

## **Futilidad de la ortodoxia autoinmune en la investigación de la esclerosis múltiple**

"La encefalomiелitis alérgica experimental es un verdadero trastorno autoinmune. Se ha aceptado como un modelo animal de la esclerosis múltiple. Sin embargo, una falsa ortodoxia que alega que la Esclerosis Múltiple es una enfermedad autoinmune ha sido la base que ha llevado al desarrollo de los actuales tratamientos, los ensayos de fármacos y la investigación. El resultado de este credo, fuera de lugar, ha sido verdaderamente catastrófico".

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica de etología desconocida que afecta principalmente al sistema nervioso central humano. Mientras que su patología ha sido bien descrita, su patogenia es aún desconocida. Hay múltiples estudios epidemiológicos llevados a cabo en Europa, EE.UU. y Canadá que han puesto de relieve la dificultad que comporta su estudio debido a las múltiples y complejas combinaciones de factores genéticos, de variabilidad en el diagnóstico junto a sus frecuentes y largos periodos asintomáticos. Además, hay que tener en cuenta que no existe una prueba diagnóstica específica. Todo esto puede explicar la gran variabilidad de la metodología de los múltiples ensayos terapéuticos para la enfermedad [1, 2].

### **La EM, la encefalomiелitis diseminada aguda y la encefalomiелitis alérgica experimental**

El enigma de esta curiosa enfermedad puede ser demostrado por una mayor predisposición de aparición en familiares de primero, segundo y tercer grado, mientras que su etología poligénica es un enigma en su esclarecimiento. La enfermedad tiene cierto parecido a la clínica aguda de la encefalomiелitis diseminada (ADEM), un trastorno que puede producirse tanto de forma espontánea como después de una infección viral o de diferentes vacunas, incluida la rabia [3]. Debido a su parecida similitud se sugiere que la EM podría ser un trastorno inmunológico, una idea que obtuvo apoyos de los que aceptan como modelo animal para una supuesta EM la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE). La EAE es una enfermedad experimental en que el cerebro de esos animales son sensibles a ciertos productos, y como resultado desarrollan diferentes grados de parálisis.

Se ha probado de forma concluyente que la encefalomiелitis alérgica experimental es un verdadero modelo para la ADEM, pero no, por el momento, para la EM. Los análisis detallados revelan claras diferencias entre la histología de la EM, la ADEM y la EAE [4]. Mientras la ADEM y la EAE son trastornos comparables, la EM se demuestra que es una enfermedad diferente. Esto, además, pone de manifiesto que los grandes estudios epidemiológicos son insuficientes para mostrar un resultado de asociación entre la EM y los otros trastornos autoinmunes [5].

Estos datos significativos parecen ser ignorados por algunos investigadores, dispuestos a defender la teoría de que la EM es una enfermedad autoinmune mediada por mecanismos inmunopatológicos, a pesar de la abrumadora evidencia de lo contrario [6].

En los últimos 60 años, hay una amplia literatura haciendo hincapié en esas alteraciones inmunológicas de la EM, a pesar del fracaso en repetidos intentos de confirmar tales datos.

## **Ensayos clínicos en la EM**

La importancia de la aceptación de la EAE como supuesto modelo radica en el hecho que en la mayoría de los ensayos terapéuticos de la EM se basan en este supuesto. Todos y cada uno de los componentes del sistema inmune han sido ampliamente investigados en la EAE para apoyar la teoría de la autoinmunidad de la EM. Los linfocitos anormales y las funciones celulares inmunes que se encuentran en el cerebro de los modelos murinos con EAE, han sido aceptados como análogos de lo que ocurre en los seres humanos con esclerosis múltiple [7]. El dominio de la opinión autoinmune está demostrado por la abundancia de ensayos clínicos publicados basados en esa teoría – "de más de 50 artículos en 1965 se ha pasado a más de 300 el año 2000" [4]. De los 487 ensayos clínicos en EM publicado actualmente en la página web del NIH [101], 94 son estudios abiertos que prueban varias medicaciones. De estos 94, 30 son pruebas de fármacos para el alivio del dolor, espasticidad, recuperación de la memoria, depresión y fatiga. Los 64 restantes están probando fármacos inmunomoduladores basados en la hipótesis de que la EAE es el modelo idóneo para la EM y que la EM es un trastorno autoinmune [102.103].

