forma de EMRR podrían también beneficiarse con el tratamiento basado en copolímero 1. En los pacientes con EMRR que ya hayan acumulado algún grado de incapacidad, la evidencia clínica de actividad de la enfermedad requiere un tratamiento inmediato. Los pacientes con curso benigno de la enfermedad o con inactividad prolongada de la misma deben recibir tratamiento, si comienzan a presentar ataques recurrentes. La decisión es más difícil en pacientes con EMRR sin incapacidad y que presentan un ataque, tras un período prolongado de inactividad clínica. Es razonable no tratar de inmediato a estos pacientes, excepto si la RM muestra numerosas lesiones realizadas por el contraste o si la recuperación es incompleta después del ataque agudo. En estos pacientes debe realizarse una nueva RM a los 4-6 meses con el objetivo de evaluar la existencia de nuevas lesiones: la presencia de nuevas lesiones indicaría la necesidad de iniciar el tratamiento.

Para la determinación del inicio o no de tratamiento en un paciente con EM, la RM cerebral es muy importante. Esta técnica es capaz de mostrar la presencia de actividad de la enfermedad con una sensibilidad 10 veces superior a la evaluación clínica [11]. La presencia y el número de lesiones activas son un factor de predicción a corto plazo de la actividad clínica y según la RM [12-14]. Dicho valor de predicción decrece con el tiempo hasta desaparecer a los dos años [13]. El cúmulo lesional también es una variable de predicción referente al grado de incapacidad futura [15]. Desde un punto de vista práctico, los pacientes con un cúmulo lesional elevado o con numerosas lesiones activas observadas en la RM cerebral deben considerarse candidatos al tratamiento.

Un estudio europeo con el INF- $\beta$  1b en la EMSP [16] mostró que el tratamiento es efectivo, tanto en los pacientes con progresión sin agudizaciones, como en los enfermos con progresión y, además, crisis de agudización. Puesto que en los pacientes con la forma progresiva sin agudizaciones puede tomar tiempo la determinación retrospectiva del deterioro, podría ser juicioso iniciar tratamiento de cualquier manera.

Hasta la fecha, no existen evidencias convincentes de un tratamiento beneficioso en enfermos con la forma primariamente progresiva (PP). Estos pacientes presentan un comienzo de la enfermedad a una edad más avanzada, la incapacidad se refiere fundamentalmente a la afectación de la médula espinal, la disfunción cognoscitiva es infrecuente y el cúmulo lesional en la RM cerebral es bajo. Estos aspectos sugieren que los mecanismos patogénicos podrían ser, al menos, parcialmente diferentes en la EMRR y la EMPP y, consecuentemente, el enfoque terapéutico podría ser también distinto.

En pacientes con síndromes clínicos aislados (SCA) que sugieren EM, la presencia de hallazgos típicos en la RM y de síntesis intratecal de IgG, son factores de predicción en cuanto al desarrollo de una forma clínicamente definida: alrededor de un 50% en cinco años [17-19]; asimismo, el número de lesiones en la RM cerebral en el momento del comienzo clínico de la enfermedad predice el grado de incapacidad a los cinco y 10 años [20]. Idealmente, los pacientes con SCA, RM cerebral típica y positividad en el estudio del LCR deberían recibir tratamiento, porque presentan la enfermedad y, además, ésta se encuentra en una fase activa. Sin embargo, cerca de

un 20% de los pacientes no sufrirán un grado significativo de incapacidad en los siguientes 15 años y otro 5% probablemente nunca recaerá. En la actualidad, los pacientes con SCA no deben ser tratados hasta que no pasen a la forma de EMCD. Esta indicación, sin embargo, puede cambiar en un futuro cercano, si el resultado de dos estudios clínicos en curso para probar la eficacia del INF- $\beta$  1a en los SCA resulta favorable. De hecho, existe un fundamento racional en favor de un tratamiento precoz de la EM y también algunas evidencias clínicas parecen apoyar esta estrategia.

