

Diario Tomo 2 - Abril de 2007

Artículo 7

Aguda terapias para Mielitis Transversa

Benjamin Greenberg, MD, MHS

Profesor Asistente, Richard T. Johnson, División de Neurología, Neuroinmunología e Infecciones del Departamento de Neurología,

Johns Hopkins School of Medicine Co-Director de la Johns Hopkins Centro de Mielitis Transversal

Adaptado de una ponencia presentada en el Simposio de 2006 de Enfermedades Neuroinmullógicas Raras

Este artículo examina el papel de los diversos tratamientos para el trastorno Neuroinmullógico agudo que afectan a la médula espinal. Quisiera comenzar mi conversación hablando de estas terapias en el contexto de las fases comunes de la enfermedad en diversas condiciones Neuroinmullógicas. Una de las etapas es la de inflamación aguda que incluye la infiltración de células inmunitarias en el sistema nervioso. Estas son las células que no pertenecen al sistema nervioso central y que actúan sobre las neuronas y células gliales de manera perjudicial. Este proceso es complejo en el que hay una variedad de factores que son secretados por estas células y estamos investigando el papel estos diferentes factores en el daño grave a el sistema nervioso.

Otra etapa en el proceso de la enfermedad crónica implica degeneración. Después de que la inflamación ha desaparecido, puede haber cambios en los nervios que se producen mas tarde. Por lo tanto, hay una ventana de oportunidad durante la fase aguda de limitar el alcance de los daños y los cambios en el proceso de la enfermedad. Por último, el cuerpo realiza reparaciones (reparación endógena). Esta es una buena noticia. En el caso de los trastornos desmielinizantes, el cuerpo volverá a mielinizar. Nunca es tan bueno como el original, pero ayuda. Pensando acerca de estas diferentes etapas de la enfermedad - inflamación aguda, degeneración crónica y, a continuación, la reparación - también nos ayuda a pensar en las diferentes áreas en que podemos intervenir con tratamientos que pueden dar lugar a mejores resultados para los pacientes.

## Gráfico: Inmune mediada de Enfermedades Neurológicas - Intervenciones

Las diferentes etapas de la enfermedad inmune mediada - inflamación aguda, crónica de la degeneración, la reparación endógena - representan cada una una nueva oportunidad para intervenir con diferentes estrategias para tratar la enfermedad. El proceso de la enfermedad comienza con la activación, lo que causa la ataque de inflamación aguda. Lo más ideal sería que se pudiera identificar los factores desencadenantes y evitarlos. Si se pudiera identificar los detonantes a la activación de síntomas, se podría desarrollar una estrategia para evitar o modificar la forma en que nuestro cuerpo responde a ellos. Esto se llama prevención. Por ejemplo, cada uno recibe una vacuna contra el sarampión o una vacuna contra el tétano, porque esto puede evitar que estas enfermedades se desarrollen por completo. Para ello, sin embargo, usted tiene que encontrar el detonante o la razón para la activación de los síntomas o enfermedad.

La próxima oportunidad para la intervención es la fase de inflamación aguda. La inflamación aguda nos presenta la primera oportunidad para estos identificar estos trastornos inmunológicos, porque aún no hemos identificado los factores desencadenantes. Cuando vemos un paciente que se encuentra en las primeras etapas de la inflamación aguda, tenemos que depender de diversas estrategias para limitar la inflamación. Otro enfoque que se podría adoptar es la neuroprotección. Esta estrategia consiste en poner un escudo alrededor de la neurona para protegerlos de las células inmunitarias que se han infiltrado en el sistema nervioso. Idealmente, las neuronas serían protegidas de daños hasta que la inflamación haya cedido y haya sido resuelta.

Al pensar en estrategias de intervención durante la etapa de la degeneración crónica, podemos emplear la neuroprotección, así como la prevención de la recurrencia. Para los pacientes con Esclerosis Múltiple, la Devic, Mielitis Transversa o recurrente, tras el primer ataque se centra en los síntomas del paciente y se trabaja para mejorar su capacidad funcional. A continuación, los esfuerzos se centran en la prevención de que la enfermedad reaparezca. Por último, durante la fase de reparación endógena, queremos centrarnos en las estrategias de tratamiento que se podría utilizar para promover los procesos de curación natural en el cuerpo.

