

Estudio fase II de tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple exacerbante-remitente con biomodulina T

Gámez Morales Lorenzo Antonio,¹ Lara Rodríguez Rosa F,²
Rodríguez Martín Román,³ González-Quevedo Monteagudo Alina,⁴
Fernández Carrera Rebeca,⁵ Marzoa Silva Natalia⁶

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple sigue siendo una entidad neurológica de etiología desconocida. En el presente trabajo mostramos los resultados obtenidos con el uso parenteral de la biomodulina T (extracto tímico cubano de origen bovino), con efectos inmunomodulador y antiinflamatorio. **Pacientes y métodos:** Se trataron dos grupos de pacientes con EM clínicamente definida, exacerbante-remitente, EDSS (1-5.5), el grupo 1 con biomodulina parenteral y el grupo 2 con corticoides oral y vitamina B-12 intramuscular, ambos durante tres años. En los grupos de estudio se evaluó el número de exacerbaciones dos años previos al inicio del tratamiento y al concluir el mismo, así como el grado de discapacidad según la escala de Kurtzke al inicio y al concluir el tratamiento. **Resultados:** En los grupos 1 y 2 se observó 68 y 48% de reducción de las exacerbaciones, respectivamente, una estabilidad en la EDSS en 88 y 68% de los pacientes y una disminución del índice IgG. **Conclusiones:** La BT tiene efectos beneficiosos similares a los esteroides y pudiera ser una posible terapia única o combinada de esta enfermedad.

Palabras clave: antiinflamatorio, biomodulina T, esclerosis múltiple, inmunomodulador.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 28-31

Phase II study for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with biomoduline T

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) continues being a neurological entity of unknown etiology. In the present work we show the results obtained with the use of parenteral and biomoduline T (BT), a Cuban bovine thymic extract, with immunomodulatory and anti-inflammatory effects. **Patients and methods:** Two groups of patients with clinically defined relapsing-remitting MS were treated with BT: group 1 with parenteral BT and group 2 with oral steroids and intramuscular Vitamin B12 for 3 years. In both groups the number of exacerbations 2 years before treatment and at conclusion of therapy was evaluated. **Results:** After 3 years of treatment, a 68 and 48% reduction of exacerbations were observed in groups 1 and 2, as well as stability of EDSS in 88 and 68% of patients, and a decrease of the IgG Index. **Conclusions:** BT had similar beneficial effects in MS patients treated with BT and steroids, and could be a possible therapy for MS, alone or combined with other drugs.

Key words: Anti inflammatory, biomoduline T, multiple sclerosis, immunomodulators.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(1): 28-31

1. Especialista de Primer Grado en Neurología.
2. Especialista de Primer Grado en Neurología. Hospital Universitario "Calixto García". C. Habana, Cuba.
3. Laboratorio de Biomoduladores. Turismo de Salud. Cubanacán, SA. C. Habana, Cuba.
4. Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica, Investigador Titular. Instituto de Neurología y Neurocirugía. C. Habana, Cuba.
5. Investigador Auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. C. Habana, Cuba.
6. Lic. en Bioquímica. Laboratorio de Productos Naturales y Homeopáticos. Instituto de Vacunas Finlay. C. Habana, Cuba.

Correspondencia:

Dr. Lorenzo Antonio Gámez Morales
Calle 36 No. 120 e/1ra. y 3ra.
Miramar, Playa.
C. de la Habana, CP 11300
Correo electrónico: lgomez0903@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) sigue siendo una entidad neurológica de etiología desconocida y aunque no podemos hablar de epidemias en esta enfermedad, hay una tendencia mundial al incremento de su incidencia. Esto pudiera tener relación con la agresividad del medio ambiente en que vivimos donde se ha señalado que el estrés y los agentes víreos juegan un papel en la etiopatogenia, aunque también hay que considerar que quizás existen más neurólogos interesados en el tema, con mejores medios diagnósticos.¹ Lo cierto es que sigue constituyendo la enfermedad neurológica no traumática que más invalida a jóvenes en el mundo. En este sentido debemos destacar que se deben tener en cuenta los aspectos bioéticos en el tratamiento de la EM² y no dedicarnos exclusivamente a aquellas terapias inmunorreguladoras específicas.