## FUNDAMENTO RACIONAL A FAVOR DE UN TRATAMIENTO PRECOZ DE LA EM

El *Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Trial* para la EM con ciclofosfamida administrada en forma de pulsos intermitentes en la EM progresiva mostró que el medicamento fue efectivo sólo en pacientes menores de 40 años de edad y con una puntuación en la escala EDSS de menos de cuatro puntos en el momento de la incorporación al estudio [21]. El estudio multicéntrico norteamericano del copolímero 1 en la EMRR mostró mayor reducción del número de recaídas en los pacientes con un bajo grado de incapacidad al comienzo del estudio [8]. En el recientemente publicado estudio *Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis* (PRISMS) [7] tanto una dosis de INF- $\beta$  1a (Rebif®, Serono) de 22  $\mu$ g, tres veces al día, como la dosis más elevada de 44  $\mu$ g, tres veces al día, redujeron significativamente la actividad clínica y en la RM, en pacientes de EMRR con puntuación inferior a cuatro en la EDSS al comienzo del estudio. Por el contrario, en enfermos con mayor grado de incapacidad (EDSS >3,5), la dosis más elevada sólo redujo la proporción de pacientes con enfermedad inactiva según la clínica y la RM. Estos últimos resultados parecen sugerir que en etapas iniciales ocurre un efecto de dosis 'tope', entanto que en fases más avanzadas se requieren dosis más elevadas del medicamento. El *Optic Neuritis Treatment Trial* [22] demostró que un curso breve de tratamiento con dosis elevadas de metil-prednisolona reduce, de 35,9 (frecuencia observada en el grupo placebo) a 16,2, el riesgo de que la EM se convierta en clínicamente definida a los dos años. El efecto favorable del tratamiento esteroideo desapareció en la evaluación a los cinco años, lo cual demuestra que el tratamiento fue efectivo en retrasar, pero no en prevenir, la transición a EMCD.

¿Cómo podemos explicar la base racional fisiopatológica para un tratamiento precoz con medicamentos inmunomoduladores con un perfil de seguridad eficaz a largo plazo en la fase temprana de la EMRR? El mecanismo patogénico subyacente a la EM depende de la actividad de dos tipos de poblaciones celulares del sistema inmunológico. La primera de ellas actúa como una población celular reguladora y determina la especificidad de órgano del proceso y la recirculación de linfocitos efectoras desde la periferia, que representa la segunda población celular en la EM [2,3]. Las células reguladoras son linfocitos T activados que reconocen como antígeno a un grupo de componentes de la mielina tales como la PBM, la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (GOM) y la proteína proteolipídica (PPL) [1]. Las células efectoras, que provienen de la sangre, incluyen linfocitos B así como linfocitos T inespecíficos de antígeno y macrófagos. En la autoinmunidad, las células reguladoras tienden a reconocer un mayor número de epítomos dentro de un mismo antígeno y más antígenos dentro del mismo órgano con el transcurso del tiempo y la progresión de la enfermedad. Este proceso, que recibe el nombre de propagación antigénica inter-intraepítomo, se ha reconocido como un rasgo característico de los linfocitos T para antígenos específicos en el SNC de pacientes con EM [23].

Un tratamiento inmunomodulador precoz dirigido a disminuir los linfocitos T para antígenos específicos podría evitar el fenómeno de propagación anteriormente señalado. Junto con la respuesta inmunológica, también los fenómenos patológicos indican que, durante el curso de la EM, el proceso inflamatorio tiende a adquirir diferentes características y a confinarse más en el SNC, según se observa en placas recientes y antiguas [24]. Teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos inmunomoduladores administrados periféricamente no atraviesan la barrera hematoencefálica y se acumulan escasamente en el SNC [25,26], merece la pena tratar de bloquear el proceso patológico cuando aún está presente en la periferia. Es más, la mayor compartimentalización de la respuesta patogénica en el SNC con el transcurso del tiempo también podría afectar la eficacia de los mecanismos de reparación [27,28].