También estamos interesados en las estrategias para reparar el sistema nervioso, "iatrogenically" (inducido por el medico), que es un sistema que a través de la utilización de células madre o de otro tipo de células mediada podemos cultivar nuevas células y/o reconectar el sistema nervioso.

El resto de este documento se centrará en la inflamación aguda, en concreto, los objetivos de la terapia aguda, las estrategias para el tratamiento agudo y los mecanismos de acción de diversas drogas. No ha habido grandes ensayos clínicos controlados de estas diversas terapias. Por lo tanto, estas recomendaciones se basan en nuestra experiencia en el Centro Johns Hopkins de Mielitis Transversa. La atención se centra en lo que podemos hacer para mejorar los resultados para las personas que sufren estos ataques inflamatorios.

Al pensar en los objetivos de la terapia aguda, voy a señalar una analogía a la forma en que han abordado el tratamiento de pacientes con accidentes cerebro vasculares agudos. Se ha producido una campaña para crear conciencia en la población del problema de salud pública en la última década acerca de los síntomas y signos de un derrame cerebral. Descubrimos que la gente conocía los signos y síntomas de un ataque al corazón. Si una persona experimenta un repentino dolor en el pecho que irradia hacia abajo de su brazo izquierdo y falta de aliento, acude a la sala de emergencia. Lo evaluarán dentro de un período razonable de tiempo por si esta sufriendo un ataque al corazón. En el estudio encontramos que una gran cantidad de pacientes que tenían síntomas de derrame cerebral como entumecimiento, debilidad, trastornos del habla, se sentaron en su casa durante horas o días en espera de que los síntomas mejoraran. Cuando al fin van a un medico, era poco lo que se podía hacer para ayudarlos. Cuando la comunidad de Estudios de Neurología y Neurovasculares desarrollaron la droga TPA que podría utilizarse para revertir los síntomas de un derrame cerebral si se les da dentro de una determinada ventana de tiempo (tres horas a partir de la aparición de los síntomas), esto provocó una campaña masiva de salud pública para enseñar a los médicos y pacientes acerca de los signos y síntomas de un derrame cerebral. Ahora, la mayoría de la gente con experiencia suficiente para saber que si de repente, se debilitan en un lado del cuerpo, deben probablemente comunicarse con su médico o ir inmediatamente a una sala de emergencia, porque tienen tres horas de oportunidad para reducir al mínimo los efectos de un derrame cerebral. Era la terapia aguda la que estaba conduciendo a una campaña de salud pública, y la terapia

aguda estaba conduciendo a una campaña de educación profesional. Tenemos que empezar a aplicar esta misma idea de una ventana de oportunidad para el tratamiento de trastornos neuroinmuno-lógico.

¿Cuáles son los objetivos de la terapia aguda? Queremos limitar la inflamación, a fin de evitar la infiltración de células de la barrera hematoencefálica. También queremos eliminar los componentes del sistema inmune que se encuentran en lugares inadecuados. Otro objetivo que tenemos en el tratamiento agudo es limitar los efectos de las sustancias que dan lugar a daños del sistema nervioso. Queremos inhibir las sustancias que son neurotóxicas. Estamos aprendiendo de la labor del Dr. Adam Kaplin, queremos inhibir la IL-6 en el caso de Mielitis Transversa. En el caso de la Devic, estamos aprendiendo de los investigadores de Mayo sobre que podría inhibir la IgG-NMO, los anticuerpos circulantes que pueden causar daños. Por último, queremos proteger el sistema nervioso. Los neuroprotectores serian estrategias encaminadas a proteger las neuronas de daños, incluso en la presencia de inflamación.

En cuanto a los mecanismos de acción para la terapia aguda, que se iniciará con una discusión sobre esteroides. Existen varios mecanismos de acción de estos fármacos. En primer lugar, para amortiguar perfiles inflamatorios de las células (la cascada de citosina, utilizar los esteroides Citoquinas son proteínas que pueden dañar el sistema nervioso. Los esteroides se utilizan para cerrar su producción. En segundo lugar, utilizar esteroides para detener la activación de células T y células B en primer lugar. En tercer lugar, los esteroides disminuyen la extravasación de células inmunitarias en el sistema nervioso central. Reducen el número de citoquinas flotantes en torno a la disminución del número de células que logren conseguir pasar a través de la barrera hematoencefálica. Por último, los esteroides logran efectivamente matar algunas de las células inmunitarias activadas al facilitar la Apoptosis de las células inmunitarias. Apoptosis es la auto-destrucción de células. No queremos que estas células inmunes ataquen el sistema nervioso. Por lo tanto, los esteroides tienen una variedad de mecanismos para el logro de estos objetivos terapéuticos. Los esteroides, en el corto plazo, se consideran muy seguros, pero pueden causar cambios de humor, trastornos del sueño, elevada azúcar en la sangre y un ligero riesgo de infecciones.

