

11227 25  
2Ej



**IMSS**

**INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO  
MEDICO LA RAZA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**INTERFERON ALFA-2b RECOMBINANTE EN EL TRATA-  
MIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE.  
REPORTE DE CASOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A**

**ARMANDO DAVILA BECERRIL**

**DIRECTORES: DR. RAUL LOPEZ LEDESMA  
DR. ALBERTO FRATI MUNARI  
DR. ARTURO ROBLES PARAMO**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS CON  
MEXICO, D. F. FALLA DE ORIGEN 1994**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A handwritten signature in dark ink, appearing to be "R. López Ledesma".

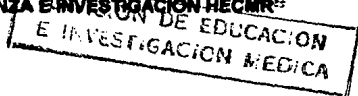
**DR. RAUL LÓPEZ LEDESMA**  
**TUTOR DE TESIS**  
**SUBJEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**HECMR**

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "A. Frati Munari".

**DR. ALBERTO FRATI MUNARI**  
**PROFR. TITULAR DEL CURSO DE**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE MEDICINA**  
**HECMR**



**DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HECMR**



**SERVICIOS PARTICIPANTES**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA**

**DEDICO ESTE TRABAJO A...**

**A DIOS:**

Por haberme dado el don de la vida.

**A MIS PADRES:**

Roberto Davila Campos y Georgina Beceril Méndez que son el motivo de mi superación.

**A MIS HERMANOS:**

Roberto, Jesús, Leticia, Beatriz por su invaluable apoyo y confianza en mí.

**A MIS SOBRINOS:**

Victoria y José Eduardo por toda su ternura y alegría.

**A MIS TIOS:**

David Beceril, Gonzala Pérez, Othon B. y Daniel B....y

**A MIS PRIMOS:**

David, Arturo y Carlos por su apoyo incondicional durante mi formación.

**A ESTHER:**

Alguien tan fundamental en mi vida, por su confianza, apoyo en todo momento y espera incansable.

**INTERFERÓN ALFA-2b RECOMBINANTE EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

**REPORTE DE CASOS.**

## **INDICE**

	<b>Página.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>CASO NO. 1</b>	<b>5</b>
<b>CASO NO 2</b>	<b>6</b>
<b>CASO NO. 3</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>10</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>13</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	<b>1</b>



## INTRODUCCIÓN

Los padecimientos desmielinizantes del Sistema Nervioso central comprende un grupo de trastornos neurológicos que son importantes debido a su frecuencia y a los grados de incapacidad que producen. Las enfermedades desmielinizantes tienen en común la destrucción focal de las vainas de mielina en el SNC acompañada de una respuesta inflamatoria. También se produce un cierto grado de lesión axonal aunque en todos los casos predomina la lesión de desmielinización. La más frecuente de las enfermedades desmielinizantes es la Esclerosis Múltiple, padecimiento cuya etiología aún es desconocida aunque en la actualidad se piensa que en su patogenia esta probablemente implicada la autoinmunidad, quizá inducida por una infección viral. La esclerosis múltiple presenta una gran variabilidad en cuanto a su forma de presentación. el cuadro clínico esta determinado por la localización de los focos de desmielinización en el SNC los trastornos clásicos son alteración de la visión, nistagmo, disartria, disminución de la percepción de la vibración y del sentido de posición, ataxia, y temblor de intención, debilidad o parálisis de uno o varios miembros, espasticidad y alteraciones vesicales (2).

En cuanto al tratamiento de este padecimiento no existe ningún tratamiento eficaz sin embargo el objetivo terapéutico consiste en mejorar los episodios agudos, evitar las recidivas o la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas (2)

## ANTECEDENTES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que se presenta en adultos y que patológicamente se caracteriza por múltiples áreas de inflamación y desmielinización del sistema nervioso central, clínicamente caracterizado por episodios recurrentes de disfunción neurológica lo cual puede ser progresivo hasta la incapacidad física del paciente (1,2).

La causa de la EM hasta el momento es desconocido. Estudios epidemiológicos sugieren participación de un agente transmisible pero tal agente no ha podido ser demostrado en pacientes con EM y reproducido en modelos experimentales (3).

