

11233

10  
2ej



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
Instituto Nacional de Neurología Y Neurocirugía

DEHIDROEMETINA EN EL MANEJO DE  
ESCLEROSIS MULTIPLE.

## T E S I S

Que para obtener el título de  
NEUROLOGO  
presenta

DR. JOSE NEMESIO PORTILLO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



México, D. F.

1990



## **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.

## INDICE.

INTRODUCCION.	1
HSITORIA.	2
EPIDEMIOLOGIA.	3
INMUNOLOGIA	4
PATOLOGIA.	6
CUADRO CLINICO.	7
DIAGNOSTICO.	10
ETIOLOGIA.	17
TRATAMIENTO.	20
EMETINA - DEHIDROEMETINA.	29
METODOLOGIA Y RESULTADOS.	33
DISCUSION.	59
COCLUSIONES.	62
RECOMENDACIONES.	63
REFERENCIAS.	64

## INTRODUCCION.

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad desmielinizante primaria de el Sistema Nervioso Central (SNC), caracterizada por la formación de placas a diferente nivel del SNC y remisiones-exacerbaciones del cuadro clínico, aunque puede permanecer sin cambios desde el inicio o progresar, dando la forma crónica progresiva de la enfermedad, es de distribución mundial asociada a Latitudes entre 30° a 60° latitud norte. El rango de edad más frecuente es de 10 a 50 años. La etiología aún permanece no conocida, aunque hay evidencia que podría tratarse de un problema viral, incluso se menciona la posibilidad de un Retrovirus relacionado a HTLV-1.

El diagnóstico es básicamente clínico, en ocasiones se apoya en estudios especiales tales como bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS), Potenciales Evocados Visuales (PEV), Potenciales Evocados de Tallo (PET), Tomografía Axial Computada (TAC) y últimamente Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

El tratamiento en los últimos años, se ha orientado a modificar o modular la respuesta inmune.

El presente trabajo es prospectivo, abierto, piloto, cuyo objetivo es valorar la respuesta de la Dehidroemetina en el manejo de paciente que padecen de ESCLEROSIS MULTIPLE.

## HISTORIA.

El diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM) puede ser hecho retrospectivamente de una descripción dada por CP d'Angieres Olliever en su monografía sobre Enfermedades de la Médula Espinal, publicada en 1824 (1).

La primera descripción de las lesiones de EM fue hecha por Jean - Cruveilhier's en su Anatomía Patológica del Cuerpo Humano, la - cual se publicó en dos volúmenes en 1835 y 1842 respectivamente - y posteriormente por Roberto Carswell's en su Anatomía Patológica: Ilustraciones de elementales formas de enfermedad, publicada en 1838 (1)

El crédito para establecer la EM como una entidad clínico patológica corresponde a Jean-Martin Charcot en 1868.

El primer reporte Americano en el cual el término de Esclerosis - Diseminada , es usada, corresponde a Seguin y Asociados en 1878(1-2)

## EPIDEMIOLOGIA.

La EM es de distribución mundial, siendo bajo el riesgo en las zonas Tropicales y Subtropicales y alto en las zonas Templadas situadas entre los 30o y 60o Latitud Norte. Norte de Europa, Estados Unidos, Canada, Nueva Zelanda y el Sur de Australia. (3-4).

La prevalencia es diferente, de acuerdo a los lugares donde se realicen los estudios, así por ejemplo, la prevalencia en Middlesex - Country Canada fue de 95 por 100,000h. Entre 1975 a 1979. En el Japón era de 2-4 por 100,000h. en 1967 y en Hautes Pyrenées, Francia fue de 40 por 100,000h. en 1989. Encontrándose prevalencias mayores 30 por 100,000h. En las áreas que se extienden desde 44o a 64o Latitud Norte.

La prevalencia entre inmigrantes del Norte de Europa a Israel fue 5 a 10 veces mayor que entre los inmigrantes de Asia y Africa o en la población nativa, aún si los padres de los nativos vinieron de Europa. Igual sucede en Sur Africa, donde los inmigrantes de una zona de alta prevalencia (Gran Bretaña) a una de baja prevalencia, llevan con ellos un alto riesgo para EM. Todo lo anterior, es sugestivo de una asociación con un factor del medio ambiente, de exposición común, más que un factor de raza. (3-4-5)

La distribución por sexo antes de 1968 era de 1:1 posteriormente aumentó de 1.5:1 hasta 2:1 con predominio del sexo femenino (3-5) La incidencia por edad es mayor entre la 2o y 3o década, en algunos estudios la edad de inicio promedio es de 30.8 años. (5-3)

En un estudio sobre EM realizado en Rochester Minnesota, reveló marcada longevidad de los pacientes, la tasa de sobrevida después de iniciada la enfermedad a 25 años de evolución de la misma, comparada con una población normal de igual edad fue del 70% y el 50% de los pacientes eran capaces de caminar con más de 29 años de evolución. Otros estudios han confirmado, que la sobrevida es mínimamente alterada por EM, teniendo sobrevida entre el 75% al 85% a los 25 años de evolución. (3-4-6)

## INMUNOLOGIA.

Mientras la causa de EM permanece desconocida, se ha acumulado datos que indican la participación fundamental del sistema inmunológico en su desarrollo. Varias enfermedades están asociadas a la formación de Complejos Inmunes (Reacción Inmunológica tipo III), los cuales circulan en la sangre y son depositados en varios tejidos ocasionando activación del complemento, quimiotaxis, activación de plaquetas, liberación de aminas vasoactivas, atracción de células polimorfonucleares, los cuales ingieren el complejo antígeno-anticuerpo-complemento, liberando enzimas lisosomales ocasionando daño al tejido circundante, con depósitos de fibrina, ocasionando inflamación crónica tisular. En los pacientes con EM Activa hay aumento de complejos inmunes en el suero. (11-12)

Una etiología Autoinmune, se ha centrado sobre la inmunidad mediada por células (Reacción inmunológica tipo IV). La célula T sensibilizada recluta células efectoras y secretan linfocinas causando destrucción tisular, los Linfocitos CD8+ están disminuidos en la sangre de pacientes con EM activa o crónica progresiva, hay incremento en la relación CD4+/CD8+, varios estudios muestran incremento de células T en el LCR, correlacionándolo con enfermedad activa. La función de la célula T supresora es deficiente durante la enfermedad activa, ocasionando además deficiente producción de interferon alfa traduciendo en una función subnormal de las células asesinas naturales. (7-11-12)

Hay varios estudios que intentan mostrar que la EM es causada por anticuerpos a uno o varios constituyentes de la sustancia blanca; el incremento en LCR y SNC de Ig (IgG, IgM, IgA) sugieren un papel del anticuerpo en EM. La IgG parece reflejar producción intra SNC, basado sobre el patrón diferente de Ig séricas. Incluyendo un patrón de bandas oligoclonales.

Los anticuerpos sintetizados periféricamente y/o SNC para un mismo antígeno, un antígeno viral sobre la superficie celular, un componente normal de la superficie celular actuando como transportador o para un neoantígeno podría también llevar a un daño de la mielina, provocando una reacción de anticuerpo dependiente de células citotóxicas. Un virus podría servir como un hapteno o provocar una reacción contra un componente normal de la membrana, sirviendo de transportador para el hapteno foráneo. La liberación de virus o virus mutantes de las células al espacio extracelular en el SNC puede ocasionar una reacción inmunológica destructiva.

La asociación de ciertos HLA (HLA A3, B7, B18, DW2 y DRW2) y EM es que el lugar de histocompatibilidad sirve como receptor para un virus o comparte determinantes con un virus, la formación de neoantígeno por la acción de un virus puede también provocar una reacción inmunológica. (11)

## INMUNOLOGIA.

Una de las hipótesis es que EM es el resultado de una reacción inmune dirigida contra antígenos de su propia mielina, se cree que las células T penetran al SNC a través de las células endoteliales y reaccionan contra la sustancia blanca, los antígenos de mielina pueden ser presentados a la célula T ayudadora (CD4+) por la célula endotelial o por los astrocitos, como resultado de esto, hay activación de las células T, linfocinas y macrófagos, que pueden mediar la destrucción de la mielina.

La desmielinización en EM se hipotetiza, puede ser el resultado de la destrucción mediada inmunológicamente, de Oligodendrocitos infectados por virus. (7-9)



## PATOLOGIA.

La Esclerosis Múltiple (EM) afecta áreas dispersas del SNC con predilección por la sustancia blanca periventricular, tallo cerebral, cerebelo, médula espinal y nervio óptico. Se caracteriza por la formación de placas de desmielinización primaria y muerte de oligodendrocitos en el centro de la lesión con invasión de células inflamatorias periventriculares, las cuales son importantes para la destrucción de la mielina; este proceso es seguido por extensa gliosis, astrocitosis e intentos aberrantes de remielinización con proliferación de oligodendrocitos en los bordes de la placa. (7-8)

La remielinización ocurre en el SNC durante el curso de EM, sin embargo es limitada e incompleta. Los Oligodendrocitos están incrementados en las regiones de desmielinización activa, la falla de remielinización es parte del proceso de la enfermedad, hay pérdida de la habilidad para generar suficiente número de Oligodendrocitos (9)

CDS+ (Citotóxico-Supresor) Linfocito T y CD4+ (Ayudador-Inductor) rodean la placa de EM, hay discrepancia cual esta en mayor proporción, probablemente esté en relación a los diferentes estadios de evolución en que se examine la placa. La desmielinización en la placa activa crónica puede ser atribuida a varios mecanismos inmunológicos incluyendo endocitosis, mediado por receptor-macrófagos, citotoxicidad por células T, liberación de Linfocinas o la presencia de Interferón Gamma. (7-10)

## CUADRO CLINICO.

La EM ataca de preferencia a adultos jóvenes y se caracteriza por episodios de empeoramiento y mejoría, aunque también puede existir desde el inicio en forma progresiva. (15)

McAlpine analizó el modo de inicio en 219 pacientes, encontrando - en 20% que los síntomas fueron totalmente desarrollados en cosa de minutos, en similar porcentaje, los síntomas se desarrollaron en horas, en el 30% tomó varios días para desarrollarse, en el 20% la evolución fue de semanas a meses y en el 10% en meses a años. (14)

La alteración neurológica del primer episodio cambia de un reporte a otro, en varias series, los más frecuentes son: parestesias, defecto visual, compromiso piramidal, ataxia, diplopia. Ninguno por sí solo, ayuda al diagnóstico. Cualquier episodio de disfunción del SNC puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. (16)

Casi la mitad de los pacientes inician con debilidad y/o entumecimiento en uno o más miembros, compromiso de los cordones posteriores, incremento de los reflejos osteotendinosos, respuesta plantar extensora, ausencia de reflejos cutáneo-abdominales, variable grado de déficit sensorial; otra forma frecuente de inicio es con daño piramidal y cerebelar; también puede manifestarse con diplopia o involucramiento del fascículo longitudinal medial, produciendo - oftalmoplejía internuclearis. (15)

La neuritis óptica ideopática, es frecuente como manifestación inicial de EM, hay varios estudios de seguimiento para valorar la progresión a EM. Después de un ataque aislado, se ha encontrado que - 50% a 75% progresan a EM. Es menor el riesgo para los niños.

Igual porcentaje de riesgo probablemente sería, para lesiones desmielinizantes localizadas en médula espinal y tallo cerebral.

La desmielinización del tracto óptico, quiasma y radiaciones ópticas, puede causar una gran variedad de defectos en los campos visuales.

## CUADRO CLINICO.

Los 3 signos ópticos más frecuentes son:atrofia óptica,constricción concéntrica de los campos visuales y escotoma central. (13-16-18-19)  
La alteración neurológica más frecuente, en cualquier estadio de la enfermedad es compromiso del tracto corticoespinal, déficit cerebral es la segunda en frecuencia. De los síntomas sensitivos más objetivos son : déficit del sentido de posición y agrafestesia. El sello característico de la enfermedad, es la multiplicidad de las lesiones y la continuidad de la enfermedad en forma de brote o progresiva, en el tiempo. (13)

Las 4 categorías de daño neurológico más comunes son: Piramidal, Cerebelar, Tallo Cerebral y Sensibilidad. Las menos comunes son: Disfunción del esfínter vesical y/o rectal, Alteración visual, Alteración de la Función Mental y otros. (17)

Los Neurólogos, han estado conscientes de la relación entre el dolor y EM, desde 1872 en que Charcot, refirió dolor en los hombros y en la cintura pélvica, como síntoma de la enfermedad.

