



Volumen 11, números 1-2, 2002

Tratamiento de la Paraparesia Espástica Tropical con Pentoxifilina: Estudio Piloto

Dr. Tomás Alarcón-Guzmán (*), Dr. Tomás Alarcón-Avilés (**)

Servicio de Neurología Clínica, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (*), Servicio de Medicina Interna San Gabriel, Hospital Luis Vernaza (**), Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia: Dr. Tomás Alarcón-Guzmán,

P.O. Box (09-01) 7308, Guayaquil - Ecuador

INDICE

La paraparesia espástica tropical (PET) es una mielopatía crónica progresiva, descrita en nuestro país hace más de una década, en pacientes provenientes casi en su totalidad de la provincia de Esmeraldas [1,2]. Esta entidad se caracteriza por paraparesia espástica, disfunción esfinteriana y trastornos de la marcha, con mínimas alteraciones sensitivas en las extremidades inferiores. Según Osame y Román [3], la PET es similar a la mielopatía asociada con infección por HTLV-1 (HAM), entidad descrita en el Japón hace varios años.

La relación entre PET e infección por el retrovirus HTLV-1 está universalmente aceptada; sin embargo, la fisiopatología de esta entidad no está totalmente aclarada, aunque la infección viral y la respuesta inmune del paciente aparaceren como determinantes en el proceso. Desde el punto de vista neuropatológico, la infiltración perivascular por células mononucleares, especialmente por linfocitos T del tipo CD 4 y CD 8 pueden causar degeneración de la mielina y del axón en las columnas laterales de la porción media y baja de la médula torácica. Se ha reportado que los pacientes con HAM/PET presentan aumento de células mononucleares en sangre periférica, especialmente de linfocitos CD4+, los que *in vitro* se adhieren fácilmente a las células endoteliales que podrían migrar a la médula espinal, produciendo citoquinas como la Interleukina 1B, factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), Interferon gamma, secretados desde células infiltrativas que pueden lesionar la médula espinal.

En el tratamiento de la PET se han usado corticoesteroides, interferon alfa y plasmáferesis, que han tenido efectos limitados o no concluyentes de beneficio para el paciente. Recientemente, se ha reportado la eficacia de la pentoxifilina en el tratamiento de las complicaciones inducidas por infección por HTLV-1 [4-6]. La pentoxifilina es una xantina, utilizada como probable agente vasoactivo en la enfermedad cerebro-vascular, con escasos efectos adversos o reacciones tóxicas demostrables [7]. Por otra parte, la acción inmuno-modulatoria de esta droga ha llamado la atención recientemente. La pentoxifilina suprime la acción del TNF-alfa que se encuentra aumentado a través de células mononucleares de pacientes con HAM/PST. A semejanza con lo que ocurre en la esclerosis múltiple, el HTLV-1 asociado a mielopatía provoca reacciones inmunológicas con trastornos neurodegenerativos espinales. La proliferación espontánea de linfocitos en sangre periférica es el hallazgo inmunológico más característico, y el acúmulo perivascular de dichos linfocitos produce infiltración linfocitaria parenquimatosa en la médula espinal debida a la adherencia aumentada de linfocitos a las células endoteliales de los pacientes con esta patología. De igual manera, existe una autoregulación simultánea de mRNA que se expresa en aumento de citoquinas (TNF-alfa, interferon gamma, interleucina-1^a y granulocitos estimulantes). Estas infiltraciones perivasculares de monocitos son frecuentemente detectadas mediante técnicas inmuno-citoquímicas en lesiones activas y crónicas de la médula espinal de estos pacientes. Estos hallazgos sugieren que la adhesión molecular de polimorfonucleares y la regulación de citoquinas juegan un papel importante en la inmunopatogénesis de la PET. Teniendo la pentoxifilina una acción antiinflamatoria y antimodulatoria que se expresa en la supresión del TNF-alfa, es factible suponer que su uso podría mejorar los síntomas de la mielopatía en pacientes con PET. Finalmente, se ha encontrado utilidad de la pentoxifilina en el manejo de pacientes con infecciones bacterianas sistémicas, en el síndrome de distress respiratorio y en la encefalomielitis alérgica. En el presente trabajo se describe nuestra experiencia preliminar con el uso de pentoxifilina en pacientes con PET.