En 1981 un estudio preliminar reportó por primera vez la utilización de Interferón beta administrado por vía Intratecal, observándose disminución de los episodios de disfunción neurológica en un grupo de 20 pacientes sugiriendo que la EM puede ser causada por un agente viral del SNC ya que para entonces solo se atribuía efectos antivirales al Interferón (4).

Recientes estudios inmunológicos han provisto evidencia de que en la EM existen anomalías en la inmunorregulación sugiriendo que puede ser mediada por procesos autoinmunes, así mismo se ha atribuido ciertas propiedades inmunorreguladoras de los interferones en múltiples inmunoensayos (1,5).

En base a lo anterior el interferón alfa y beta han sido utilizados en diversos estudios multicéntricos como tratamiento de la EM y en los cuales se ha demostrado su eficacia al reducir las recaídas de EM reportándose también pocos efectos adversos (1).

Sin embargo otros estudios multicéntricos también como el ensayo Australiano de factor de transferencia e Interferón como terapéutica en EM no evidenció alguna respuesta satisfactoria en los pacientes tratados (6).

Por otra parte también se ha evaluado la eficacia del interferón gamma en el manejo de la EM encontrándose aumento en las recaídas en los pacientes tratados con este tipo de interferón concluyendo algunos autores un papel atribuible al interferón gamma en la patogenia de la EM (7,8).

Otros estudios han investigado la participación de los Interferones en la patogénesis de la EM detectándose niveles bajos de Interferón alfa y beta y niveles elevados de interferón gamma en pacientes con EM activa (5).

El mecanismo de acción del interferón alfa y beta en el tratamiento de la EM aun es desconocido. Entre las propiedades de actividad inmunoreguladora del interferón alfa y beta son su habilidad para inhibir la síntesis de interferón gamma (9), así como inhibir las moléculas clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (1).

Las moléculas clase II son normalmente restringidas a monocitos macrófagos, linfocitos B, linfocitos T activados y células dendríticas, por otra parte, se ha encontrado con técnicas inmunohistoquímicas que existe poca o nula expresión de moléculas clase II en cerebros normales. El interferón gamma activa macrófagos los cuales pueden actuar como efectores celulares en la desmielinización y favorecer la síntesis de proteasas, que pueden degradar las proteínas de mielina (1, 10).

Un mecanismo adicional probable del Interferón es que propicia importante elevación de los esteroides adrenales relacionado al sitio de inyección y respuesta inflamatoria así como también disminuir la actividad del Factor de Necrosis Tumoral el cual se ha detectado elevado en líquido

cefalorraquídeo en pacientes con EM citoquina a la cual se le ha atribuido efecto tóxico sobre oligodendrocitos causando desmielinización (9,11).

Los esteroides hasta la actualidad han sido el tratamiento clásico de la EM, sin embargo, estudios multicéntricos han planteado dudas sobre su beneficio en el tratamiento de esta entidad hasta la fecha no existe ningún estudio reportado en la literatura que compare la efectividad de ambas terapéuticas. Varios estudios proveen respuestas a preguntas a cerca del papel de los Interferones en el tratamiento de la EM o bien el lugar del interferón recombinante como un efectivo agente terapéutico contra esta enfermedad desmielinizante del SNC (12).

El presente trabajo de investigación pretende evaluar la respuesta clínica de pacientes con EM tratados con Interferón y utilizarlo como una alternativa terapéutica y lograr disminuir los brotes agudos así como la incapacidad física con que cursan estos pacientes, ya que esta entidad epidemiológicamente no es tan rara como pudiese pensarse.

## CASO NO. 1.

Se trata de paciente masculino de 58 años de edad el cual cuenta con los siguientes datos de interés: Nefrectomía derecha por probable adenocarcinoma hipertenso de 20 años de evolución, controlado con beta bloqueadores, portador de hiperuricemia en tratamiento.

Su padecimiento lo inicia en Febrero de 1992 caracterizado por parestesias de hemicuerpo derecho con marcha atáxica notando leve disminución de la fuerza muscular sin trastornos en la sensibilidad ni de esfínteres. La exploración neurológica con funciones mentales conservadas, nervios craneales con paresia de VII de lado derecho, funciones cerebelosas normales, sistema motor con tono y fuerza muscular 4/5 en MTD y 3/5 en MPD, sensibilidad conservada con reflejos miotáticos exaltados en miembros inferiores y Babinski en MPD.