En un estudio de 159 pacientes con EM, 15(9%) presentaron Síndrome doloroso agudo y 76(48%) experimentaron Síndrome doloroso crónico. La neuralgia del trigémino, es el más conocido de los síndromes dolorosos agudos, frecuentemente es bilateral e indistinguible de la neuralgia trigeminal ideopática, hay reportes que indican 12a8% de pacientes con Neuralgia Trigeminal tienen EM. Las mujeres presentan predominio al dolor crónico. El síndrome doloroso más común es Distasestias de los miembros inferiores. (22-26)

Hasta 1950 se creyó, que el embarazo tenía efecto adverso en la evolución de EM, pero estudios posteriores, principalmente un estudio Australiano, realizado en 1984, mostró que no hubo incremento en el riesgo de recaídas de EM en el periodo de embarazo, sino, al contrario, puede haber un efecto beneficioso. (20)

#### CUADRO CLINICO.

La ocurrencia de atrofia muscular en EM ha sido considerada no frecuente, en un estudio donde participaron 150 pacientes con atrofia muscular, se encontró que 6% de ellos presentaban EM. Hay otros estudios donde reportan hasta 7.3% de pacientes con atrofia muscular ocasionada por EM.

El Balismo se ha considerado como manifestación muy rara de EM, igual pasa con las crisis, llegando a pensar que se trata de una enfermedad coexistente, pero hay reportes en que la frecuencia de crisis en EM es del orden de 1% a 2%.

La EM puede pasar inadvertida, sin ninguna manifestación durante la vida y ser hallazgo circunstancial de autopsia. (25-23-13-26)

## DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de EM permanece fundamentalmente clínico; basado en la historia neurológica, el examen neurológico y en menor extensión al resultado de los exámenes especiales (bandas oligoclonales en LCR, potenciales evocados e IRM). Desde la delimitación inicial de la EM dada por Charcot, el diagnóstico se ha basado sobre síntomas y evidencia objetiva de lesiones de la sustancia blanca del SNC diseminadas temporal y espacialmente. Ninguna de las pruebas especiales es específica para EM y los datos que proporcionan tienen que ser valorados a la luz del cuadro clínico. (27-28) A través de los años se han formulado criterios para el diagnóstico de EM. Así, en 1965 Schumacher publicó sus criterios para el diagnóstico (clínicamente definido) de EM. Los cuales son:

1. El examen neurológico debe revelar anomalías objetivas que puedan ser atribuidas a disfunción del SNC
2. El examen neurológico o por datos de la historia neurológica debe mostrar que dos o más partes del SNC están comprometidas.
3. Evidencia de enfermedad del SNC. Debe reflejar compromiso de la sustancia blanca del SNC, como daño de tractos largos.
4. El compromiso del neuroeje debe seguir uno de dos patrones de tiempo.
  - a-Dos o más episodios de empeoramiento, cada uno durando al menos 24 h y por lo menos con un mes de separación.
  - b-Progresión lenta o por pasos de signos y síntomas por lo menos durante 6 meses.
5. Al inicio el paciente debe tener 10 a 50 años de edad.
6. Un neurólogo debe decidir si la condición del paciente se debe o no a otra enfermedad. (29)

## DIAGNOSTICO.

Rose et al. en 1976. Publica sus criterios para el diagnóstico clínico de EM.

### I ESCLEROSIS MULTIPLE CLINICAMENTE DEFINIDA.

1. Cursos de recaídas y remisiones con al menos dos ataques separados por no menos de un mes.
2. Curso progresivo lento o por pasos extendiéndose al menos por 6 meses.
3. Signos neurológicos documentados atribuibles a más de un sitio de patología de la sustancia blanca del SNC.
4. El inicio de los síntomas usualmente debe ser entre la edad de 10 a 50 años.
5. Sin otra mejor explicación neurológica.

### II ESCLEROSIS MULTIPLE PROBABLE.

1. Historia de recaídas y remisión de síntomas, pero sin documentación de signos y presentando unicamente un signo neurológico comunmente asociado a EM.
2. Solo un ataque documentado de síntomas con signos de enfermedad de la sustancia blanca multifocal, con buena recuperación y seguido de síntomas y signos variables.
3. Sin otra mejor explicación neurológica.

### III ESCLEROSIS MULTIPLE POSIBLE.

1. Historia de recaídas y remisiones de síntomas sin documentación de signos.
2. Signos neurológicos objetivos insuficientes para establecer más de un sitio de patología de la sustancia blanca del SNC.
3. Sin otra mejor explicación neurológica. (30)

DIAGNOSTICO.

En 1977 McDonald y Hallyday, publicaron los Criterios para la clasificación de casos de EM.

CLASIFICACION

CRITERIOS.

PROBADA

Diagnóstico establecido por necropsia.

CLINICAMENTE DEFINIDA

Historia de remisiones y recaídas con dos o más episodios y

Evidencia de dos o más lesiones en sitios separados del SNC y

Lesiones predominantemente en la sustancia blanca y

Edad de inicio de los síntomas 10-50 años y

Historia de signos y síntomas por un año o más y

Sin otra mejor explicación para las anomalías observadas.

PROBABLE TEMPRANA O

Un solo episodio sugestivo de EM y evidencia de dos o más lesiones del SNC o

LATENTE

Curso de remisiones y recaídas y

Evidencia de solo una lesión asociada con EM.

PROBABLE PROGRESIVA

Historia de paraplejía progresiva y

Evidencia de lesiones en dos o más sitios del SNC y

Exclusión de otras causas

PROGRESIVA POSIBLE

Historia de paraplejía progresiva y

Evidencia de solo una lesión y

Exclusión de otras causas.

SOSPECHADA

Un solo episodio sugestivo de EM sin

evidencia de lesión o con evidencia

de una sola lesión o Neuritis óptica recurrente con un episodio adicional, no comprometiendo al nervio óptico. (31)

## DIAGNOSTICO.

Uno de los problemas con los criterios de clasificación y diagnóstico publicados, es su discrepancia con respecto a la terminología utilizada, lo que es probable para unos, para otros es definido; - otro de los problemas es que se requiere mucho juicio subjetivo, una dificultad que no puede ser completamente evitada, pero que puede ser disminuida sumando a la evolución clínica, los resultados de laboratorio, de neuroimagen, neuropsicológicos y procedimientos neurofisiológicos.

### Definiciones.

1. Ataque (episodio, exacerbación): La ocurrencia de un síntoma o síntomas de disfunción neurológica con o sin confirmación objetiva por más de 24 horas.
2. Información por Historia: La descripción de los síntomas por el paciente.
3. Evidencia clínica de una lesión: Signos de disfunción neurológica demostrados por examen neurológico.
4. Evidencia de una lesión-paraclínica: La demostración por varias pruebas o procedimientos de la existencia de una lesión del SNC, la cual no ha producido signos de disfunción neurológica, pero la cual puede o no haber causado síntomas en el pasado.
5. Típico de EM: Ciertas partes del SNC son más frecuentemente comprometidas que otras; entonces, ciertos síntomas y signos son más frecuentemente notados.
6. Remisión: Un mejoramiento definido de signos y síntomas, o ambos, que ha estado presente por lo menos 24 horas. Una remisión debe durar al menos un mes para ser considerada significativa.
7. Lesiones separadas: Signos o síntomas separados que no pueden ser explicados sobre la base de una sola lesión.
8. Soporte de laboratorio: Se considera sólo al examen de LCR para bandas oligoclonales y producción incrementada de inmunoglobulina IgG.



DIAGNOSTICO.

NUEVOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA EM DE POSER (1983).

CATEGORIA	ATAQUES	Evidencia Clínica	Evidencia Paraclínica	LCR BO/IgG
<b>A. Clínicamente Definida</b>				
EMCD A1	2	2	-	-
EMCD A2	2	1 y	1	-
<b>B. Definida con Soporte Laboratorio</b>				
EMDSL B1	2	1 o	1	+
EMDSL B2	1	2	-	+
EMDSL B3	1	1 y	1	+
<b>C. Clínicamente Probable</b>				
EMCP C1	2	1	-	-
EMCP C2	1	2	-	-
EMCP C3	1	1 y	1	-
<b>D. Probable con Soporte Laboratorio</b>				
EMPSL D1	2	-	-	+

BO/IgG= Bandas oligoclonales/ incremento en IgG.

(32)

## DIAGNOSTICO.

Una de las anomalías más frecuentes del sistema inmune asociada con EM, es una exagerada respuesta inmunológica humoral intratecal, incrementando la síntesis de IgG, IgM e IgA.

La fracción patológica de IgG, en el LCR, puede ser visualizada directamente como BOC por electroforesis o focalización isoeléctrica.

La síntesis de IgG o BOC ocurre en varios desórdenes del SNC tales como EM, Meningoencefalitis crónica o aguda, polirradiculitis, meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular u otros desórdenes acompañados de daño parenquimatoso. Puede ser el resultado de estimulación de las células B, intrabarrera hematoencefálica por factores mitogénicos no identificados, que son liberados en el LCR, como consecuencia de daño tisular, otra causa con importancia clínica podría ser, que las BOC en el LCR reflejen una etiología infecciosa, los procesos infecciosos siempre son considerados una alternativa diagnóstica.

Las BOC no son específicas para EM, pero son usadas como dato indicativo de la alta producción de IgG intratecal y como ayuda diagnóstica en EM.

Hay datos que sugieren que las cadenas Kappa libres en el LCR son cuantitativamente mejor para apoyar el diagnóstico de EM. (33-34-35) Desde la introducción de la IRM en 1973, ha emergido como un medio de gran sensibilidad, para mostrar anomalías en el SNC en varias enfermedades, aunque no es muy específica. Young et al en 1981 reportó el primer estudio en 10 pacientes con EM, clínicamente definida.

Con TAC observó 19 lesiones, todas localizadas periventricularmente con IRM observó más de 112 lesiones, localizadas en la región periventricular, en tallo cerebral y cerebelo; este mismo estudio fue confirmado por Lukes et al en 1983. (36-16)

La IRM ha probado ser un excelente método para identificar y localizar lesiones de EM en cerebro, fosa posterior, tallo cerebral, médula espinal y nervios ópticos. Es la técnica más sensible in vivo

## DIAGNOSTICO.

Para la detección y seguimiento de las lesiones, las identifica hasta en un 98% de pacientes que padecen EM clínicamente definida, pero no es específica, ya que se observa similares imágenes en un número de enfermedades no relacionadas, tales como vasculitis sistémica (LES, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behçet's), enfermedad vascular degenerativa, multinfarto, sarcoidosis y otras, así como en personas mayores de 50 años, aparentemente normales.