PACIENTES Y METODOS

Se realiza un estudio abierto, piloto, con el objeto de evaluar la acción de la pentoxifilina en 5 pacientes con PET valorados en el Servicio de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil. Las características clínicas de los enfermos se resumen en la Tabla 1.

Los pacientes recibieron 300 mg de pentoxifilina por día, por vía oral, durante 4 semanas. Las pruebas inmunológicas (ELISA y Western Blot) se repitieron tres meses después de realizado el tratamiento y diversos exámenes electrofisiológicos (EMG, VCM, VCS, Onda F y Reflejo H) fueron practicados antes y dos meses después de terminado el tratamiento. Los pacientes fueron evaluados a los seis y doce meses en base a criterios fundamentalmente clínicos según la escala de Osame, que va de "0" cuando el paciente puede caminar y correr, "1" cuando tiene marcha normal pero con caminar lento, "2" cuando hay dificultad para la marcha, "3" cuando la marcha es anormal y existe incapacidad para correr, "4" cuando necesita ayuda para subir escaleras, "5" cuando necesita soporte para caminar ayudado por una mano, "6" cuando necesita ayudarse con sus dos manos para caminar, "7" cuando necesita soporte para caminar una distancia de 10 metros, "8" cuando el límite es de 5 metros, "9" cuando hay imposibilidad para la marcha pero es capaz de arrastrarse con

manos o pies, "10" cuando solo puede arrastrarse con las manos, "11" cuando es incapaz de arrastrarse pero puede moverse en la cama, "12" cuando hay incapacidad para virarse pero puede mover los pies y "13" cuando está completamente confinado a la cama [8].

RESULTADOS

Los efectos clínicos demostraron mejoría en cuatro de los cinco pacientes (del grado "8" al "6" en los pacientes # 2 y 3, y del grado "4" al "2" en los pacientes 1 y 4). El paciente 5 no mostró mayor variabilidad en su cuadro clínico. Uno de los pacientes, que necesitaba silla de ruedas, pudo caminar sin asistencia 5 metros seis semanas después de finalizado el tratamiento. En los cuatro pacientes que mejoraron, el tiempo requerido para caminar 10 metros disminuyó. después de 4 semanas de la administración de pentoxifilina. La espasticidad disminuyó ostensiblemente en los 5 pacientes y el clonus del pié del paciente # 3 disminuyó marcadamente. Los trastornos sensoriales mejoraron en tres enfermos y las alteraciones esfinterianas mejoraron en dos de los cinco pacientes. En los pacientes # 1, 3 y 5, la administración de pentoxifilina continuó por más de seis meses y la re-evaluación de la función motora se mantuvo, observándose mejoría de la misma después del tratamiento. Las pruebas inmunológicas y bioquímicas practicadas previas al ensayo no mostraron variabilidad, no así los estudios electrofisiológicos, que en los pacientes # 1,3 y 4, demostraron acortamiento de la VCM, que se encontraba prolongada.

DISCUSION

En este estudio piloto se observa mejoría clínica en cuatro de cinco pacientes con PET luego del tratamiento con pentoxifilina a dosis de 300 mg por día, durante 4 semanas. Reportes previos refieren mejoría clínica del HAM/TEP con plasmaferesis [9], interferón alfa [10] y heparina [11]. Aunque nuestra población estudiada es reducida, el uso oral de pentoxifilina demuestra ser efectivo, fácil y seguro en el tratamiento de la PET. Nuestros resultados de efectividad son comparables a los obtenidos por otros investigadores con las drogas o procedimientos previamente mencionadas, con la ventaja de la inocuidad de la pentoxifilina. El uso de interferón alfa y la plasmaferesis requieren hospitalización, sus efectos clínicos duran pocos meses y su costo es elevado. Puesto que HAM/PET es una entidad crónica y progresivo, el establecer un tratamiento poco costoso y seguro es esencial. La pentoxifilina, una metilxantina, con efectos hemorreológicos, ha demostrado mediante estudios experimentales ser capaz de inducir inmunomodulación, que incluye inhibición de linfocitos T y B, y disminución de la adhesión endotelial leucocitaria. Puesto que el TNF-alfa es tóxico a la envoltura de la vaina de mielina y a los oligodendrocitos, lo que juega un rol importante en la patogénesis de la PET, esta droga podría modificar su producción en las lesiones. Más aún, se ha sugerido que la pentoxifilina reduce la replicación viral de HIV-1 en cultivo de células. Aunque los cambios en HTLV-1 proviral no se dan, la proliferación celular aumentada, que es una de las anomalías inmunológicas características de la PET, disminuye después del tratamiento con pentoxifilina. Recientemente se ha reportado que el aumento de la proliferación espontánea de linfocitos en sangre de pacientes con HAM/PET se suprime *in vitro* con el uso de pentoxifilina, lo que aclararía el mecanismo del beneficio clínico de este fármaco. Estos resultados preliminares requieren confirmación mediante estudios a gran escala, con grupos controles, que avalicen de manera fidedigna el uso de pentoxifilina en pacientes con PET [12].