Laboratorio: con discreto aumento de IgG en LCR y panel viral en el mismo negativo. El citoquímico del LCR normal. Estudios de gabinete con TAC de cráneo reportada como normal. Resonancia magnética de cráneo con múltiples lesiones hiperintensas en ganglios basales, cápsula interna y centros semiovoides con atrofia cortico-subcortical y atrofia del cuerpo calloso, datos en relación a esclerosis múltiple. Potenciales evocados auditivos y visuales normales.

## CASO NO. 2.

Masculino de 30 años sin antecedentes de interés que comentar. Inicia su padecimiento en mayo de 1992 de aparición súbita caracterizado por disminución de la agudeza visual de ojo derecho días después nota dificultad para la marcha con disestesias del MPD así como lateropulsión hacia la derecha agregándose posteriormente disestesias en MTI, los trastornos de sensibilidad se caracterizaron por ser intermitentes. Exploración neurológica con funciones mentales normales, nervios craneales con afección de II por disminución de agudeza visual y con datos de atrofia de papila, colorimetría sin alteraciones. Funciones cerebelosas normales con dismetría derecha ante la maniobra de dedo nariz, con sacadas hipométricas hacia la derecha y hay rastreo sacádico, la marcha con lateropulsiones hacia la derecha. El sistema motor con tono trófilismo y fuerza conservado en las cuatro extremidades, los reflejos miotáticos son normales y la sensibilidad en todas sus modalidades conservada. Sin reflejos patológicos.

Exámenes de laboratorio: citoquímico e inmunoglobulinas en LCR normales, panel viral en el mismo negativo. TAC de cráneo evidenció datos radiológicos de atrofia cerebelosa. La resonancia magnética mostró imágenes hiperintensas periventriculares, frontales, cerebelosas de lado derecho y otras difusas concluyentes de esclerosis múltiple, potenciales evocados auditivos normales y visuales con alteración en la conducción central bilateral de predominio izquierdo.

### **CASO NO. 3.**

Femenino de 24 años de edad sin antecedentes de importancia inicia su padecimiento actual el cual lo inicia en junio de 1990 caracterizado por déficit motor de MPI agregándose posteriormente temblor de pierna derecha de comportamiento intermitente después con temblor de mano izquierda con incoordinación para movimientos finos. En mayo de 1991 curso con cuadro de neuritis óptica de ojo izquierdo y recientemente se agregaron trastornos de esfínteres caracterizado por constipación e incontinencia vesical. La exploración neurológica con funciones mentales normales nervios craneales con datos de atrofia de papila en ojo izquierdo y presenta nistagmo multidireccional vertical y horizontal, sistema motor con tono y fuerza muscular 4/5 en MTI y en ambos miembros pélvicos 3/5. Sensibilidad con nivel sensitivo en T6 reflejos miotáticos exaltados funciones cerebelosas con temblor de intensión y reflejos patológicos con Thrumer y Hoffman bilateral, clonus patelar y Babinski bilateral.

Exámenes de laboratorio: Inmunológicos, citoquímico en LCR normales panel viral en LCR negativo, TAC de cráneo reportada como normal mielografía normal, resonancia magnética con lesiones hiperintensas puntiformes en sustancia blanca de ambos hemisferios algunas de distribución perpendimaria asociadas a señales similares en tallo cerebral principalmente a nivel de la unión bulbo-protuberencial también se obtuvieron señales hiperintensas en región cervical y torácica datos en relación a esclerosis múltiple. Potenciales evocados visuales y auditivos normales.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer) los cuales fueron ampliamente estudiados por el servicio de Medicina Interna HECMR. Se les realizó exámenes básicos de laboratorio (BH, QS, PFH, EGO). Niveles de inmunoglobulinas y panel viral en LCR, inmunológicos en suero no siendo posible la realización de bandas oligoclonales en LCR, dentro de los estudios de gabinete se les realizó tomografía y resonancia magnética nuclear de cráneo siendo esta última la más específica para confirmar el diagnóstico, también se les realizaron potenciales sensoriales evocados auditivos y visuales.