El mayor potencial de la IRM en relación a EM es para estudiar el proceso dinámico de la enfermedad. La inflamación y edema parecen contribuir a imágenes de lesiones agudas, mientras que, la desmielinización y gliosis contribuyen a las imágenes de lesiones crónicas. (37-36-38)

En pacientes con EM benigna, se observa una alta proporción de lesiones pequeñas, solitarias y bajo grado de confluencia, además de menor compromiso infratentorial. Los pacientes con EM crónica progresiva (EMCP), presentan gran compromiso infratentorial y alto grado de confluencia, todas las lesiones asintomáticas fueron pequeñas y solitarias (39)

El porcentaje de sensibilidad de la IRM es alto, variando en ocasiones de 96 a 98% (40)

En previos reportes ha sido demostrado que los PESS son anormales en los pacientes que presentan alteración en el sentido de la vibración y posición, esta respuesta anormal esta caracterizada por la ausencia de la onda negativa inicial y dispersión temporal, con retardo en el inicio de la onda positiva mayor, sugiriendo un retardo en la conducción a través de áreas desmielinizadas. Uno de los métodos diagnósticos más sensibles para detectar lesiones asintomáticas son los PEV. (41-16)

## ETIOLOGIA.

La EM es una de las patologías en donde la etiología se ha mantenido siempre en especulación, sin haber demostrado hasta el momento un factor etiológico definitivo. En diferentes épocas, se ha propuesto diferentes etiologías probables, desde el inicio Charcot, consideró una causa humoral, postulando que la exposición al frío, daño físico o tensión emocional, causaban la enfermedad. En 1884 Pierre Marie, propuso una etiología infecciosa aguda o crónica. En 1887 Oppenheim, sugirió, que la enfermedad era una consecuencia de intoxicación metálica (Plomo, mercurio, zinc, manganeso). (42-2)

En 1896 y 1904 algunos investigadores postularon la existencia de una peculiar constitución o estigmatización y sugirieron la Teoría del Desarrollo Glial Displásico, con una tendencia endógena a la hipertrofia glial, llevando secundariamente a la compresión de las capas de mielina. Marburg en 1906 sugirió, que la enfermedad estaba asociada con la circulación de una toxina mielínolítica circulante. (2)

De los estudios de Kuhn y Steiner en 1917 se pensó que la Espiroqueta, la cual había sido aislada de LCR, era la causa. En 1930 un probable Mycoplasma fue aislado de LCR en 176 pacientes con EM, se produjo una vacuna y se administró a 100 pacientes. Teorías vasculares también ha sido postuladas, tales como trombosis venular de Putnam en 1933 y vasoespasmos por Franklin y Brikner en 1947, dando base para el tratamiento con vasodilatadores y anticoagulantes. (44-2)

La posibilidad de una etiología viral siempre ha estado en la mente de los investigadores, pero el interés en virus específicos inicia con un reporte en la Unión Soviética en 1946, al aislar virus en ratones, los cuales habían sido inoculados con muestras de dos pacientes uno con sangre y otro con tejido cerebral, sin embargo posteriormente los virus fueron identificados como virus de la rabia.

Esta idea ha ganado credibilidad debido a 3 áreas de investigación.  
1 - Datos epidemiológicos indican, que la EM está relacionada a una exposición al medio ambiente, en la edad infantil, seguida de un largo

## ETIOLOGIA.

Período de latencia.

2 - Estudios en animales y otras enfermedades desmielinizantes en humanos han documentado múltiples mecanismos, por los cuales, los virus pueden tener largos períodos de incubación, evocando cursos de recaídas y remisiones, causando destrucción de la mielina con relativa preservación de los axones.

3 - Estudios en pacientes con EM, muestran respuesta inmune anormal, particularmente a antígenos virales.

El recobro del virus del sarampeón, en un paciente con EM, fue interpretado como una posible contaminación, pero un reciente reporte de detección de genomas de virus del sarampeón por hibridación in situ en células diseminadas en el cerebro de algunos pacientes con EM, ha guardado expectativa. Por otros métodos se ha fallado en encontrar evidencia de virus del sarampeón.

Los virus pueden ser un cofactor interactuando con el sistema inmune llevando al desarrollo de EM. (42)

El promedio de títulos de Ac a virus del sarampeón en pacientes con EM fue dos veces mayor, que en sujetos controles; este resultado sugiere, que el virus puede persistir de alguna forma en estos pacientes. (43)

Se cree que la infección, autoinmunidad o una combinación de ambos, puede estar en relación con la enfermedad. La evidencia en favor de infección esta basada en los títulos de Ac elevados en suero y LCR contra sarampeón y paperas, menos frecuente contra herpes simple, varicela zoster, rubeola y otros. (44)

La EM esta asociada a una respuesta inmune humoral local dentro del SNC, evidenciada por la respuesta intratecal de BOC de IgG en el LCR en 95% de los pacientes, algunos creen que una mayor parte de la IgG puede representar Ac contra una variedad de Paramixovirus SV5.

Se estudió a 30 pacientes con EM, se encontró en 7 IgG contra SV5.

Los Ac no fueron asociados con BOC en el LCR y podría explicarse

## ETIOLOGIA.

Como una reacción cruzada de Ac a otros paramixovirus, patógenos humanos conocidos. Hay incapacidad de confirmar si SV5 es un inmunógeno mayor intratecal en EM. (45)

No se encontró relación entre infección ocasionada por virus del sarampeón y EM. (5)

Los intentos para identificar un solo agente infeccioso como causa de EM no han tenido éxito hasta el momento.

Varios agentes infecciosos han sido aislados de cultivos de muestras de pacientes con EM, pero la mayoría representan contaminantes o agentes no causales. El encuentro de genomas de virus del sarampeón en varios sujetos controles sin EM, sugiere que los virus pueden residir en el SNC sin causar enfermedad. (7)

Gajdusek et al en 1965 sugirió la relación de virus lentos para la etiología de EM. (2)

Recientemente, debido al estudio de la paraparesia espástica tropical, enfermedad muy parecida a EM, se sugiere una relación entre un retrovirus relacionado a HTLV-1 y EM, esto no implica que el retrovirus sea la causa de la enfermedad, la posibilidad es que este retrovirus tenga un papel directo en EM. Una reacción autoinmune puede disparar la expresión local del gen del retrovirus exógeno o endógeno, el cual hace una contribución para la patogénesis de la lesión. (46)

La desmielinización en EM, puede ser el resultado de la destrucción mediada inmunológicamente, de virus infectando a oligodendrocitos. Durante el curso de la infección, el virus, podría infectar a los oligodendrocitos, en una manera tal, que el antígeno nuevo esta presente sobre la superficie de estas células. Los virus mismos pueden ser capaces de producir desmielinización, interfiriendo con la célula productora de mielina. (7)

La etiología permanece no conocida, pero la infección viral o una respuesta inmune aberrante inducida por virus permanece como la más posible explicación. (42)

## TRATAMIENTO.

Los problemas encontrados para evaluar métodos de tratamiento ,resulta del desconocimiento de la causa específica que ocasione la EM, además de la historia natural, la cual es marcada por notable variabilidad individual y por remisión de síntomas sin tratamiento, en aproximadamente la mitad de los casos.

El reconocimiento de un agente completamente efectivo, sería fácil, debido a que podría prevenir las exacerbaciones y parar la progresión por tiempo indefinido. La terapia ideal produciría mejoramiento objetivo en casi todos los signos y síntomas nuevos, así como, los crónicos. Ninguno de los medicamentos utilizados hasta el momento ha mostrado tales características. (47)

El manejo de los pacientes que padecen EM tiene que cubrir varios aspectos, por un lado hay que manejar el aspecto sintomático, donde la fisioterapia, juega un papel fundamental y por el otro hay que intentar tratar el proceso mismo de la enfermedad.

### TERAPIA SINTOMÁTICA.

Hay que tratar de aliviar los signos o síntomas que aparecen o quedan como secuelas y los cuales llegan a incapacitar al paciente, así tenemos: La espasticidad, para la cual se recomienda Baclofen a dosis inicial de 5-10 mg vo 3v/d hasta una dosis máxima de 100mg/d. Diazepam, dosis inicial 4-6mg/d vo. Dosis máxima 60mg/d. Dantrolene dosis inicial 25mg. vo./d dosis máxima 400mg/d.

Desordenes Paroximales: Carbamazepina 400mg./d o hasta alcanzar 6-8ug/ml suero. Difenhidantofna 300mf/d. vo. o hasta alcanzar 10-20ug/ml suero.

Disfunción Vesical: Drogas anticolinérgicas tales como Bromuro de Propanteline 15mg. 4v/d vo. Oxibutinín iniciar con 5mg 4v/d .

Ataxia Cerebelosa: Isoniacida hasta 1200mg/d. vo. más Piridoxina 100mg/d. vo. Otros fármacos con limitado efecto son: Baclofen, carbamazepina, propranolol, clonazepam, colina, lecitina.

## TRATAMIENTO.

Depresión: Antidepresivos.

Fatiga: Amantadina 100mg 2v/d vo. Pemoline 37.5mg por la mañana.

TERAPIA PARA EL PROCESO DE LA ENFERMEDAD.

Las primeras noticias de tratamiento para EM aparece en los apuntes de Augustus d'Esté en 1822, el cual consistía en aplicarse al cuerpo sanguijuelas, administrarse purgas y usar linimentos.

En la escuela Francesa en 1891 Pierre Marie consideró dos elementos en la EM uno era Esclerosis, para lo que recomendaba yodo, potasio o sodio, porque se sabía era bueno para la esclerosis vascular; el otro elemento era el infeccioso, para lo que recomendaba mercurio, utilizado en la época como antifeccioso.

En la escuela Inglesa Gowers, recomendaba tónicos para el sistema nervioso, arsénico, nitrato de plata, quinina, etc.

Risien Russell en 1899 también recomendó plata y arsénico.

En la escuela Alemana, Oppenheim, en la 5ª edición de su libro de texto dijo, que no había tratamiento específico, pero generalmente se prescribían nitrato de plata, potasio y yodo, también recomendaba corriente galvánica aplicada a la espalda o a la cabeza, baño con agua mineral y sanguijuelas.

En 1911 Farquhar Buzzard, sugiere que una espiroqueta podría ser la causa de la EM y usaron el SALVARSAN, un arsénico orgánico, el cual era efectivo para la Sfilis.

La plata el arsénico y el yodo en u otro forma, continuaron siendo usados.

Entre 1920 a 1930 McAlpine, utilizó la fiebre terapia, la cual era por medio de vacunas contra la fiebre tifoidea aplicadas iv. 3v/semana.

En 1930 Tracy Putnam, propone como factor etiológico la Trombosis venular y en 1947 utilizó Dicumarol, reportando buenos resultados, los cuales no se corroboraron en estudios posteriores. Stransky en 1953 utilizó transfusiones de sangre completa, sin buenos resultados.



## TRATAMIENTO.

Swank en 1955 publicó su experiencia con el tratamiento a base de dieta sin grasa por 5-7 años, sin clara ventaja.

Otros tratamientos utilizados que no mostraron ventaja son: cloruro de tetraetilamonio, piromen, extracto de páncreas y corazón, adenosin 5 monofosfato, isoniácida, tolbutamida, clofibrato, heparina, vitamina B12, enzimas digestivas, tuberculina intratecal, hydegina, histamina, cloroquina, aspirina, etc. (47-51)

Los pacientes con EM muestran aumento de la eritrosedimentación en menos de un tercio de los casos, pero la mitad presenta respuesta inflamatoria en el LCR, bajo estas circunstancias, la temprana explotación de la acción antiinflamatoria de los esteroides en el tratamiento experimental de EM era de esperarse. Fog en 1951, reportó mejoría clínica en 14 de 21 pacientes tratados con corticotropina, en pacientes recientemente deteriorados. Jönsson et al en 1951, reportó similares encuentros. Glaser y Merritt en 1952, reportaron significativa pero transitoria mejoría. Alajouanine et al en 1956 indicó el posible valor de la corticotropina (ACTH) en casos agudos. Alexander et al en 1961 confirmó la ineffectividad del tratamiento a largo tiempo con prednisona oral en retardar el deterioro o en prevenir exacerbaciones. Henry Miller en 1961 trató a 22 pacientes que presentaban EM con ACTH Gel. 60 U IM 2v/d la primera semana, 40 U IM 2v/d la 2ª semana y 60 U IM, 40 U IM y 20 U IM al 2º, 4º y 6º día de la 3ª semana. Comparados con un grupo control tratados con solución salina. Al revisar los resultados, observó rápida mejoría en la neuritis retrobulbar aguda en los tratados ACTH, así como disminución en el tiempo de recuperación de la exacerbación. (49)

ACTH, glucocorticoides, incluye ambos esteroides producidos endógenamente (cortisol, hidrocortisona) y sus más potentes análogos sintéticos tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona y triamsinolona. El tratamiento con ACTH o glucocorticosteroides ha mostrado tener un significativo efecto protector

## TRATAMIENTO.

Y terapéutico sobre encefalomiелitis alérgica experimental (EAE).

Un efecto esteroideo, el cual podría ser más importante para el tratamiento inmunológico, es la supresión de la producción de linfocinas, particularmente interleukin-2 por células T activadas.