EFECTOS DE LA PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTS EN PARAPARESIA ESPASTICA TROPICAL (T.S.P.)												
CASO	EDAD SEXO	DURACION ENFERMEDAD	PRUEBAS INMUNOLOGICAS ELISA WESTERN BLOT	CLINICA				TIEMPO REQUERIDO PARA CAMINAR 10 Mts. ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO		ESCALA MOTORA		
					+							
1	52/M	18 AÑOS	+	4	+	+		6.6	6	4	2	©
2	70/F	20 AÑOS	+	8	-	+	+	11.2	7.2	8	6	
3	64/F	11 AÑOS	+	8	+	+	+	13.5	8.8	8	6	©
4	40/M	03 AÑOS	+	4	+	+	+	10	8.6	4	2	©
5	48/F	06 AÑOS	+	9	+	+	+	9	8.6	9	8	(b)

- a) Valorados según escala de Osame de 0 - 13
- b) Este paciente confinado en silla de ruedas pudo caminar 5 mts sin asistencia después del tratamiento.
- c) Casos en que la Velocidad de Conducción Nerviosa se redujo de 21.6 a 20.3, 20 a 18.2 y 26.1 m/seg. Antes y después del Tratamiento.

REFERENCIAS

1. Alarcón GT, Hidalgo G, Aguirre R, et al: Paraparesia Espástica Tropical en el Ecuador. Medicina de Hoy 1.990; 9:48-53.
2. Alarcón AT, Alarcón GT, Román CG: Infección Neurológica por HTLV-1. Rev Ecuat Neurol 2001;10:76-80.
3. Roman GC, Osame M: Identity of HTLV-1 associated Tropical Spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy.

Lancet 1998;1:651.

4. Fujimoto T, Nakamura T, : Relationship between de clinical efficacy of Pentoxifilline Treatment and elevation of serum T Helper type 2 Cytokine levels in patients with Human T-lymphotropic virus Type1 associated Myelopathy. *Int Med* 1999;38.:717-721

5. Tsujino A, Nakamura T, et al.: Pentoxifilline down-regulates adhesion molecule expression and inflammatory cytokine production in cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with HTLV-1 associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 1977; 73:191-196

6. Shirabe S, Nakamura T, et al. Successful application of pentoxifilline in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1997;151:97-101.

7. Ward A, Clissold SP: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic propoerties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34:50.

8. Osame M et al: HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1.986;1:1031.

9. Matsuo K and et, al: Plasmapheresis in treatment of Human T- lymphotropic virus type I Associated myelopathy. *Lancet* 1988;2:1109-1113

10. Shibayama K, Nakamura T. Interferon Alfa treatment in HTLV-1 asociated myelopathy studies of clinical and inmunological aspects. *J Neurol Sci* 1981;106:186-192

11. Nagasato K, Ichinose K.: Heparin treatment in patients with humen T- lumphotropic virus Type I (HTLV-1) associated myelopathy: a preliminar study. *J Neurol Sci* 1993;115:161-168

12. Nakawaga M, Arimura K: Treatment of HAM/TSP in HTLV1. , Truths and Questions. In Zaninovic V (ed). *Fund. Mar.* 1.996:232-246.

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com



www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

Buscar