Por exploración física neurológica y la evolución de su padecimiento los tres pacientes fueron considerados como portadores de esclerosis múltiple clínicamente definida. Los pacientes habían recibido previamente tratamiento con esteroides a dosis bajas sin embargo al ingresarse al estudio tenían por lo menos más de dos meses sin tratamiento alguno. Recibieron Interferón alfa-2b-recombinante a dosis de 5 millones UI por vía subcutánea cada tercer día durante seis meses. Los pacientes fueron adiestrados para la aplicación subsecuente por ellos mismos.

Su seguimiento fué a través de consultas subsecuentes cada mes vigilándose estrechamente a través de exámenes de laboratorio que no existiese datos de toxicidad como depresión de la médula ósea y alteración en la PFH. Durante las consultas se evaluaron por clínica funciones piramidales, cerebelosas, sensoriales, visuales y mentales, vesicales e intestinales. La adherencia al tratamiento en cierta forma fue valorada dotándoseles mensualmente del interferón.



Los efectos colaterales mas comúnmente referidos por los pacientes fueron la febrícula posterior al medicamento lo cual fue yugulado con la aplicación eventual de antipiréticos. Otras molestias referidas fueron escalofríos, cefalea, mioaltralgias pero ninguna de las reacciones secundarias fue significativa como para suspender el tratamiento. Al término de la aplicación del medicamento se continua su seguimiento hasta la fecha.

En cuanto a la efectividad y respuesta clínica de los pacientes observamos que al menos durante 12 meses 2 pacientes se mantuvieron sin datos de brote agudo de su padecimiento de fondo y un sujeto masculino curso con un evento de disminución de la fuerza y sensibilidad de miembros pélvicos aproximadamente durante 45 días recuperándose íntegramente. Los sujetos de estudio tenían historia previa de brotes intermitentes antes de ingresar al estudio.

## DISCUSION

Nosotros reportamos 3 casos de pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida que recibieron interferón alfa-2b-recombinante durante 6 meses sin algún otro medicamento. Farmacológicamente el Interferón es una sustancia inyectable estéril altamente purificada producido por la recombinación del DNA. Se obtiene a partir de una fermentación bacteriana de una clona de *Escherichia coli*, que posee un plásmido que genéticamente manipulado e hibridado con un gen de Interferón alfa-2 de leucocitos humanos.

El Interferón alfa-2b es una proteína hidrosoluble con un peso molecular aproximadamente de 19300 Daltons. El Interferón alfa-2b se expresa en términos de Unidades Internacionales que son determinadas comparando la actividad del interferón alfa-2b con la actividad de la preparación del estandar de referencia internacional del interferón leucocitario humano, establecido por la OMS (13).

El papel del interferón en la EM ha sido ampliamente estudiado, en la actualidad casi todos los estudios se centran en la utilidad del interferón beta recurso con el que no se cuenta en nuestro hospital. Sin embargo existen también reportes previos con interferón alfa en el manejo de esta entidad con resultados alentadores (1). El mecanismo de acción propuesto es su actividad inmunoreguladora para deprimir la síntesis de interferón gamma e inhibir moléculas clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad involucradas ambas en la patogenia de la EM. Otro mecanismo probable es que disminuye la actividad del factor de necrosis tumoral, citoquina con propiedades tóxicas sobre oligodendrocitos causando desmielinización. Recientemente se ha reportado

una elevación importante de esteroides adrenales relacionado al sitio de inyección del interferón (9,11)

En cuanto a su farmacocinetica los interferones no se absorben por vía oral. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de 4 a 8 horas después de la inyección intramuscular o subcutánea. Este agente se inactiva con rapidez en los líquidos corporales y en varios tejidos; la proteína desaparece del plasma con un tiempo medio inicial de cerca de 40 minutos y tiene una vida media terminal de cerca de 5 horas. Su excreción es mínima por vía renal.

Las manifestaciones adversas incluyen un estado semejante a la influenza, posterior a la administración puede haber hipertermia, escalofríos, cefalea mialgias, síntomas gastrointestinales. Las reacciones disminuyen con el manejo de antipiréticos. También se ha reportado supresión de la médula ósea con granulocitopenia y trombocitopenia. Puede existir neurotoxicidad caracterizado por somnolencia y llegar a convulsiones. Los interferón reducen el metabolismo de otros fármacos por el sistema del citocromo P 450 (13).