La aceptación del tratamiento por corto tiempo con ACTH, descansa principalmente, sobre las observaciones de dos estudios placebo-controlados, realizados uno por Miller et al, en 1961 publicado en la revista Lancet y el otro por Rose et al en 1970, publicado en la revista Neurology. Ambos tratamientos mostraron buen resultado en las exacerbaciones, pero no hubo influencia sobre la evolución final de la enfermedad. (49-54)

Se pensó obtener mayor respuesta antiinflamatoria, localizada al SNC, administrando esteroides intratecal, sin embargo se observó igual concentración de esteroides en el LCR, administrados intratecal o intravenosamente. (47)

El descubrimiento de receptores a ACTH sobre los linfocitos y la secreción de sustancias parecidas a ACTH por los linfocitos, podría ser importante si se logra mostrar, que el efecto directo de ACTH sobre los linfocitos, causa efectos clínicamente significativos sobre la inmunorregulación. El síndrome de insensibilidad a ACTH, ha sido reportado en por lo menos 60 pacientes. (61)

Se ha observado que altas dosis de metilprednisolona estabiliza la barrera hematoencefálica, reduce la síntesis de IgG en el SNC y tiene efecto directo sobre las células inmunológicamente activas en el SNC. (54)

En 1980 Dowling et al, reportó rápida mejoría en 5 de 7 pacientes en exacerbación, con la administración de altas dosis iv. de metilprednisolona por 3 días, continuando con la administración de prednisolona oral por 90-120 días, con reducción progresiva de las dosis. Los resultados de diferentes trabajos, indican que los pacientes con EM, en exacerbación, mejoran más rápido, cuando son tratados con

## TRATAMIENTO.

Altas dosis de metilprednisolona iv. 15mg/Kg/d o 1-2gm/d por 3 a 5 días o con la administración de ACTH, que tratados con placebo. El inicio de la mejoría es más rápido con corticosteroides que con ACTH. Los estudios indican que los esteroides podrían normalizar o mejorar significativamente parámetros anormales en el LCR, tales como, la síntesis de IgG en el SNC, proteína básica de mielina, Ac contra proteína básica de mielina, complejos inmunes. La tasa óptima de reducción de esteroides, nunca ha sido adecuadamente determinada. No se ha mostrado sean útiles en EMCP. (56-55-53-63-63)

### EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES POR EL USO DE ESTEROIDE A LARGO TIEMPO.

Síndrome de Cushing, cataratas, aumento de peso, diabetes mellitus, HTAS, osteoporosis, necrosis aséptica del fémur, infecciones por oportunistas, alteraciones psiquiátricas, úlcera gástrica o péptica, glaucoma. (52)

Se sabe que el sistema inmunológico humoral y celular, tiene gran participación, en la producción de lesiones desmielinizantes en EM. Se comenzó a usar agentes citotóxicos, como inmunosupresión, para suprimir esta acción. Se comenzó con Azatioprina, la cual es un antimitótico, actúa como falsa base, inhibiendo competitivamente la síntesis de las purinas, suprimiendo la replicación del DNA y consecuentemente inhibiendo la replicación celular. Se usa a dosis promedio de 2 a 2.5 mg/Kg/d. Si hay buen resultado se observa hasta después de 2 a 3 años de tratamiento, si se retira la droga las exacerbaciones pueden incrementarse, es más efectiva si se administra junto con esteroides. En algunos casos se ha observado efecto sobre EMCP.

Su uso puede ocasionar las siguientes complicaciones: Irritación gastrointestinal, tuberculosis genitourinaria, depresión de la médula ósea, infección por oportunistas, hepatopatía, cáncer, linfoma. (54-63-50-67)

## TRATAMIENTO.

Otro medicamento citotóxico utilizado es la Ciclofosfamida, es un alquilante, actúa por medio de una unión cruzada con el DNA complementario, interfiriendo el metabolismo del ácido nucleico celular, dañando la reproducción de los linfocitos. Se usa básicamente para EMCP, en la que se ha observado que altera su curso, siendo más efectiva cuando se administra junto con ACTH o prednisona. Se usa en forma de inducción por vía iv, para continuar por vía oral por largo tiempo. Su uso puede producir alopecia, náuseas, vómitos, cistitis hemorrágica, Ca de vejiga, infertilidad, depresión de la médula ósea, leucemia. (54-63-50-57-58)

Hay un reporte donde Levamisole, el cual es inmunoestimulador, mejora a 2 de 4 pacientes con EM a dosis de 150mg/d vo por 5-6 meses. (48) En 1981 Arnon encuentra un polímero sintético llamado Copolímero 1 (COP 1), el cual es sintetizado por la polimerización al asar de L-alanina, L-Ac. Glutámico, L-lisina y L-tirosina. En la tasa de 6.0:1.9 :4.7:1.0 (peso molecular de 14000 a 23000), fue un polipéptido preparado para estimular la proteína básica de la mielina, actúa a través de la producción de antígeno específico para la célula T supresora. No es tóxico a largo o corto plazo, previene o suprime la EAE de diferentes especies animales. Los resultados en humanos, muestran que COP 1 administrado subcutáneamente por dos años a una dosis diaria de 20mg produce efectos clínicos benéficos. (54-59)

La Ciclosporina A es un metabolito Mycótico, tiene efecto específico reversible sobre las células T. Actúa previniendo la formación de Interleukin-2, el cual es necesario para la proliferación de células T. Posee pobre penetración a la barrera hematoencefálica. Tiene efecto tóxico renal y hepático. (60-67)

Ultimamente se ha utilizado bajas dosis de heparina 4 a 5 mil U SC/d En base a que se ha demostrado altera la migración de linfocitos al SNC, afectando enzimas tales como la degradación de la endoclosidasa, necesaria para atravesar el endotelio. (60-63)

#### TRATAMIENTO.

La irradiación linfoide total tiene positivo efecto en algunos casos de EMCP, aunque puede ocurrir reprogresión. (63)

La plasmaféresis ha sido terapéutica en algunas condiciones clínicas, donde los factores humorales tienen un papel importante, al administrar simultáneamente esteroides más ciclofosfamida se acelera la mejoría en pacientes en exacerbación. (63-64)

Para detener la fase progresiva de EM, dos regímenes de tratamiento han sido reportados con algún resultado beneficioso, ellos son: Ciclofosfamida más esteroides y la Irradiación Linfoide Total.

La mayoría de los agentes inmunosupresores son inespecíficos.

Por lo general la inducción de la remisión no es indefinida y alguna forma de terapia de mantenimiento es requerida.

Se ha mencionado que el trasplante de oligodendrocitos podría inducir la remielinización. (60-54-63)

Alexander et al en 1950 y Miller et al en 1963 utilizaron un POOL de Inmunoglobulina Humana (Gamma-Globulin) a una dosis de 500mg. IM cada dos semanas por 6 meses, no hubo diferencias al comparar con un grupo control tratado con placebo, pero en un reporte de Enero 1990, se menciona la posibilidad, que los factores inmunes secretados durante la evolución de las placas de desmielinización puedan determinar si o no, la reparación total de la mielina ocurra. Pueden ser factores que previenen o promueven nueva síntesis de mielina por oligodendrocitos o proliferación de células gliales progenitoras y su diferenciación a células productoras de mielina.

Se reporta que la IgG, es el componente que promueve la remielinización del SNC y que la aplicación de inyecciones de IgG purificada, induce proliferación de la célula glial progenitora, dentro de las lesiones, produciendo remielinización.

Una posibilidad es que puede ser un Ac, dirigido contra un antígeno que se encuentra sobre la célula glial progenitora.

Otra posibilidad es que estimule indirectamente la remielinización

## TRATAMIENTO.

Suprimiendo la destrucción de la sustancia blanca.

Se postula que la remielinización es por supresión de la carga viral que produce la desmielinización. (47-68)

La importancia de la terapia en EM cambia de acuerdo al estadio clínico de la enfermedad.

En Exacerbaciones/Remisiones, lo principal es:

- 1- Mejorar la recuperación.
- 2- Disminuir el número de exacerbaciones.
- 3- Disminuir la acumulación de incapacidad adicional.
- 4- Prevenir el desarrollo de la fase crónica progresiva.

En la FASE CRONICA PROGRESIVA, la mayor importancia es Detener la progresión y evitar incapacidad adicional.

TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA DISMINUIR LA PROGRESION DE EM. EN CORTO TIEMPO :

Metilprednisolona, ACTH, Prednisona, Azatioprina más Prednisona, Irradiación Linfoide Total, Plasmaféresis más Ciclofosfamida más esteroides, Inducción con Ciclofosfamida iv, Inducción con Ciclofosfamida iv más Ciclofosfamida oral, Ciclosporina A, Beta Interferón, COP I.

TRATAMIENTOS UTILIZADOS PARA DISMINUIR LA PROGRESION DE EM A LARGO TIEMPO:

Irradiación linfoide total, Azatioprina más esteroides, Inducción con Ciclofosfamida iv más Ciclofosfamida oral, Plasmaféresis más Ciclofosfamida más Esteroides, Ciclosporina, Inducción con Ciclofosfamida iv.

TRATAMIENTO PARA EXACERBACION/REMISION DE EM.

Metilprednisolona de 1 a 2 gm iv.c/d por 3 a 5 d. Seguido de Prednisona oral. En el siguiente esquema.

60mg/d por 7 d; 50mg/dx3d; 40mg/dx3d; 30mg/dx3d; 20mg/dx3d; 10mg/dx3d  
5mg/dx3d; 0mg.

## TRATAMIENTO.

Hasta el momento ningún esquema de tratamiento ha probado ser totalmente bueno, por lo que se continúan estudios en este sentido.

LA SIGUIENTE ES UNA LISTA DE MEDICAMENTOS EN DESARROLLO.

- |  |  |
|--|--|
| 1 - Ac.Monoclonales Anti CD4               | Inhibición de la célula T ayudadora.                           |
| 2 - Ac.Monoclonales Anti CD8               | Inhibición de la célula T citotóxica.                          |
| 3 - Ac.Monoclonales Anti Ia                | Interfiere con la respuesta inmune (CDR2).                     |
| 4 - Bajas dosis de Heparina                | Interfiere con la migración de la célula T al SNC.             |
| 5 - Ac.Monoclonales a células T activadas. | Inhibición de células T que tienen receptores a Interleukin-2. |
| 6 - Interferón Alfa y Beta                 | Propiedades antiviral o inmunomoduladores.                     |
| 7 - Ciclosporina A                         | Inmunosupresión.   |
| 8 - Inmunoterapia Combinada.               | Interfiere con varias partes de la respuesta inmune.           |
| 9 - Vacuna de células T                    | Inducción de tolerancia inmune.                                |
| 10- Gamma Globulina(IgG)                   | Activación de la remielinización.                              |

(65-66-68)

## EMETINA - DEHIDROEMETINA.

La Emetina se descubrió como un alcaloide la planta Ipecacuana por Pelletier y Magendie en 1817, es un Hidrocloruro hidratado, que se puede obtener de la planta o sintéticamente por metilación de la Cefalina, su estructura química corresponde a un derivado complejo Isoquinolínico.

Su uso inicial fue como espectorante y emético, en 1912 Rogers la usa en la Disentería Amebiana, posteriormente se le descubrieron propiedades antibacterianas, antimicóticas, antivirales, antiinflamatorias, adrenérgicas, gangliónicas y bloqueante neuromuscular.

En 1937 Jovkosky y Vidal en 1952 la utilizaron en el manejo de neuritis y neuralgias por Herpes Zoster, con buenos resultados, en experimentos animales ha mostrado actividad antiinflamatoria más importante que fenilbutazona y esteroides.

Por vía oral tiene absorción errática, por lo que se administra parenteralmente. Después de su administración es captada por el hígado en un 20% y en menor porcentaje por músculo, riñón y pulmón. La eliminación es renal.

Es lentamente liberada de los líquidos corporales a la orina, es detectada en ésta 40-60 días después de su administración, por lo que no se recomienda usarla antes de dos meses después del último tratamiento. (71-78-74-79-69-72)

Grollman estudió en 1966 el modo de acción de la Emetina y compuestos relacionados, reportando que producía inhibición de la síntesis de proteínas, mostró que inhibe la replicación de poliovirus y virus de la vacuna en cultivo tisular.

Se conoce que tiene actividad sobre las enzimas del ciclo de Krebs, así como, un bloqueo en la integración de aminoácidos, como ácidos ribonucleicos en los ribosomas, considerándola algunos como una toxina mitocondrial. (70-74-79)

El Timo juega un papel entral en la maduración de las células T de progenitores no diferenciados.



## EMETINA - DEHIDROEMETINA.

Mucho del desarrollo de las células T, es dependiente de proteínas reguladoras, la inhibición de la síntesis de estas proteínas, evita la maduración de las células T.