Estudios recientes con RM han demostrado que el daño axonal en la sustancia blanca de apariencia normal tiene una importante participación en el desarrollo de la incapacidad crónica [29,30]. El daño axonal es un fenómeno precoz en la EM [31]. La redundancia del SNC evita la expresión de manifestaciones clínicas hasta que una gran proporción de las fibras se deterioran; sin embargo, cualquier pérdida de fibras reduce el 'factor de seguridad' de la vía nerviosa en cuestión. Estos hallazgos patológicos proporcionan un fundamento racional adicional para el tratamiento precoz con medicamentos que reducen la inflamación y la desmielinización.

## ESTUDIOS CLÍNICOS EN LOS SÍNDROMES CLÍNICOS AISLADOS

En julio de 1994, el grupo de trabajo para los ensayos terapéuticos de la Fundación Charcot europea planificó un estudio clínico en pacientes con un primer episodio de presunta EM y RM muy sugerente de dicho diagnóstico (criterios de Paty, modificados): el estudio *Early Treatment Of Multiple Sclerosis* (ETOMS) [32]. Otro criterio de inclusión requería que el comienzo de la enfermedad hubiera ocurrido dentro de los tres meses anteriores al estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para entrar en el grupo con IFN- $\beta$  1a (Rebif, Serono), 6 MUI sc semanalmente y en el grupo placebo. El objetivo primario del estudio fue investigar la eficacia del Rebif en reducir el riesgo de desarrollar EMCD durante los dos años de tratamiento. La evaluación secundaria de la evolución debía determinarse si el tratamiento retarda el desarrollo de EMCD, reduce la actividad en la RM cerebral, así como el cúmulo lesional evaluado según esta última. Han participado en el estudio 54 centros europeos. El reclutamiento de los pacientes comenzó en agosto de 1995 y se completó en junio de 1997 con la inclusión de 311 pacientes. El estudio se concluyó en junio de 1999. En Estados Unidos, se encuentra en curso un estudio similar, que incluye pacientes con un primer ataque monosintomático sugerente de EM y la observación de dos o más lesiones en la RM; en este estudio, se asigna al azar la medicación, bien sea IFN- $\beta$  1a (Avonex®, Biogen), 30  $\mu$ g im, una vez a la semana, o placebo. Para ingresar en el estudio, los pacientes deben reclutarse dentro de las dos semanas

subsiguientes al comienzo de la enfermedad. El objetivo primario del estudio es la evaluación del tiempo transcurrido hasta la conversión en EMCD. La inclusión de pacientes se completó en la primavera de 1998.

El resultado de los estudios europeos y norteamericanos clarificará si el IFN- $\beta$  es capaz de retrasar la conversión a EMCD. Por otra parte, estos estudios, que tienen una duración relativamente breve, no definirán si el tratamiento precoz puede detener el curso de la enfermedad como tal. Sin embargo, esperamos que un tratamiento capaz de retardar la ocurrencia de un segundo ataque tenga un efecto favorable en la evolución a largo plazo de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos, de hecho, sugieren que un intervalo breve entre el ataque inicial y el segundo ataque se relaciona con un pronóstico desfavorable [33-35].

## CONCLUSIÓN

Por primera vez dos tipos de tratamiento, el IFN- $\beta$  y el copolímero 1, han sido aprobados como terapias capaces de modificar el curso de la EM. Los pacientes con las formas evolutivas RR, SP y progresiva recurrente pueden beneficiarse con estos tratamientos, y los estudios clínicos actualmente en curso clarificarán a corto plazo si estos tratamientos pueden ser útiles también en pacientes con EMPP. Los datos inmunológicos, clínicos y patológicos disponibles sugieren que el tratamiento precoz de la EMRR con medicamentos inmunomoduladores, los cuales presentan un reconocido perfil de seguridad a largo plazo, puede ser ventajoso en comparación con el tratamiento tardío. Idealmente, el tratamiento debería comenzarse tan pronto como ocurra la presentación clínica; sin embargo, debemos esperar el resultado de los estudios clínicos en pacientes con SCA para definir si un tratamiento tan precoz muestra ventajas sustanciales en comparación con el tratamiento pospuesto hasta una fase más avanzada.