Nuestros pacientes tratados con interferón ninguno amerito suspensión del medicamento por efectos colaterales tanto clínicos como por laboratorio. Durante el tratamiento de seis meses nosotros observamos una muy baja incidencia de brotes agudos de esclerosis múltiple o hallazgos clínicos que estuviesen en relación a progresión del padecimiento. Aun después de suspenderse la administración del interferón no detectamos en ellos nuevos brotes. Con lo anterior nosotros concordamos con trabajos previos sobre la utilidad del interferón en el manejo de la EM. Sabemos que nuestros sujetos de estudio son una muestra no significativa sin embargo lo podemos considerar

como un reporte preliminar para trabajos posteriores. En conclusión nosotros no podemos considerar definitivamente al interferón alfa-2b recombinante como una droga en el tratamiento de todo paciente con esclerosis múltiple ya que tal vez la selección de los pacientes que puedan responder favorablemente parece ser aun una duda por despejar. En cuanto a la dosis no existe un estándar ideal en las Unidades a emplear en este tipo de pacientes ya que existen reportes donde se utilizaron desde 5 millones hasta 15 millones. Sin embargo nosotros apreciamos en nuestros pacientes una clara modificación en la historia natural de su padecimiento con la aplicación de tan solo 5 millones.

Consideramos sería interesante realizar un estudio que evalúe la eficacia y respuesta clínica del interferón comparado con esteroides, dado que estos son mas comúnmente aceptados en el manejo de la esclerosis múltiple.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Panitch, HS. Interferon in Multiple Sclerosis. A review of the evidence. *Drugs* 44(6):946-962, 1992.
2. Poser, CM, Paty, DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 13:227-231, 1983.
3. Dhib-Jalbut, S, McFarlin, DE. Immunology of multiple sclerosis. *Annals of Allergy* 64:433-444, 1989.
4. Jacobs, L, O'Malley, J, Freeman A, Ekes, R. Intrathecal interferon reduce exacerbations of Multiple Sclerosis. *Science* 214:1026-1028, 1981.
5. Traugott, U, Lebon, P. Multiple sclerosis: involvement of interferons in lesion pathogenesis. *Ann Neurol* 24:243-251, 1988.
6. AUSTIMS Research group. Interferon- $\alpha$  and transfer factor in the treatment of multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52:566-574, 1989.
7. Panitch, HS, Hirsch, RL, Schindler, J, Johnson, KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: Exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 37:1097-1102, 1987.

8. Panitch, HS, Hirsch, RI, Haley, AS, Johnson, KP Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1:893 - 895,1987.

9. Norinha, A, Toscas, A, Jensen, MA. IFN-beta down-regulates IFN-gamma production by activated T cells in multiple sclerosis. *Neurology* 41(suppl1): 219,1991.

10. Bever, CT, Panitch, HS, Levy, HB. Gamma-interferon induction in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 49:1124-1127,1991.

11. Reder, AT, Lowy, MT. Interferon-beta treatment does not elevate cortisol in multiple sclerosis. *J Interferon Res* 12:195-198,1992.

12. The IFNB Multiple Sclerosis 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* 43:655-661,1993.

13. Pestka, S; Langer, J.A; Zoon Interferons and their actions. *Annu. Rev. Biochem* 56:727-737,1987.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>BH</b> .....	<b>BIOMETRIA HEMÁTICA</b>
<b>EGO</b> .....	<b>EXAMEN GENERAL DE ORINA</b>
<b>EM</b> .....	<b>ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b>
<b>IFN</b> .....	<b>INTERFERÓN</b>
<b>LCR</b> .....	<b>LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO</b>
<b>MPD</b> .....	<b>MIEMBRO PÉLVICO DERECHO</b>
<b>MPI</b> .....	<b>MIEMBRO PÉLVICO IZQUIERDO</b>
<b>MTI</b> .....	<b>MIEMBRO TORÁCICO IZQUIERDO</b>
<b>PFH</b> .....	<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA</b>
<b>QS</b> .....	<b>QUÍMICA SANGUÍNEA</b>
<b>TAC</b> .....	<b>TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA</b>