La Emetina inhibe la síntesis de proteínas reguladoras, previniendo la formación de Ac específicos e inhibiendo la función fagocitaria de los macrófagos.

El tratamiento con Emetina a animales de experimentación, causó una masiva destrucción de las estructuras del Timo, principalmente en la región cortical.

Suprime la síntesis de DNA en más del 90% 24h después de su administración, la síntesis de RNA y proteínas son inhibidas 40 a 60% respectivamente. Se puede argumentar que el blanco primario de la Emetina son las proteínas reguladoras, que promueven la proliferación y diferenciación de las células T. (75)

La Emetina se encuentra entre las principales sustancias con posibilidad de modular la respuesta inmune inespecífica. (74)

En la década de los 60, el tratamiento para EM en el Hospital Vraz Pisek, de Checoslovaquia, incluía fisioterapia, hidroterapia, masajes, electroterapia transcerebral y transcerebroespinal, diatermias, psicoterapia, reflexoterapia. Con una estancia hospitalaria de 23.2 días promedio. Desde Junio de 1966 iniciaron el uso de farmacoterapia adyuvante. Por esa época ya se conocía la actividad antiviral de la Emetina, por lo que se aplicó a una paciente con EM que presentaba Herpes Zoster y sorpresivamente presentó mejoría de las manifestaciones de EM, llevándose a cabo entonces, un estudio con 82 pacientes, excluyéndose a los que padecían enfermedad cardiovascular, renal, hepática o hipersensibilidad a la droga; se administró IM a una dosis total de 0.21 gm a 0.35 gm junto con piridoxina. La droga fue bien tolerada; de los 82 pacientes, 75 (91.5%) mostraron mejoría ya sea objetiva o subjetiva. Comparado con pacientes tratados con vasodilatadores, cloroquina, esteroides, etc.

## EMETINA - DEHIDROEMETINA.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, palpitaciones y alergias. (71-72)

En 1959 Brossi, descubrió la Dehidroemetina, el cual, es un derivado sintético de la Emetina, junto con la cual, comparte iguales propiedades farmacológicas, pero es más potente, menos tóxica y de eliminación más rápida, por lo que su uso es más seguro.

Se les administró Dehidroemetina, a 60 pacientes con EM, por 23 días, la administración fue IM, dosis máxima total entre 0.48gm a 1.5gm. Al compararlo con otros dos grupos de pacientes, uno tratado con Emetina y el otro con otros medicamentos. Los tratados con Emetinas obtuvieron mejor resultado, lo cual fue evidente al valorar espasticidad, sintomatología piramidal, ataxia, función de los esfínteres vesical y rectal, arreflexia abdominal y alteraciones en la sensibilidad. La Dehidroemetina fue mejor que la Emetina y con menos efectos adversos. Se observó mayor efectividad en los pacientes que se encontraban en exacerbación. (74)

La Dehidroemetina comparte con la Emetina similares manifestaciones tóxicas, aunque en menor grado. Estas manifestaciones son de 4 categorías:

- 1- Reacción local, en el sitio de administración.
- 2- Gastrointestinales.
- 3- Cardiovasculares.
- 4- Neuromusculares.

La mayoría de estas manifestaciones aparecen antes de los 10 días de tratamiento, son transitorias o remiten al suspender la droga, las personas de edad son más sensibles.

Las indicaciones para suspender el tratamiento son: Precordialgia, cambios EKG persistentes y Neuritis.

La reacción local y los problemas gastrointestinales son los más frecuentes.

## EMETINA - DENIDROEMETINA.

Los efectos cardiovasculares son: precordialgia, disnea, taquicardia, arritmias, hipotensión arterial, miocarditis, pericarditis, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco. Las manifestaciones cardiovasculares se observaron en 77 (82.8%) de 93 pacientes, cambios EKG 52.7%, disminución de la TA 35.5%, precordialgias 35.5%, disnea 15%, taquicardia 12.9%. Todos fueron transitorios excepto cambios EKG que persistieron 1 o más semanas, o se presentaron hasta 2 semanas después de terminado el tratamiento, son empeorados con el ejercicio pero no los producen.

El mecanismo patofisiológico exacto, responsable de la disfunción neuromuscular no es claro, aunque un efecto tóxico directo sobre la fibra muscular es favorecido. La miopatía es reversible. Se concluye que la anomalía en la banda 2 y otros cuadros miopáticos reflejan un efecto directo de la emetina sobre la función subcelular, una lesión mitocondrial y/o un efecto sobre la síntesis de proteínas se cree sea la causa primaria.

Al microscopio electrónico se observó disrupción inespecífica de la arquitectura miofibrilar y edema mitocondrial.

El efecto local se observó casi en el 100% de pacientes manifestado por dolor, necrosis o absceso frío en el lugar de la inyección.

De las manifestaciones gastrointestinales la diarrea fue la más frecuente. (76-77-78)

## METODOLOGIA

El presente estudio piloto, se realizó en la División de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, en el cual se comparó la efectividad de la Dehidroemetina en el manejo de pacientes que padecen de Esclerosis Múltiple (EM). El estudio se inició en Mayo de 1989 y finalizó en Enero de 1990. Se seleccionaron 30 pacientes, los que cumplieron con los siguientes CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1- Tener el diagnóstico de EM clínicamente definida de acuerdo a los nuevos criterios de Poser.
- 2- Tener IRM y/o BOC presentes en el LCR.
- 3- Sin tratamiento para EM un mes antes.
- 4- Consentimiento informado.

### CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1- Enfermedad cardíaca.
- 2- Enfermedad muscular.
- 3- Enfermedad renal.
- 4- Enfermedad hepática.
- 5- Sensibilidad a la Dehidroemetina.

Al momento de ser aceptados en el estudio 30 pacientes (100%) tenían realizado IRM; 15 pacientes (50%) PEV y a 22 pacientes (73%) se les había realizado BOC en LCR.

El grupo consistió en 15 hombres (50%) y 15 mujeres (50%).

El rango de edad en que inició la enfermedad fue de 14 a 57 años con una edad promedio de 28a. (fig.1)

La edad de los pacientes al ingresar al tratamiento fue en el rango de 24 a 62 años, con un promedio de 34.7 años. (fig.2)

El grupo de pacientes se clasificó en 3 categorías.

- 1- Brotes o Exacerbación/remisión. su característica es el apareamiento de nuevos signos y síntomas con una duración de 5 días a 2 meses, o empeoramiento de los ya existentes.

## METODOLOGIA.

**CRONICA PROGRESIVA:** Su característica es, empeoramiento progresivo, sin remisión, por un mínimo de 6 meses, que determine un empeoramiento igual o mayor a 0.5 en el puntaje de la escala de incapacidad expandida (EDSS) de KURTZKE. (80)

**ESTABLE:** Cuando los pacientes presentan una fase continua de su enfermedad, sin mejorar ni empeorar.

La edad de los pacientes al ingresar al estudio fue en un rango de 24 a 62 años, con una edad media de 34.7 años. (Fig.2)

La evolución de la enfermedad en meses, fue de 6 a 360 con una media de 82 meses (Fig.3)

**MEDICAMENTOS RECIBIDOS POR LOS PACIENTES PREVIAMENTE.**

18 pacientes (60%) recibieron múltiples ciclos de Prednisona.

6 pacientes (20%) recibieron Prednisona más otros medicamentos.

6 pacientes (20%) no tuvieron medicamentos previos.

De los 30 pacientes participantes se les administró Prednisona más Dehidroemetina a 23 (76.6%). A 5 pacientes (16.6%) se les administró solo Prednisona. Dos pacientes solicitaron ser tratados solo con Dehidroemetina, éstos quedaron fuera del análisis final.

**EL ESQUEMA DEL TRAMIENTO FUE EL SIGUIENTE.**

Los pacientes se dividieron en dos grupos.

GRUPO A	GRUPO B
PREDNISONA N= 5	PREDNISONA+DEHIDROEMETINA N=23
100mg.vo.c/d por 4 días	PREDNISONA DEHIDROEMETINA
75mg.vo.c/d por 4 días	lamp.30mg.IM.c/dx10d
50mg.vo.c/d por 4 días	Similar suspender 8 días
25mg.vo.c/d por 4 días	a lamp.30mg.IM.c/dx10d
15mg.vo.c/d por 4 días	GRUPO A lamp.30mg.IM.c/semx4sem
10mg.vo.c/d por 4 días	lamp.30mg.IM.c/2sem#2
5mg.vo.c/d por 4 días	lamp.30mg.IM.c/mes
0mg	

#### METODOLOGIA.

A todos los pacientes se les efectuó los siguientes estudios pre-tratamiento y durante el tratamiento:

Química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y electrocardiograma, es de mencionar que todos los estudios fueron normales.

A todos los pacientes se valoró pre-tratamiento con respecto a:

1. examen físico, 2. valoración neurológica, valoración del puntaje de la Escala del Sistema Funcional (EFS) y valoración de la Escala Expandida del Estado de Incapacidad (EDSS) de Kurtzke (80). Posteriormente se valoró a los pacientes utilizando las escalas de -

Kurtzke cada semana el primer mes, y después cada mes por 3 meses.

Para el análisis de los resultados se utilizó la prueba estadística de T Student.

## RESULTADOS.

A los 30 pacientes que participaron en el estudio se les había realizado IRM, siendo positivo a lesiones compatibles con EM en 29 de ellos (96%), en un paciente (3.3%) el estudio fue normal. 15 pacientes (50%) tenían realizado PEV en 14 de ellos (93.3%) fue anormal, siendo normal en un paciente (6.6%). 22 pacientes (73%) tenían realizado el estudio de BOC en el LCR, en 18 de ellos (81.8%) fueron positivas y ausentes en 4 pacientes (18.8%). (Tabla 1)

La distribución de las lesiones encontradas en la IRM fue la siguiente: Periventriculares en 19 pacientes (65.5%), periventriculares más otra localización en 9 pacientes (31%) y Modular un paciente (3.4%). (Tabla 2)

Al observar la edad de inicio de la enfermedad, el rango es de 14-57 años, con una edad promedio de 28 años; hubo 13 pacientes (43.3%) en las edades de 21 a 30 años, menores de 40 años fueron 26 pacientes (86.6%) y mayores de 40 años 4 pacientes (13.3%). (Fig.1)

El rango de edad de los pacientes participantes fue de 24 a 62 años con una edad promedio de 34.7 años. 15 pacientes (50%) estaban entre 21 a 30 años, menores de 40 años fueron 24 pacientes (70.6%), 6 pacientes (20%) eran mayores de 40 años. (Fig.2)

Los pacientes se clasificaron en Brote 15 pacientes (50%); Crónica Progresiva 12 pacientes (40%) y Estable 3 pacientes (10%). (Tabla 3 y Fig.2)

La frecuencia acumulada en relación a la evolución en meses fue la siguiente: El 100% de la forma estable se alcanzó a los 90 meses de evolución, el 100% de la forma en Brote se alcanzó en 150 meses de evolución y la forma Crónica Progresiva se alcanzó el 100% a los 360 meses de evolución. (Fig.3)

Al comparar la valoración inicial realizada a través de la escala del sistema funcional (ESF) de KURTZKE (80) de cada uno de los pacientes, con la valoración final a las 12 semanas, con la misma escala

## RESULTADOS .

Se observó una disminución de el total de puntos, en cada uno de los pacientes, sin considerar el tratamiento dado. (Fig.4)

Cuando se comparó utilizando la misma escala ESF, el promedio de puntos semanal, del grupo de pacientes, fue menor en la última semana con respecto a la primera valoración. (Fig 5)

Comparando la valoración inicial realizada con la Escala de Incapacidad Expandida (EDSS) de KURTZKE (80), con la valoración a las 12 semanas, de cada uno de los pacientes, se observó una disminución en el total de puntos de la mayoría de ellos, independientemente del tratamiento dado. (Fig.6)

Al comparar utilizando la misma escala EDSS, el promedio por semana, de todo el grupo, se observó disminución de el total de puntos en la última semana, con respecto a la valoración inicial. (Fig.7)

Al valorar a los pacientes con la ESF, los sistemas más afectados fueron: Piramidal 93.3% ; Cerebelo 93.3% ; Sensibilidad y Esfínteres en un 76.6% cada uno. Al valorar la mejoría utilizando la misma ESF, las lesiones del Tallo Cerebral mejoraron en un 100%, la Función Mental en 82% y Piramidal 75% (Tabla4).