La limitación clásica de por lo menos dos recaídas en los últimos dos años –aplicada en la mayoría de los países por compañías de seguros públicas y privadas para el pago por el tratamiento– no representa un criterio clínico adecuado para dicha decisión, sino que meramente refleja el criterio de inclusión utilizado en los ensayos clínicos realizados hasta ahora. No hay evidencias de que el nivel de respuesta al tratamiento se relacione con la frecuencia de las recaídas en el período de pretratamiento. La RM refleja mejor que las variables clínicas la dinámica de la EM, lo cual convierte a esta técnica en un poderoso complemento de los datos clínicos para la selección de los pacientes apropiados para el tratamiento. Estudios futuros clarificarán si marcadores genéticos e inmunológicos pudieran ser relevantes para la toma de esta decisión.

En la decisión de iniciar el tratamiento para modificar el curso de la enfermedad, aun en presencia de indicación clínica clara, el médico debe considerar todas las implicaciones físicas, psicológicas y sociales. La mayoría de los pacientes se sienten peor después de iniciar el tratamiento, en particular con el IFN- $\beta$  e incluso si estos efectos son usualmente de breve duración; todo ello puede tener un profundo impacto sobre la calidad de vida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martina R, McFarland HF, McFarlin DE. Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 153-87.
- Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996; 85: 299-302.
- Steinman L. A few autoreactive cells in an autoimmune infiltrate control a vast population of nonspecific cells: a tale of smart bombs and the infantry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2253-6.
- Polman CH, Hartung HP. The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 200-9.
- The IFNB Multiple Sclerosis Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al, for The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, et al, for the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Ex-tended use of glatiramer ace-

- tate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
9. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37: 7-15.
  10. Fridkis-Hareli M, Teitelbaum D, Gurevich E, Pecht I, Brautbar C, Kwon OJ, et al. Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells-specificity and promiscuity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4872-6.
  11. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 1077-94.
  12. Molyneux PD, Filippi M, Barkhof F, Gasperini C, Youssry TA, Truyen L, et al. Correlation between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 332-9.
  13. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Barkhof F, Miller DH, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced MRI for relapse rate and changes in disability/impairment in multiple sclerosis: a metaanalysis. *Lancet* 1999. (In press).
  14. Koudriavtseva T, Thompson AJ, Fiorelli M, Gasperini C, Bastianello S, Bozzao A, et al. Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 285-7.
  15. Filippi M, Horsfield MA, Morissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635-41.
  16. European Study Group on Interferon b-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon b-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
  17. Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Piore RL, Brownscheidle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997; 41: 392-8.
  18. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, et al, for The Optic Neuritis Study Group. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-9.
  19. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 572-5.
  20. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.
  21. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43: 910-8.
  22. Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of multiple sclerosis after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997; 49: 1404-13.
  23. Tuohy VK, Yu M, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP. Diversity and plasticity of self recognition during the development of multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1682-90.
  24. Lucchinetti CF, Bruck W, Rodríguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 1996; 6: 259-74.
  25. Khan OA, Dhib-Jalbut SS. Serum interferon beta-1a (Avonex) levels following intramuscular injection in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51: 738-42.
  26. Khan OA, Xia Q, Bever CT Jr, Johnson KP, Panitch HS, Dhib-Jalbut SS. Interferon beta-1b serum levels in multiple sclerosis patients following subcutaneous administration. *Neurology* 1996; 46: 1639-43.
  27. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 186-92.
  28. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997; 42: 783-93.
  29. Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, Minicucci L, Horsfield MA, Colombo B, et al. Comparison of multiple sclerosis clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999; 52: 588-94.
  30. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayana S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 103-13.
  31. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85.
  32. Comi G, Barkhoff F, Durelli L, Edon G, Fernández O, Filippi M, et al. Early treatment of multiple sclerosis with Rebif (recombinant human interferon beta): design of the study. *Multiple Sclerosis* 1995; 1: S24-7.
  33. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281-300.
  34. Wienshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-28.
  35. Wienshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-56.