A continuación, se describirá la inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Inmunoglobulinas son anticuerpos. IgIV son agrupados de anticuerpos de miles de donantes. Cuando un paciente recibe una infusión de IgIV, esta expuestos a una gran cantidad de anticuerpos. La idea es que estos anticuerpos hacen varias cosas. Neutralizan Anti-cuerpos patógenos. Puede haber interacciones anticuerpo-anticuerpo, y los «malos» pueden ser obstaculizados por la infusión de anticuerpos. Se puede suprimir la producción de autoanticuerpos patógenos. Esto puede funcionar como una respuesta a la retroalimentación. Al inundar el organismo con anticuerpos, las células en el cuerpo hacen que los anticuerpos reciban una señal para cerrar y dejar de producir más anticuerpos, ya que ahora hay más que suficientes anticuerpos presentes de la infusión. Hay una variedad de otras formas posibles que el IgIV se deshace de los anticuerpos patológicos, incluyendo la aceleración de la degradación de la IgG nativa, la inhibición del complemento vinculante, la obstrucción de la fagocitosis mediada por Fc vinculante, la interrupción de reconocimiento de antígenos la represión y la neutralización de células T-helper citoquinas, métalo proteinaza y producción de chemokine. En general, la IgIV es muy segura, pero tiene el potencial de causar reacciones alérgicas, dolores de cabeza, y problemas pulmonares y renales.

Otra estrategia para tratar la inflamación aguda es la plasmaphéresis (PLEX) o plasmaféresis. PLEX involucra la inserción de una "línea central" - IV especial colocada en una vena grande y, conectada a una máquina que limpia o filtra la sangre. El proceso toma alrededor de dos horas. La sangre fluye fuera del cuerpo, se filtra y luego se devuelve al cuerpo. Si hay movimiento de anticuerpos que están en el sistema causando problemas, este es un mecanismo para tratar de librarse de ellos. Este procedimiento no es universal y requiere que el paciente este siempre cerca de una instalación que tenga esta capacidad. Los riesgos de PLEX incluyen los riesgos asociados con la colocación de la línea central, infecciones, hemorragias (debido a factores de coagulación que se eliminan junto con los anticuerpos) y cambios en los electrólitos

Por último, otra opción es el uso de la ciclofosfamida (Cytosan ®). Se trata de un agente terapéutico de quimioterapia (agentes alquilantes) que destruye la proliferación de células del sistema inmunológico (linfocitos). Si bien sus efectos sobre el sistema inmunitario son profundos, por lo que hay que ser prudentes al ser utilizados debido a la posibilidad de complicaciones, tales como los bajos recuentos sanguíneos, infecciones y sangrado en la vejiga.

Sería muy bueno si tuviéramos una estrategia diseñada y probada para el tratamiento de las personas que tienen ataques de Mielitis Transversa, Devic NMO o definido con los enfoques basados en un conjunto claro de criterios. Hemos estado tratando de lograr ese objetivo desde hace años, pero se encuentran grandes dificultades en el diseño de estrategias agudas. Existe una serie de problemas que enfrentamos al tratar de reunir pruebas para demostrar la seguridad y la eficacia de las terapias agudas. En primer lugar, sólo ha habido un número muy limitado de estudios clínicos. Tenemos muy poca información de los estudios y, por tanto, han limitado la orientación en el desarrollo de futuros estudios. Diseño prospectivo, y estudios para estas terapias es difícil. Los trastornos neuroinmunitarios son poco frecuentes. Es difícil hacer estudios con muy pocos pacientes. Reclutar el número suficiente de personas en un estudio para probar que algo es estadísticamente significativo es difícil de lograr.