Al comparar la mejoría con el Tratamiento de Prednisona más Dehidroemetina, utilizando la ESF, dentro del mismo grupo, se observó que el promedio de la valoración inicial fue de 15.82 y al final de las 12 semanas fue de 7.69, siendo la diferencia estadísticamente significativa con valor de P menor de 0.001 . (Tabla 5)

Sin cambiar el tratamiento pero valorando al grupo con la EDSS, se observó un promedio inicial de 6.32 y al final de las 12 semanas fue de 4.59, siendo la diferencia estadísticamente significativa, con valor de P menor de 0.001 (Tabla 6)

Cuando se comparó la evolución de los pacientes tratados con Prednisona(5) y los tratados con Dehidroemetina más Prednisona (23) valorados con la ESF, se observó, que el grupo tratado con Dehidroemetina



## RESULTADOS.

Más Prednisona, presentó una mejoría estadísticamente significativa, con valor de P menor de 0.02 con respecto al grupo tratado con Prednisona. (Fig.8 Tablas 7-8).

Cuando se valoró los dos grupos de tratamiento utilizando la EDSS, se observó de nuevo, una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con Dehidroemetina más Prednisona, con respecto al grupo tratado con Prednisona, obteniendo valores de P menor de 0.05 (Fig.9 y Tablas 9-10)

Las complicaciones observadas en los 25 pacientes tratados con Dehidroemetina, fueron las siguientes:

25 Pacientes 100% Dolor en el sitio de la inyección.

6 Pacientes 24% Diarrea.

2 Pacientes 8% Aversión al tabaco.

2 Pacientes 8% Neuropatía.

1 Paciente 4% Taquicardia.

TABLA I

-----  
 D H E E N E L M A N E J O D E E M .

ESTUDIOS REALIZADOS

N= 30 PACIENTES.

IRM 30 PACIENTES 100% 29 PACIENTES 96%(+) 1PACIENTE 3.3%(-)  
 PEV 15 PACIENTES 50% 14 PACIENTES 93.3%(+) 1 PACIENTE 6.6%(-)  
 BOC 22 PACIENTES 73% 18 PACIENTES 81.8%(+) 4 PACIENTES 18.1%(-)  
 LCR

-----

TABLA 2

DHE EN EL MANEJO DE EM.

I R II.

N=29

DISTRIBUCION DE LAS LESIONES.

PERIVENTRICULARES	19 PTES. 65.5%
PERIVENTRICULARES Y TALLO	4 PTES. 13.7%
PERIVENTRICULARES Y CEREBELO	2 PTES. 6.8%
PERIVENTRICULARES-TALLO Y CEREBELO	1 PTE . 3.4%
PERIVENTRICULARES-TALLO Y MEDULA	1 PTE . 3.4%
PERIVENTRICULARES Y MEDULA	1 PTE . 3.4%
MEDULA	1 PTE . 3.4%

TABLA 3

CLASIFICACION DE E.M.

30 PACIENTES

BROTE	50. %	(15 PACIENTES)
PROGRESIVA	40. %	(12 PACIENTES)
ESTABLE	10. %	( 3 PACIENTES)

TABLA 4

DHE EN EL MANEJO DE LA EM.

MEJORIA FINAL EN EFS.

N= 30

	# DE PTES	%	# DE PTES MEJORADOS	%	PROMEDIO DE PUNTOS
PIE MIDAL	28	93.3	21	75	1.42
CEREBELO	20	93.3	17	60.7	1.00
TALLO	21	70.0	21	100	2.70
SENSIBILIDAD	23	76.6	17	73.9	1.74
ESFINTERES	23	76.6	14	60.8	1.04
VISION	7	23.3	4	57.1	0.71
FUNCION MENTAL	23	76.6	19	82.6	1.13
ESTATICIDAD	13	43.3	7	53.8	0.61

TABLA 5

DHE EN EL MANEJO DE EM.

SIGNIFICANCIA INTRAGRUPO

PDN + DHE N = 23

	EFSo	EFs1	EFs2	EFs3	EFs4	EFs8	EFs12
DN + DHE / AVG	15,82	12,50	10,10	11,60	9,66	8,61	7,69
T =	7,27	12,6	9,25	14,0	16,4	20,6	
P =	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

VALORES DE LIBERTAD  $(N1 + N2) - 2$

T = 1,68	P = 0,10	[23+23] - 2=44
T = 2,02	P = 0,05	
T = 2,42	P = 0,02	
T = 3,30	P = 0,002	
T = 3,55	P = 0,001	

TABLA 6

DHE EN EL MANEJO DE EM.

SIGNIFICANCIA INTRAGRUPO

PDN + DHE N = 23

	EDSS0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS8	EDSS12
PDN + DHE / AVG	6.32	5.97	5.33	5.91	5.5	4.88	4.56
T =		1.08	2.92	1.24	2.48	4.21	5.09
P =		0.10	0.01	0.10	0.02	0.001	0.001

VALORES DE LIBERTAD  $(N1 + N2) - 2$

$$(23+23) - 2 = 44$$

T = 1.68	P = 0.10
T = 2.02	P = 0.05
T = 2.42	P = 0.02
T = 2.70	P = 0.01
T = 3.30	P = 0.002
T = 3.55	P = 0.001

TABLA 7

P D N EN EL MANEJO DE E.M.

	EF50	EF51	EF52	EF53	EF54	EF58	EF512
PDN/AVG	10.80	8.50	5.33	6.25	6	7	5.80
PDN/STD	4.79	2.69	2.49	4.02	4.73	0	4.70
PDN+DHE/AVG	15.82	12.50	10.10	11.60	9.66	8.61	7.69
PDN+DHE/STD	4.85	5.88	5.98	5.90	4.86	4.82	5.04



TABLA 8

DHE EN EL MANEJO DE EM.

SIGNIFICANCIA INTERGRUPO.

PDN+DHE  
N= 23

PDN  
N= 5

	EFSo	EFs1	EFs2	EFs3	EFs4	EFs8	EFs12
	6.88	6.15	7.43	7.60	5.03	5.22	2.60
P=	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.02

VALORES DE LIBERTAD [N1+N2]-2=26

T= 1.70	P= 0.10	T= 2.05	P= 0.05	T= 2.47	P= 0.02
T= 2.77	P= 0.01	T= 5.43	P= 0.002	T= 3.70	P= 0.001

TABLA 9

D H E EN EL MANEJO DE E.M.

	EDSS0	EDSS1	EDSS2	EDSS3	EDSS4	EDSS8	EDSS12
PDN/AVG	4.60	3.75	3	2.50	3.10	3.50	3.10
PDN/STD	1.82	0.55	1.00	1.54	2.59	0	2.59
PDN+DHE/AV5	6.32	5.97	5.33	5.91	5.5	4.88	4.56
PDN+DHE/STD	1.47	1.56	2.05	1.61	1.78	2.19	2.35

TABLA 10

D H E E N E L M A N E J O D E E M .

SIGNIFICANCIA INTERGRUPO

PDH+DHE	PDH.
N= 23	N= 5

EDSS0 EDSS1 EDSS2 EDSS3 EDSS4 EDSS8 EDSS12

2.36 3.37 3.59 4.79 3.29 4.47 2.00

P = 0.05 0.01 0.002 0.001 0.01 0.001 0.05

VALORES DE LIBERTAD  $[N1+N2]-2 = 26$

T= 1.70 P= 0.10

T= 2.05 P= 0.05

T= 2.47 P= 0.02

T= 2.77 P= 0.01

T= 3.43 P= 0.002

T= 3.70 P= 0.001

TABLA 11

DHE EN EL MANEJO DE E.M.

COMPLICACIONES DHE 25 PACIENTES.

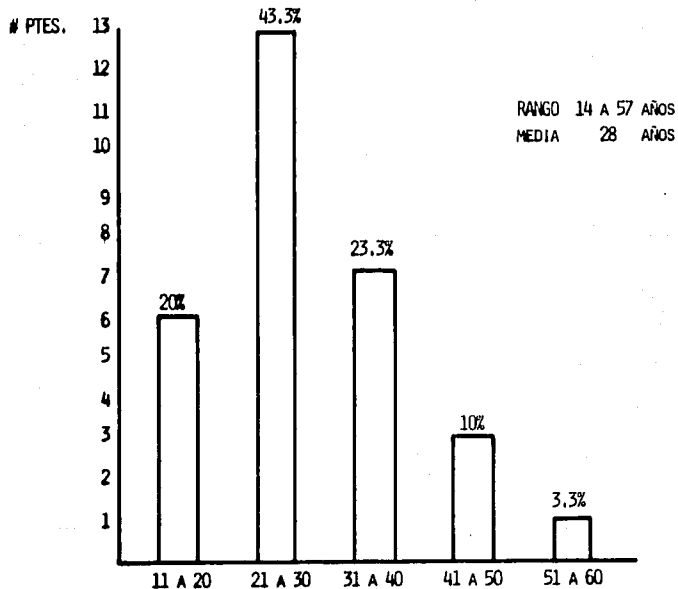
PACIENTES	%	COMPLICACIONES.
25	100	DOLOR.
6	24	DIARREA.
2	8	NEUROPATIA.
2	8	AVERSION AL TABACO.
1	4	TAQUICARDIA.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

# DHE EN EL MANEJO DE E.M.

EDAD DE INICIO

N = 30



# DHE EN EL MANEJO DE EM

## EDAD ACTUAL Y CLASIFICACION

N = 30

# PACIENTES

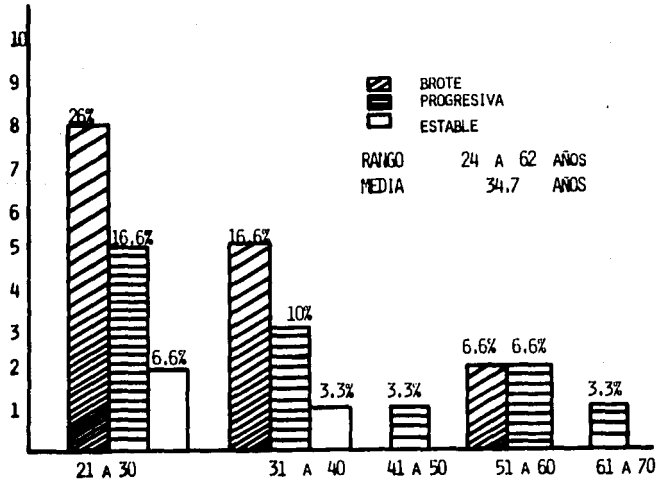


Figura 2

DHE EN EL MANEJO DE EM.