Somos del criterio que acorde a los conocimientos actuales acerca de la posible etiopatogenia, las terapias inmunosupresoras-inmunomoduladoras pudieran ser de utilidad, tratando de utilizar aquellos medicamentos que produzcan menos reacciones adversas a los pacientes y tengan menor actividad antigenica. Han existido avances desde la década de los 90 en el manejo de las formas de evolución exacerbante-remitente (ER) y progresiva secundaria (PS), con la aplicación del interferón beta y el copolímero-1.^{3,4} Sin embargo, en las formas progresivas el manejo terapéutico sigue siendo ineficaz.

Podemos plantear que el hecho de existir cuatro formas clínicas de evolución e inclusive variantes dentro de la forma E-R apoya la idea de que el código genético pudiera tener un papel importante en el curso de la enfermedad, por lo que al conocerse más este aspecto dentro de la etiopatogenia, conllevaría a que en el futuro la terapia génica sea definitiva en el tratamiento de la EM.

En el presente trabajo exponemos los resultados que hemos obtenido con un producto cubano llamado biomodulina-T (BT) que comenzó a fabricarse en 1989 y obtuvo su registro sanitario en el país en 1994 por su efecto inmunomodulador.⁵ Este medicamento de composición polipeptídica es una fracción obtenida del timo bovino. Se conoce el efecto de los derivados del timo en la diferenciación y regulación de las subpoblaciones linfocitarias,^{6,7} efectos comprobados en estudios preclínicos y clínicos con este producto,^{8,9} así como no se encontraron alteraciones en los estudios hematológicos, bioquímicos y toxicológicos realizados.

En 1995 en el Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana se demostró el efecto antiinflamatorio de la BT, al determinarse que inhibe la liberación del ácido araquidónico por los

macrófagos activados y por ende no se liberan las citoquinas inflamatorias.¹⁰

Teniendo en cuenta los dos efectos anteriormente señalados, se realizó un ensayo clínico utilizando altas dosis de BT en la exacerbación de la enfermedad, donde se demostró la eficacia de este medicamento.¹¹

Son conocidos los reportes sobre la actividad antigenica del interferón beta, pudiéndose producir anticuerpos neutralizantes de su efecto.¹² Por otra parte, con la utilización del copolímero-1 pueden aparecer lesiones cutáneas en el sitio de inyección.⁴ No pretendemos criticar estos medicamentos que revolucionaron en algo el tratamiento de la enfermedad, pero no cabe duda que son terapias muy costosas y que el hallazgo de productos que sean efectivos con menos efectos secundarios y menor costo es una meta que se impone alcanzar.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes con EM incluidos en el estudio fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios de Miller.¹³ Se distribuyeron en dos grupos teniendo en cuenta el tratamiento recibido, las formas clínicas y el grado de discapacidad (EDSS).¹⁴ Grupo 1: 17 pacientes con EM clínicamente definida, forma E-R y EDDS entre 1.5-5 que recibieron durante tres años biomodulina T: 60 mg IV semanales durante el primer año y 9 mg IM semanal por los dos años restantes.

Grupo 2: 19 pacientes con EM clínicamente definida y forma E-R, EDDS 1.5-5 que recibieron tratamiento durante tres años con prednisona (20 mg oral en días alternos) y vitamina B12 (1,000 mcg IM dos veces por semana).

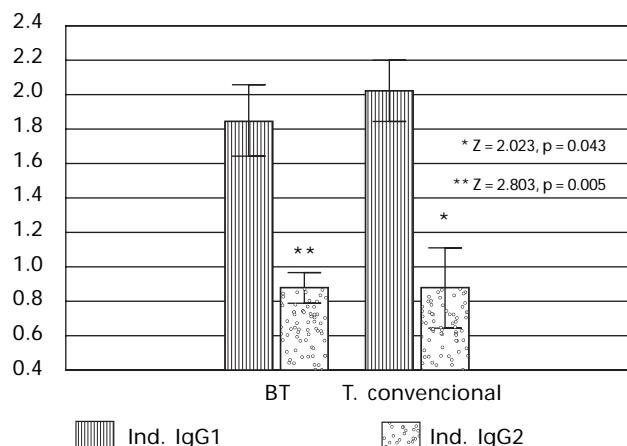
A los dos grupos se les realizó un examen neurológico, con el que se evaluó la EDDS y se realizó un análisis de las exacerbaciones presentadas por los pacientes dos años antes del inicio del tratamiento y al concluir los mismos, al igual que el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) al inicio del tratamiento y al año de éste, con el objetivo de determinar el índice IgG para evaluar la síntesis intratecal de IgG, mediante la siguiente fórmula:¹⁵

$$\text{Índice IgG} = \text{IgG LCR} / \text{IgG suero} / \text{albúmina LCR} / \text{albúmina suero}$$

Se consideró que existía síntesis intratecal de IgG cuando el índice IgG > 0.7.