Además, es difícil encontrar con éxito pacientes y médicos para un estudio ciego donde se administran placebos y medicamento

Por ejemplo, es difícil para un ocultar a un paciente (ciego) en cuanto a si se esta o no esta produciendo plasmaphoresis, debido al controlado del procedimiento en cuestión. Es difícil de hacer en un estudio de forma controlada. Otro problema con el diseño de estudios implica la heterogeneidad dentro de estos trastornos, que como resultado oculta u obscurece los datos. Hay una cantidad de diferentes tipos de EM y hay una serie de tipos de TM. Existe una gran variabilidad dentro de la clasificación de cada uno de estos trastornos y hay diferencias entre los pacientes o subgrupos de pacientes. ¿Cómo vamos a definir el grupo a estudiar? Por último, las medidas de resultado son limitados. ¿Cómo podemos decidir si una terapia aguda ha logrado o no?

Voy a compartir nuestra experiencia en la Johns Hopkins Centro de Mielitis Transversa aguda con nuestros tratamientos de TM. Si bien hemos encontrado tendencias significativas entre nuestros pacientes, la precaución debe ser utilizada debido a que estas observaciones no se basan en estudios controlados. Para cada situación, las estrategias deben ser elaboradas.

Hemos tomado nota de que algunas de las características que presentan los pacientes con Mielitis Transversa aguda puede ser útil para predecir la estrategia de tratamiento que es probable que tengan que responder. Hay características clínicas sobre el paciente que debe tenerse en cuenta. El nivel de discapacidad en el momento de la presentación es más crítica. La Asociación Americana de Lesión Espinal (ASIA) utiliza una escala clínica como herramienta para definir el grado de disfunción en el ajuste de las enfermedades de la médula espinal. Los pacientes son cualificados en términos de su capacidad motora, sensorial, función intestinal y de vejiga. Se les da una letra de puntuación compuesta de A, B, C, D o E. En esta escala, un "E" es normal y un ASIA Un "paciente tiene pérdida de función por debajo del nivel de la lesión de la médula espinal.

En nuestra experiencia, los pacientes que se ASIA «A» en el "nadir" (en su peor función) responden significativamente mejor a los regímenes que incluyen ciclofosfamida, independientemente de otros factores. Los pacientes que no son ASIA 'A' (no completa), no necesariamente han mejorado sus resultados con la adición de ciclofosfamida a su régimen de tratamiento, y podría no necesitar el riesgo de ciclofosfamida. Se puede obtener un beneficio por el suministro de esteroides y plasmaféresis, y sin pasar a un régimen que incluya ciclofosfamida.

También hemos identificado otro grupo de pacientes que parecen tener una respuesta selectiva a los regímenes que incluyen ciclofosfamida, los pacientes con inflamación de la médula espinal en el establecimiento de un trastorno autoinmune. Algunos pacientes con enfermedades, tales como el lupus y el síndrome de Sjogren tienen Mielitis Transversa como una manifestación de su enfermedad. Sin embargo, otros pacientes con Mielitis Transversa tienen pruebas de disfunción del sistema inmunológico sin cumplir los criterios de enfermedades específicas. Así, cuando un paciente presenta Mielitis Transversa regularmente hacemos un examen para un grupo específico de auto-anticuerpos. Si estas pruebas son positivas, son indicadores de que el paciente tendrá una respuesta preferencial a los regímenes que incluyen ciclofosfamida.

En ausencia de estos criterios, habitualmente utilizamos esteroides por vía intravenosa, PLEX, o una combinación de ambos. Aunque estas recomendaciones no se basan en ensayos controlados, se pueden utilizar para ayudar a guiar la terapia. Lo que es más importante, sin embargo, es la institución de alguna intervención terapéutica tan pronto como se reconoce Mielitis Transversa (el tiempo significa movilidad de el cordón espinal) El síndrome de la columna vertebral tiene que ser reconocido, el diagnóstico que inflamación tiene que ocurrir rápidamente. Tenemos que estratificar los pacientes por términos de riesgo y elegir el tratamiento en un tiempo razonable a fin de proteger tanto de la médula espinal como sea posible.

Arriba de la página

[Ir a la Siguiente Página](#)

[Ir a la página anterior](#)

[Ir al Índice de Noticias](#)

[Ir a Portada](#)