FRECUENCIA ACUMULADA

% ACUMULADO

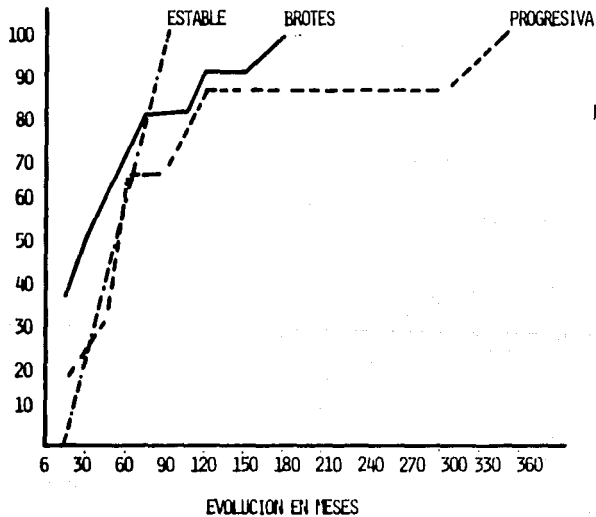


Figura 3

## DHE EN EL MANEJO DE LA EM

(ESCALA FUNCIONAL 1A VS ULTIMA 12 SEM)

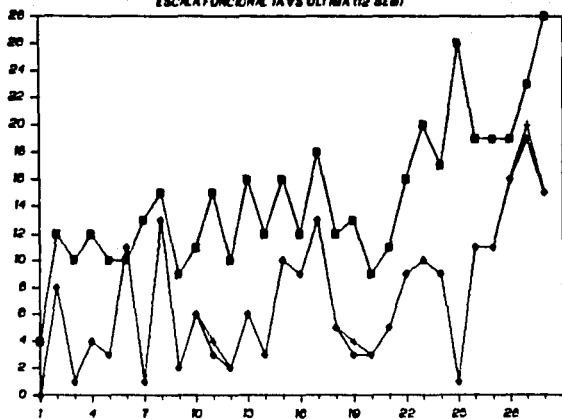


Figura 4



# DHE EN EL MANEJO DE LA EM

ESCALA FUNCIONAL PROMSEMANAL

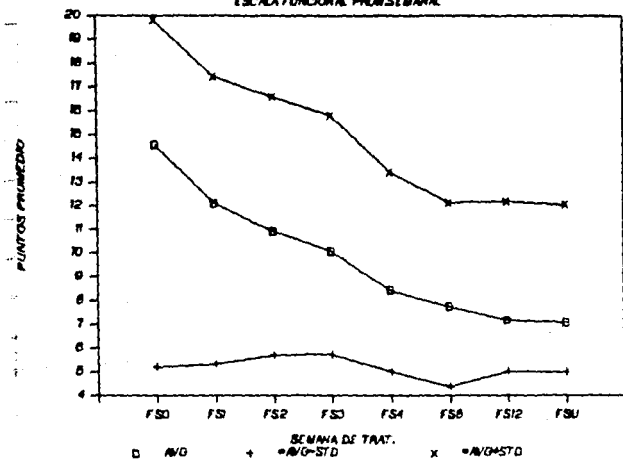


Figura 5

## DHE EN EL MANEJO DE LA EM

EBIC DE INCAPACIDAD (EDSS) BEM VS ULT.S

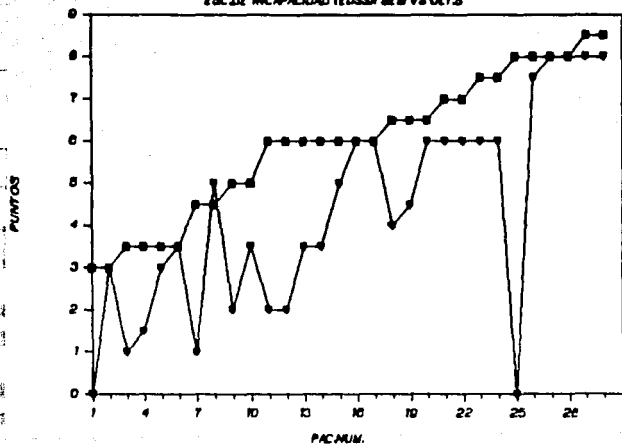


Figura 6

## DHE EN EL MANEJO DE LA EM

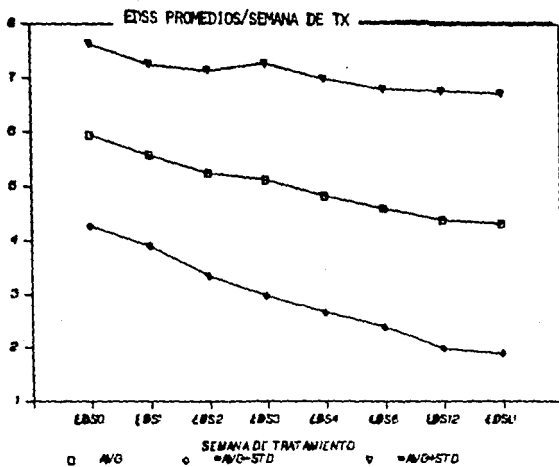


Figura 7

## DHE EN EL MANEJO DE LA EM

DHE+PDN VS PDN / PROMEDIO SEMANAL DE FS

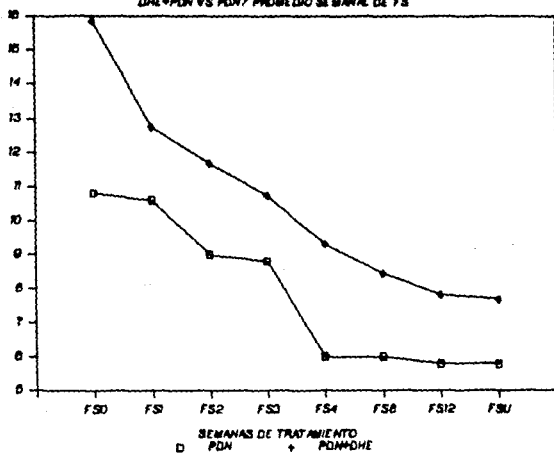


Figura 8

## DHE EN EL MANEJO DE LA EM

DHE+PDN VS PDN/PROMEDIO SEMANAL/ED95

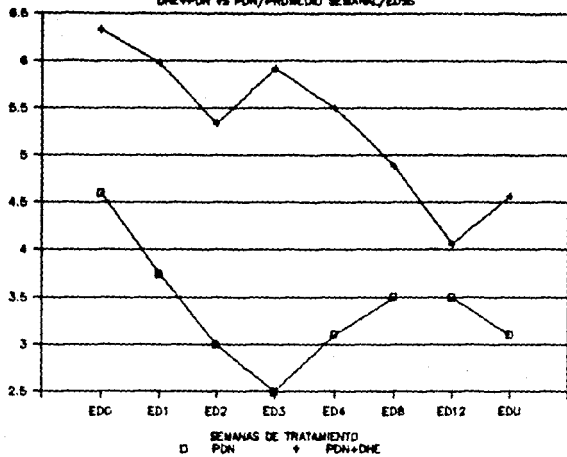


Figura 9

## DISCUSION.

La etiología de la Esclerosis Múltiple (EM), permanece desconocida; la explicación por el momento, aceptada como probable, es que sea de causa viral o una respuesta inmune aberrante inducida por un virus. (42)

Como una consecuencia, a la gran participación del sistema inmunológico, en el desarrollo y continuidad de las placas desmielinizantes en el SNC, los esquemas de tratamiento que llaman la atención, son aquellos que supriman o modulen la respuesta inmune o tengan algún factor antiviral. Hasta la fecha, aún no se tiene a la mano una modalidad de tratamiento que sea absolutamente efectiva. (54-63)

El objetivo del presente estudio piloto, fue valorar la respuesta de los pacientes con EM al tratamiento con Dehidroemetina más Prednisona, comparado con la respuesta de los pacientes con EM tratados solo con Prednisona. La finalidad es ofrecer un tratamiento alternativo, que sea barato y con poca toxicidad, ya que los pacientes por la misma naturaleza de la enfermedad, se verán sometidos cada vez más, a tratamientos de duración prolongada.

El resultado de los estudios especiales, fueron similares a los reportados en otros trabajos. La IRM cada vez demuestra ser más sensible, en la detección de lesiones compatibles con EM. La localización de las lesiones mostradas por IRM en la región periventricular, con la mayoría de estudios realizados en ese sentido. (36-37-38) La edad de inicio de la EM en nuestros pacientes fue de 14 a 57 años, lo que está dentro del rango establecido de 10 a 50 años; menores de 40 años fueron 24 pacientes (70.6%), siendo lo frecuentemente encontrado. En nuestro grupo no hubo predominancia del sexo femenino, como la mayoría reporta, ya que fue un 50% para cada sexo.

Se sabe que la evolución más larga es para la forma Crónica Progresiva, lo que está de acuerdo a nuestros resultados ya que fue la de

## DISCUSION.

Más tiempo de evolución con 360 meses. (13-16)

Para la valoración de la evolución de los pacientes, utilizamos la ESF y la EDSS de Kurtzke, las cuales son recomendadas, para este tipo de estudio. (80)

No hay al momento, un criterio universalmente aceptado, en cuanto a la duración del tratamiento con prednisona, ni por cuanto tiempo y a que dosis, se hará la disminución del medicamento. (56-66)

Nosotros proponemos el siguiente esquema, para el uso de Prednisona: iniciar con una dosis de 100mg.vo.c/d por 4d. luego 75mg.vo.c/d por 4d. 50mg.vo.c/d por 4d. 25mg.vo.c/d por 4d. 15mg.vo.c/d por 4d. 10mg.vo.c/d por 4d. 5mg.vo.c/d por 4d. Suspender. Con una duración total de 28 días. Se administró a 28 pacientes, en la forma antes descrita y no hubo las complicaciones descritas, con el uso de Prednisona por largo tiempo. (52)

El esquema más conocido, para el manejo de Dehidroemetina, es el utilizado, para el manejo de Abseso hepático amebiano, en el que se recomienda la dosis de 1mg./Kg/d. Sin pasar de 65mg/d por 10 días (76)

En estudios realizados con Dehidroemetina en el manejo de EM se utilizó una dosis total de 1gm a 1.5gm. reportando buenos resultados, pero no se repitieron dichos estudios. (74)

Nosotros proponemos un esquema de administración de Dehidroemetina el cual consiste en administrar 1M 30mg.c/d por 10 días, suspender su administración por 8 días, luego 30mg.IM.c/d por 10 días. Posteriormente 30mg.IM.c/semana por 4 semanas, luego cada dos semanas en dos ocasiones, para quedar con 30mg.IM.c/mes.

Simultáneamente administrar Prednisona de acuerdo al esquema antes propuesto. Cuando se comparó un grupo de pacientes tratados con estos dos medicamentos (Dehidroemetina más Prednisona), con otro

## DISCUSION.

Otro grupo de pacientes tratados solo con Prednisona, se observó una diferencia estadísticamente significativa, en favor del grupo tratado con Dehidroemetina más Prednisona.

Aunque la respuesta de los pacientes al tratamiento de los dos medicamentos, fue mayor en los pacientes en Brote, también se observó mejoría en los que tenían EM Crónica Progresiva. No se observó ningún cambio significativo, en los pacientes con EM Estable.

Durante el tratamiento no se observaron complicaciones, que justificaran la suspensión de mismo.

El estudio se llevó a cabo con pacientes ambulatorios, los cuales se administraban los medicamentos en su domicilio.

Las complicaciones más frecuentes, ocasionadas por la Dehidroemetina fueron: Dolor en el lugar de la inyección y Diarrea; esto está de acuerdo con estudios previos de toxicidad de la Dehidroemetina. (77)

La Dehidroemetina goza de similar actividad que la Emetina, a la cual se le encontró actividad antiviral en 1912. Su mecanismo de acción se cree sea por inhibición de la replicación del DNA, Proteínas y RNA. Inhibiendo la síntesis de Proteínas Reguladoras, las que son indispensables para el desarrollo de las células T. De esta manera se cree tiene efecto antiviral y sobre la respuesta inmune. (75-74)

En conclusión proponemos a la Dehidroemetina más Prednisona, como tratamiento alternativo, para los pacientes que padecen de EM ya sea en la forma de Brote o en la forma Crónica Progresiva. Es necesario un mayor número de estudios controlados para verificar su eficacia.



C O N C L U S I O N E S .

- 1 - LA DEHIDROEMETINA JUNTO CO PREDNISONA MOSTRO SER MEJOR QUE SOLO PREDNISONA.
- 2 - EN TODOS LOS PACIENTES FUE POSIBLE RETIRAR LA PREDNISONA SIN ALTERAR LA MEJORIA LOGRADA.
- 3 - NO EXISTIO COMPLICACIONES CON EL USO CRONICO DE LA DEHIDROE - TINA A LAS DOSIS Y ESPACIOS PROPUESTOS.
- 4 - LAS COMPLICACIONES DE LA DEHIDROEMETINA FUERON MAS GASTROIN- TESTINALES Y DE NERVIO PERIFERICO QUE CARDIACAS O MUSCULARES.

## R E C O M E N D A C I O N E S .

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL PRESENTE ESTUDIO PILOTO  
JUSTIFICAN LA REALIZACION DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO A  
LARGO PLAZO USANDO DEHIDROEMETINA EN EL MANEJO DE PA -  
CIENTES QUE PRESENTEN ESCLEROSIS MULTIPLE.