Se registraron además las reacciones secundarias y adversas.

La BT tiene dos formas de presentación para inyecciones parenterales: para la vía IV, bulbos de 10 CC y para la vía IM bulbos de 3 cc (en ambas formulaciones 1cc = 1 mg). Éstas deben conservarse en refrigeración a 8 °C y al aplicarse deben tener temperatura ambiente.



BT: Biomodulina T parenteral
T. convencional: Terapia convencional (Prednisona + Vit B₁₂)
Ind. IgG1: Índice IgG antes de la terapia
Ind. IgG2: Índice IgG después de la terapia

Figura 1. Índice IgG antes y después de la terapia convencional y con biomodulina T parenteral.

Para la elaboración de la base de datos y las pruebas estadísticas se empleó el paquete estadístico STATISTICA 6.1 para Windows. Para comparar el Índice IgG antes y después del tratamiento se utilizó la prueba de comparación de proporciones. Para comparar el Índice IgG antes y después del tratamiento se utilizó la prueba pareada de Wilcoxon. Se trabajó con un nivel de significación de $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el grupo tratado con BT (grupo 1) se observó 68% de reducción de las exacerbaciones a los tres años de tratamiento y 48% en el grupo tratado con prednisona (grupo 2), aunque al aplicar la prueba de comparación de proporciones no se observaron diferencias significativas. Tampoco se detectaron diferencias significativas al comparar la estabilidad en la EDSS (88% en el grupo 1 y 68% en el 2).

La valoración del Índice IgG mostró disminución del mismo en 10/17 pacientes del grupo 1 (58.8%) y en 5/19 pacientes del grupo 2 (26.3%). La comparación de proporciones arrojó una diferencia muy cercana a la significación ($p = 0.053$) entre ambos grupos de pacientes, lo cual indica que el tratamiento con BT pudiera llegar a considerarse más beneficioso que el convencional con respecto a la mejoría del Índice IgG. Al realizar la prueba pareada de Wilcoxon para comparar el Índice IgG antes y después del tratamiento en los pacientes que tuvieron mejoría del mismo (Figura 1), se obtuvo una diferencia significativa en ambos grupos ($Z = 2.803$, $p = 0.005$ para el grupo 1 y $Z = 2.023$, $p = 0.043$ para el grupo 2).

No se reportaron reacciones adversas en ninguno de los pacientes tratados, sólo dolor en el sitio de inyección, rubor facial y fiebre en dos pacientes que fueron controladas con dipirona (1 g IM).

Los resultados de este estudio piloto indican que el tratamiento durante tres años con BT de los pacientes con la forma ER produce una respuesta similar a la producida por la prednisona, lo cual constituye una ventaja dados los conocidos efectos adversos de los corticoides.

En la década de los 80 se planteaba que las terapias que lograran la reducción del índice IgG podrían mejorar el curso de la EM,¹⁶ lo cual se logró en el presente trabajo.

Basándonos en estos hallazgos consideramos que existen elementos que apoyan la realización de un ensayo clínico fase III con la forma inyectable de la BT en la EM E-R.

Aunque no existe un estudio epidemiológico nacional que brinde una información real de la prevalencia de la EM en Cuba, sí existen estudios locales que infieren una baja prevalencia,¹⁷ cuestión que podría ser una dificultad para la realización del ensayo fase III. Coincidimos en que los ensayos clínicos en la enfermedad deben realizarse sin la utilización de placebo por la complejidad de la evolución natural de la EM¹⁸ y que deben realizarse estudios de menor duración con imágenes de RMN trimestrales.¹⁹

En conclusión, debemos señalar que la BT por sus efectos inmunomodulador y antiinflamatorio pudiera ser una terapia a tener en cuenta, dadas las escasas posibilidades terapéuticas existentes.