### **Dificultades de diseño para la prueba**

La visión general de los ensayos terapéuticos es decepcionante, porque hay algunas anomalías obviadas de manera destacada. En algunos informes, los investigadores no están de acuerdo sobre la metodología, en otros ensayos el grupo de placebo era significativamente mejor que el grupo que tomaba el fármaco activo [8, 9]. Se pueden encontrar aún mayores anomalías en los datos del ensayo del IFN-b y glatiramero [9]. Los estudios de estos agentes demostraron "la incapacidad ir más allá de la línea de 33%, que planteó que todo el beneficio observado es sólo un efecto placebo, y que la significativa desviación del verdadero placebo puede ser el resultado del parcial desenmascaramiento en los pacientes debido a los efectos secundarios. Por otra parte, la reducción de tasa de recaídas no se relaciona necesariamente con una menor progresión de la discapacidad, y el uso estándar de la RM como medida secundaria en los resultados, es también objeto de polémica, tanto la carga de la enfermedad como la actividad de la enfermedad se relacionan de forma débil, si no nula, con la discapacidad" [9].

"Mientras que la encefalomiелitis aguda diseminada y la encefalomiелitis alérgica experimental son trastornos comparables, la esclerosis múltiple se muestra como una enfermedad diferente."

Por otra parte, en una reciente revisión de los posibles beneficios del interferón en la EMRR, el informe Cochrane, dirigió la atención a 208 artículos, de los cuales sólo siete reunieron todos los criterios de selección y fueron objeto de conclusiones. La discutible calidad de los ensayos, la metodología inadecuada, la elevadísima proporción, la incompleta descripción de elementos cambiantes y la falta de adhesión estricta a las intenciones originales de la prueba van en serio detrimento a las intenciones iniciales. Los autores señalan que estos ensayos deben ser considerados como a sencillo y no a doble ciego. Llamaron la atención también sobre el hecho de si los pacientes tratados con interferón, que habían sido retirados del estudio, eran los que habían empeorado, lo que daba como resultado que la importancia de los efectos informados se había perdido. La eficacia del interferón, tanto en las exacerbaciones como en la la progresión de la enfermedad, después de 1-2 años fue modesta [10].

## Los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores

Las pruebas son muy amplias y variadas, pero es importante darse cuenta de que cuando la multitud de resultados se analizan, se observa que ni un solo paciente se ha curado. Hay una elevada morbilidad, a menudo con estadísticas de mortalidad, y son necesarias estadísticas altamente sofisticadas para detectar algún beneficio clínico [11]. Hay peligros evidentes con uso de potentes drogas inmunosupresoras como las usadas en estos ensayos, entre los que ha destacado la aparición de extrañas y raras complicaciones, como son la leucoencefalopatía multifocal progresiva, el melanoma maligno y otros tumores [12,13]. Se ha destacado el melanoma maligno, ya que la biología de la división de los melanocitos es atípico y sugiere una anomalía del material derivado de la cresta neural. Debido a la baja incidencia, algunos autores consideran que la aparición de melanoma en la EM es una coincidencia. Sin embargo, la coexistencia de tres tumores, incluyendo el melanoma de origen de la cresta neural añade mayor base a nuestra hipótesis de que la EM es una cristopatía, y que la asociación con el melanoma en pacientes en tratamiento inmunosupresor puede ser real [14-16].

**"En los últimos 60 años, se ha acumulado gran cantidad de literatura alegando alteraciones inmunológicas en la esclerosis múltiple, a pesar del fracaso de los repetidos intentos para confirmar estos datos."**

A pesar de estos patentes efectos malignos, el número de los investigadores involucrados en ensayos similares próximos, actuales o en curso, no han disminuido [17,102,103]. En anteriores y actuales comentarios sobre estos estudios, los investigadores son "optimistas en que la coevolución de nuestra comprensión de la patogénesis de la EM y de los mecanismos de las diversas terapias, junto con el desarrollo de la más sofisticada resonancia magnética y marcadores de laboratorio, dará lugar a nuevas mejoras de diseño de los ensayos y, finalmente, tratamientos mejores" [17]. No les disuaden sus propios análisis con resultados decepcionantes de tales estudios terapéuticos. En efecto, "especialmente informativos son los ensayos con terapias que no sólo resultan ser ineficaces, sino que parece que incluso empeoran la EM. Señalan que "La búsqueda debe continuar... en busca de un agente terapéutico" [17]. Otros no comparten ese optimismo y su visión de tales interpretaciones [18] como un deseo de ciencia ficción [4].