#### REFERENCIAS.

- 1 - Compston, A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51:1249-1252, 1988.
- 2 - Dejong, R.N. Multiple Sclerosis. History, definition and general considerations. En: Vinken, P.S., Bruyn, G.W. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 9. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases. North-Holland, Amsterdam, 1970:45-62.
- 3 - Kurland, L.T. The epidemiologic characteristic of Multiple Sclerosis. En: Vinken, P.S., Bruyn, G.W. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 9. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases. North-Holland, Amsterdam, 1970:63-84.
- 4 - Weinshenker, B.G. et al. The natural history of Multiple Sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112:133-146, 1989.
- 5 - Berr, C. et al. Risk factors in Multiple Sclerosis: a population-based case-control study in Hautes Pyrénées, France. *Acta Neurol. Scand.* 80:46-50, 1989.
- 6 - Weinshenker, B.G. And Ebers, G.C. The natural history of Multiple Sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 14:255-261, 1987.
- 7 - Rodriguez, M. Multiple Sclerosis: Basic concepts and hypothesis. *Mayo Clinic Proc.* 64:570-576, 1989.
- 8 - Kocsis, J.D. And Waxman, S. Demyelination: causes and mechanisms of clinical abnormality and functional recovery. En: J.C. Koetsier (ed) *Handbook on Clinical Neurology*. Vol 3 (47). Demyelinating Diseases. Elsevier Science. Publishers B.V, Amsterdam 1985:29-47.
- 9 - Elfás, S.B. Oligodendrocyte Development and the Natural history of Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* 44:1294-1299, 1987.
- 10 - Traugott, U. And Lebon, P. Multiple Sclerosis: Involvement of Interferons in lesion pathogenesis. *Ann. Neurol.* 24:243-251, 1988
- 11 - Lisak, R.P. Multiple Sclerosis: Evidence for immunopathogenesis. *Neurology* 30:99-105, 1980.

REFERENCIAS.

- 12 - Reder, A.T. And Arnason, G.W. Immunology of Multiple Sclerosis. En: J.C. Koetsier (ed) Handbook of Clinical Neurology. Vol 3 (47): Demyelinating Diseases. Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam. 1985:337-395.
- 13 - Kurtzke, J.F. Clinical Manifestations of Multiple Sclerosis. Vinken, P.J. Bruyn, G.W. (eds) Handbook of Clinical Neurology. Vol. 9. Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases. North-Holland Amsterdam. 1970: 337-395.
- 14 - McAlpine, et al. Multiple Sclerosis: a reappraisal. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1972.
- 15 - Adams, R.D. Victor, M. Principles of Neurology. McGraw-Hill. New York. Inc. 4<sup>o</sup> edition, 1989.
- 16 - Kelly, R. Clinical Aspects of Multiple Sclerosis. En: J.C. Koetsier (ed) Handbook of Clinical Neurology. Vol 3 (47). Demyelinating Diseases. Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam, 1985:49-78.
- 17 - Kurtzke, J.F. Patterns of Neurologic involvement in Multiple Sclerosis. Neurology 39:1235-1238, 1989.
- 18 - Jacobson, D.M. et al. Optic Neuritis in the elderly: Prognosis for visual recovery and long-term follow-up. Neurology 38:1834-1837, 1988.
- 19 - Miller, D.H. et al. The early risk of Multiple Sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. Ann. Neurol. 26:635-639, 1989.
- 20 - Frith, J.A. Mcleod, J.G. Pregnancy and Multiple Sclerosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 51:495-498, 1988.
- 21 - Goodkin, D.E. et al. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospectively followed-up population with Multiple Sclerosis. Arch. Neurol. 46:1107-1112, 1989.

#### REFERENCIAS.

- 22 - Moulin, D.E. et al. Pain Syndromes in Multiple Sclerosis. *Neurology* 38:1830-1834, 1988
- 23 - Masucci, T.F. et al. Bilateral ballism in Multiple Sclerosis. *Neurology* 39:1641-1643, 1989
- 24 - Fisher, M. et al. Hand muscle atrophy in Multiple Sclerosis. *Arch.Neurol.* 40:811-815, 1983
- 25 - Katusic, S. et al. Incidence and clinical features of Trigeminal Neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann.Neurol.* 27:89-95, 1990
- 26 - Gilbert, J.J. Sadler, M. Unsuspected Multiple Sclerosis. *Arch.Neurol.* 40:533-536. 1983
- 27 - McDonald, W.I. Silberberg, D.H. The diagnosis of Multiple Sclerosis. En: W.I. McDonald, D.H. Silberberg (eds) *Multiple Sclerosis*. Butterworths International Medical Reviews, London 1986:1-10.
- 28 - Swanson, J.W. Multiple sclerosis: Update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 64:577-586, 1989
- 29 - Schumacher, et al. Problem of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 122:552-568, 1965
- 30 - Rose, A.S. et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 26:20-22, 1976
- 31 - McDonald, W.I. y Halliday, a.m. diagnosis and clasification of multiple sclerosis. *Br.Med.Bull.* 33:4-9, 1977
- 32 - Poser, C.M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.* 13:227-231, 1983
- 33 - Kostulas, V.K. et al. Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. Principles for demonstration and interpretation based on findings in 1114 neurological patients. *Arch.Neurol.* 44: 1041-1044, 1987
- 34 - Lefvert, A.K. y Link, H. IgG production within the Central Nervous System: A critical review of proposed formulae. *Ann.Neurol.* 17:13-20, 1985

#### REFERENCIAS.

- 35 - Rudick, R.A. et al. Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid Kappa chains in MS: Comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 39:964-968, 1989.
- 36 - McDonald, W.I. Y Barnes, D. Lessons From Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *TINS* 12:376-379, 1989
- 37 - Fazecas, F. Criteria for an increase specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38:1822-1825, 1988
- 38 - Koopmans, R.A. et al. The lesion of multiple sclerosis: Imaging of acute and chronic stages. *Neurology* 39:959-963, 1989
- 39 - Koopmans, R.A. et al. Bening versus chronic progressive multiple sclerosis: Magnetic Resonance Imaging features. *Ann. Neurol.* 25: 74-81, 1989
- 40 - Baumhefner, R.W. et al. Quantitative multiple sclerosis plaque assessment with Magnetic Resonance Imaging. Its correlation with clinical parameters, evoked potentials and intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Arch. Neurol.* 47:19-26, 1990
- 41 - Namerow, N.S. Somatosensory recovery functions in multiple sclerosis patients. *Neurology* 20:813-817, 1970
- 42 - Johnson, R.T. Viral aspects of multiple sclerosis. En: J.C. Koetsier (ed) *Handbook of Clinical Neurology* vol 3(47): Demyelinating Diseases. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1985:319-313
- 43 - Adams, J.M. et al. Measles antibodies in patients with multiple sclerosis and with other neurological and nonneurological diseases. *Neurology* 20:1039-1042, 1970
- 44 - Shirodaria, P.V. et al. Viral antibody titers. Comparison in patients with multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. *Arch. Neurol.* 44:1237-1241, 1987
- 45 - Vandvik, B. y Norrby, E. Paramyxovirus SV5 and multiple sclerosis. *Nature* 338:769-771, 1989

#### REFERENCIAS.

- 46 - Waksman, B.H. Multiple Sclerosis. Relationship to a retrovirus?. Nature 337:599, 1989
- 47 - Sibley, W.A. Drug treatment of Multiple Sclerosis. En: Vincken, P.J., Bruyn, G.W. (eds) Handbook of Clinical Neurology, vol. 9. Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases. North-Holland, Amsterdam, 1970:45-62
- 48 - Myers, L.W. et al. Evaluation of Levamisole as a treatment for Multiple Sclerosis. Neurology 37:363, 1977
- 49 - Miller, H. Multiple Sclerosis: Treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). Lancet, ii, 1120-1122, 1961
- 50 - Ellison, G.E. y Miers, L.W. Immunosuppressive drugs in Multiple Sclerosis: Pro and con. Neurology 30:28-32, 1980
- 51 - McDonald, W.I. Attitudes to the treatment of Multiple Sclerosis. Arch. Neurol. 40:667-671, 1983
- 52 - Pascuzzi, R.M. et al. Long-term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis: Report of 116 patients. Ann. Neurol. 15:291-298, 1984
- 53 - Barnes, M.P. et al. Intravenous methylprednisolone for Multiple Sclerosis in relapse. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 48:157-159, 1985
- 54 - Merten, J. Drug treatment of patients with Multiple Sclerosis En: J.C. Koetsier (ed) Handbook of Clinical Neurology, vol 3 (47): Demyelinating Diseases. Elsevier Science Publishers, B.V. Amsterdam, 1985: 187-212
- 55 - Milligan, N.M. et al. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with Multiple Sclerosis. 1. Clinical effects. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 50: 511-516, 1987
- 56 - Troiano, R. et al. Steroid therapy in Multiple Sclerosis. Point of view. Arch. Neurol. 44:803-807, 1987

#### REFERENCIAS.

- 57 - Rudick, R.A. et al. Drug treatment of Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 7:150-159, 1987
- 58 - Goodking, D.E. et al. Cyclophosphamide in chronic progressive Multiple Sclerosis. Maintenance vs nonmaintenance therapy. *Arch. Neurol.* 44:823-827, 1987
- 59 - Bornstein, M.B. et al. A pilot trial of Copl in exacerbating-remitting Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 317:408-414, 1987
- 60 - Weiner, H.L. et al. Immunotherapy of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 23:211-222, 1988
- 61 - Troiano, R. et al. Is steroid therapy in Multiple Sclerosis superior to corticotropin therapy?. *Arch. Neurol.* 46:362, 1989
- 62 - Thompson, A.J. et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 39:969-971, 1989
- 63 - Weiner, H.L. y Paty, D.W. Diagnostic and therapeutic trials in Multiple Sclerosis: A new look. Summary of Jekyll Island workshop. *Neurology* 39:972-976, 1989
- 64 - Weiner, H.L. et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of Multiple Sclerosis. *Neurology* 39:1141-1149, 1989
- 65 - Noseworthy, J.H. et al. A referendum on clinical trial research in Multiple Sclerosis: The opinion of the participants at the Jekyll Island workshop. *Neurology* 39:977-981, 1989
- 66 - Carter, J.L. y Rodríguez, M. Immunosuppressive treatment of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 64:664-669, 1989
- 67 - Weiner, H.L. Immunological treatment of Multiple Sclerosis. *Lancet*, i:699-701, 1989
- 68 - Rodríguez, M. y Lennon, V.A. Immunoglobulins promote remyelination in the Central Nervous System. *Ann. Neurol.* 27:12-17, 1990



## REFERENCIAS

- 69 - Grunberg, E. y Prince, H.N. Studies on the antiviral activity of emetine and related substances. En: D. Perlman y R.A. Day (eds) Am.Soc.Microbiol., Ann. Arbor, Michigan 1966: Abstr.73 p.33
- 70 - Grunberg, E. y Prince, H.N. Antiviral activity of emetine, 2-dehydroemetine, and 2-dehydro-3-noremetine. En: G.L. Hobby (ed) Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Am.Soc.Microbiol., Ann Arbor, Michigan 1967:527-530
- 71 - Lenský, P. Emetin in der behandlung der Multiplen Sklerose. Zschr. ärztl.Fortbild 62.Jg H.6.:322-326, 1968
- 72 - Grunberg, E. y Prince, N.E. Experimental methodology and the search for effective antiviral agents. Ann.N.Y.Acad.Sci.173:122-130, 1970
- 73 - Lenský, P. Therapeutische anwendung von emetin und dehydroemetin bei Multipler Sklerose. Munch.Med.Wschr.113: 231-235, 1971
- 74 - Palisa, V. Moznosti stimulece nespecifické imunity umelymi technikami. Použitě a používané látky a postupy, a stanovení jejich efektu. Cas.Lék.ces.116:1537-1542, 1977
- 75 - Antoni, F. et al. the immunosuppressive effect of acute doses of emetine on murine thimic cells. Int.J.Immunopharmac.9:333-340, 1987
- 76 - McEvoy, G.K. AHFS, Drug Information. STAFF, N.Y. 1986:32-33
- 77 - Klatskin, G. y Friedman, H. emetine toxicity in man: studies on the nature of early toxic manifestations, their relation to the dose level and their significance in determining safe dosage. Ann.Intern.Med.28:892-915, 1948
- 78 - Mateer, J. et al. Reversible Ipecac myopathy. Arch.Neurol.42: 188-190, 1985
- 79 - Lachman, M.F. et al. Emetine identified in urine by HPLC, with fluorescence and ultraviolet/diode array detection, in patient with cardiomyopathy. Clin.Chem.35:499-502, 1989
- 80 - Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444-1452, 1983