Aprovechamos para plantear los siguientes criterios de cómo debe ser el tratamiento de la EM:

1. Debe individualizarse cada paciente al definir una variante terapéutica.
2. La aplicación de las terapias inmunomoduladoras suelen ser útiles para las formas ER de evolución, pero hay casos que se les debe agregar bajas dosis de corticoides oral.
3. La terapia combinada inmunosupresora-inmunomoduladora utilizando la primera al inicio en altas dosis y por ciclos, seguida de la terapia inmunomoduladora debe mejorar el curso de las formas progresiva primaria y exacerbante-progresiva.
4. La profundización en el estudio genético puede conllevar a que la terapia génica sea la definitiva.

REFERENCIAS

1. Rovira Cañellas A, Alonso Farré J, Río Izquierdo J. Resonancia magnética en el seguimiento clínico y terapéutico de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 980-5.

2. Bender J, Hernández E, Barnes J, León M, Concepción B. *Concepción bioética, restauración neurológica y esclerosis múltiple*. Rev Mexicana de Neurociencia 2002; (1): 25-32.
3. Arnason BGW. *Interferon beta in MS*. Neurology 1993; 43: 641-3.
4. Johnson KP, Bross RR, Cohen JA, Ford CC Goldstein, Lisak RP, et al. *Copolymer 1 reduce relapse rate and improves disability in R.R. MS, results of phase III multicenter double blind placebo controlled trial*. Neurology 1995; 45: 1268-76.
5. Documentación para el registro del medicamento biomodulina T inyección IM, IV No registro 0722 Dic. 1994, CECMED, Cuba.
6. Trainin N, Pecht M, Handzel ZT. *Thymic hormones inducers and regulators of T cell system*. Elsevier Biomedical Press 1983; 14: 36-41.
7. Handzel ZT, Burstein Y, Bucher V, Precht M, Trainin N. *Inmunomodulation of T cell deficiency in humans by thymic hum oral factor from crude extract of synthetic hum oral factor gamma 2*. J Biological Response Modifiers 1990; 9: 269- 78.
8. Sigarroa Medina F, Vallejo Patton V. *Relación entre las propiedades inmunomoduladoras de la biomodulina T*. Tesis de Diploma. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana, 1995.
9. Gamez L, González Quevedo A, Alfaro I, Rodríguez R. *Estudio clínico terapéutico en pacientes con EM de forma E-R tratados con biomodulina T*. Memorias del II Congreso Internacional de Turismo de Salud May/1996. Publicación por soporte magnético. Academia de Ciencias de Cuba.
10. León Cofiño L. *Estudio de la acción antiinflamatoria de la biomodulina T*. Tesis de Diploma. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, 1995.
11. Lara Rodríguez RF, Gamez Morales L, Rodríguez R, Paz Sendín L, Vargas A, Viada González C, et al. *Multicenter clinical trial: Treatment of the exacerbation of multiple sclerosis with biomodulina T (1998-2003), clinical efficacy*. Arquivos de Neuro-psiquiatria. Jornal Oficial da Academia Brasileira de Neurologia 2004; 62(Suppl. 1): 36.
12. Prieto JM, Lema M. *Interferón beta en la esclerosis múltiple*. Rev Neurol 2003; 36: 980-90.
13. Miller DH. *The role of MRI in diagnosis and treatment of MS*. MS Management 1995; 2-1: 36-42.
14. Kurtzke JF. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology 1983; 33: 1444-52.
15. Tibling G, Link H, Ohman S. *Principles of albumin IgG analysis*. Neurological disorders. I. Establishment of reference. Scand J Clin Lab Invest 1977; 37: 385-90.
16. Tourtellotte WW, Syndulko K, Baumhefner RW, Shapshak P, Osborne MA. *Comprehensive protocol for clinical trial in MS which favoured azathioprine and corticosteroid as type of treatment for chronic progressive phase*. Neurology 1988; 38(Suppl.): 83-5.
17. Martínez Sobrepera, Cabrera Gómez JA, Tuero Iglesias A. *Factores exógenos en la etiología de la esclerosis múltiple en Cuba. Estudio de casos y controles*. Rev Neurol 2001; 33(10): 928-30.
18. Kremenschutzky M. *La historia natural de la Esclerosis Múltiple*. Rev Neurol 2000; 30: 967-72.
19. Ramo Tello C, León -Colombo T. *¿Qué tratamiento debemos emplear actualmente en la esclerosis múltiple?* Rev Neurol 2000; 30: 993-5.