#### FUNDAMENTO RACIONAL PARA EL TRATAMIENTO PRECOZ DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

**Resumen.** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) de etiología desconocida. Su sello patológico distintivo es la presencia en el sistema nervioso de infiltrados inflamatorios que contienen pocos linfocitos T autoreactivos y una multitud de linfocitos patogénicos inespecíficos. Sobre la base de lo anterior, se han ensayado varios agentes inmunosupresores inespecíficos con sólo beneficios marginales en cuanto a la capacidad de modificar el curso natural de la enfermedad, asociado esto a frecuentes efectos adversos, a corto y largo plazo. Aún más, debido al perfil desfavorable de estos medicamentos, estos tratamientos han sido habitualmente limitados a pacientes con cursos progresivos o una acentuada actividad de la enfermedad. La aprobación reciente del IFN- $\beta$  y el copolímero 1, como terapias capaces de modificar el curso de la EM con recaídas y recuperaciones, así como en la forma secundariamente progresiva, más los datos clínicos e inmunopatológicos que sugieren que el tratamiento precoz de la EM con medicamentos inmunomoduladores con un perfil seguro podría ser ventajoso en comparación con los tratamientos en etapas más avanzadas, apoyan la relevancia 'putativa' de estos medicamentos en el tratamiento precoz de los pacientes con EM. Sin embargo, debemos esperar los resultados de estudios actualmente en curso para definir si tal enfoque de tratamiento temprano redundará en ventajas sustanciales en comparación con los tratamientos tardíos. [REV NEUROL 2000; 30: 1265-8] [<http://www.revneurolog.com/3012/i121265.pdf>]

**Palabras clave.** Copolímero 1. Esclerosis múltiple. IFN- $\beta$ . Medicamentos inmunomoduladores. Tratamiento precoz.

#### FUNDAMENTO RACIONAL PARA O TRATAMENTO PRECOCE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

**Resumo.** A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida. O seu sinal patológico distintivo é a presença no sistema nervoso de infiltrados inflamatórios que contêm poucos linfócitos T auto-reativos e uma multiplicidade de linfócitos patogénicos inespecíficos. Com base no acima exposto, foram ensaiados numerosos agentes imunossupressores não específicos apenas com benefícios marginais quanto à capacidade de modificar o curso normal da doença, associado isto a frequentes efeitos adversos, a curto e a longo prazo. Além disso, devido ao perfil desfavorável destes medicamentos, estes tratamentos têm sido habitualmente limitados a doentes com cursos progressivos ou com uma acentuada actividade da doença. A aprovação recente do IFN- $\beta$  e do copolímero 1, como terapêuticas capazes de modificar o curso da EM com surtos e remissões assim como na forma secundariamente progressiva, mais os dados clínicos e imunopatológicos que sugerem que o tratamento precoce da EM com medicamentos imunomoduladores com um perfil seguro pode ser vantajoso em comparação com os tratamentos em fases mais avançadas, apoiam a relevância 'putativa' destes medicamentos no tratamento precoce dos doentes com EM. Contudo, devemos esperar pelos resultados dos estudos actualmente em curso para definir se tal abordagem de tratamento tempestivo se traduz em vantagens substanciais em comparação com os tratamentos tardios. [REV NEUROL 2000; 30: 1265-8] [<http://www.revneurolog.com/3012/i121265.pdf>]

**Palavras chave.** Copolímero 1. Esclerose múltipla. IFN- $\beta$ . Medicamentos imunomoduladores. Tratamento precoce.