## Los costes

El costo en miseria, morbilidad y mortalidad para los seres humanos de estos ensayos no se puede medir. Incluso hace 15 años, Gulcher *et al.* comentó: "se podría argumentar que a lo largo de estos años la hipótesis autoinmune ha sido perjudicial para un número considerable de pacientes" [19]. Teniendo en cuenta estos datos, como se ha presentado en este artículo, es muy difícil entender por qué esta teoría de la patogenia de la esclerosis múltiple ha monopolizado la investigación en esta enfermedad.

Una explicación parcial puede ser que el factor de la esperanza de vida en los pacientes con EM, acompañada del alto costo del tratamiento. Se calcula que en Europa se gasta cada año 12.500.000.000 € en medicamentos para enfermos de EM, y que se gasta anualmente en cada tratamiento 2.500.000.000 €. Esto para un estimado de 380.000 pacientes con EM en 28 países europeos [20]. La reciente decisión de suspender el

ensayo en el enorme BioMS y el estudio de Eli Lilly es una buena señal de que los investigadores ya no aceptan por más tiempo dedicar más esfuerzos basados en el modelo autoinmune [104]. Así pues el fallo del ensayo da el mensaje de que los estudios básicos basados en los especulativos mecanismos inmunológicos están demostrando una y otra vez ser poco gratificantes.

### **Un fructífero viaje por delante**

Saliendo del pesimismo, un viaje más fructífero y gratificante espera a los investigadores, sobre todo si se tienen en cuenta los recientes y alentadores resultados en el campo de los estudios gliales y de diagnóstico por imágenes para trazar la patología de la mielina *in vivo* [21, 22]. Hay algunas asociaciones que han sido poco tenidas en cuenta. Es decir, la asociación de glioma maligno [4] y de anomalías de células de Schwann (nervios periféricos) con la EM [23]. Sugieren que la EM tiene un origen en la cresta neural, y que una alteración en el desarrollo juega un gran papel en la patogénesis de la enfermedad. Es necesaria una relación más estrecha entre el laboratorio y la clínica, y tener puntos de vista alternativos sobre la patología principal y la asociación de esclerosis múltiple con enfermedades de las células de Schwann. La vasta y creciente literatura de factores tróficos y las anomalías moleculares de desarrollo que operan a nivel local y distal tiene beneficios potenciales. Es evidente que la investigación moderna debe alejarse de la teoría de la autoinmunidad y mirar a los interesantes avances de la investigación de células gliales y en la cresta de las patologías. En este sentido, hay investigaciones que están iniciando estudios a partir de la aplicación de factores neurotróficos en la EM en comparación con la cantidad de pruebas con fármacos inmunosupresores. El único ensayo de factores neurotróficos, llevado a cabo por Frank *et al.* mostró que, si bien de IGF-1 no fue eficaz, fue bien tolerado, y sugirió una propuesta de mecanismo de futuros ensayos con sustancias similares en la EM [24].

#### ***Divulgación de intereses y conflictos financieros***

*El autor no tiene afiliaciones relevantes de activos financieros con organización o entidad alguna que tenga un interés financiero o en conflicto financiero con el objeto o material discutido en el manuscrito. Esto incluye el empleo, consultorios, honorarios, propiedad de acciones u opciones, testimonios de expertos, becas o patentes recibidas o pendientes, o regalías. No fue utilizada asistencia alguna en la elaboración de este manuscrito.*

---

Artículo original: <http://www.expert-reviews.com/doi/pdf/10.1586/ern.10.69> suministrado por J. M. Lecina

Traducción: Rosa Capell