

Evaluación Clínica de la Isoprinosine en diversas enfermedades neurológicas

DR. MICHEL NISMAN*

En estudios preliminares hechos con la Isoprinosine (NPT 10381), producto de condensación de ácido para-acetamidobenzoico, inosine y dimetilaminoisopropanol (1:3) se sugiere actividad antivírica amplia (1). Por tal razón, en el Servicio de Neurología de la C. C. S. S. lo hemos usado en diversas enfermedades del sistema nervioso central y periférico de probable origen viral, tales como: esclerosis lateral amiotrófica, meningoencefalitis y herpes zona.

1.—Esclerosis lateral amiotrófica (E. L. A.).

Esta es una enfermedad crónica progresiva y fatal que ataca a las neuronas motoras superiores e inferiores (2). Su etiología es desconocida y clásicamente se ha catalogado como una enfermedad degenerativa del Sistema nervioso central; sin embargo en múltiples trabajos recientes (3) se ha implicado a un virus de crecimiento lento como el factor causante de la misma. Dicha etiología vírica no ha sido demostrada de manera fehaciente (4).

MATERIAL Y METODOS:

Los primeros 16 pacientes cuyas características clínicas fueron típicas de E.L.A. se sometieron a la prueba terapéutica con Isoprinosine: 9 eran mujeres y 7 hombres, con edades entre los 25 y 70 años (media 50 años). Catorce pacientes tuvieron lesión de neurona motora inferior caracterizada por fasciculaciones y atrofas musculares que variaban de localización y de intensidad en los cuatro miembros y lengua. La lesión de la neurona motora superior evidenciada por paraparesia espástica, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. En los 3 de ellos hubo síndrome pseudobulbar.

Dos pacientes tuvieron lesión localizada a la neurona motora inferior de la cintura escapular, con atrofia y fasciculaciones pero sin lesión piramidal. A estos dos se les practicó mielografía cervical que fue negativa para lesiones

* Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia. Caja Costarricense de Seguro Social. La Isoprinosine (NPT 10381) fue suministrada por la Newport Pharmaceutical Laboratories.

CUADRO Nº 1

Caso	Sexo	Edad	Tiempo de inicio de la enfermedad	Dosis	Duración del tratamiento	Complicaciones	Observaciones
1	F	44	12 meses	3 gramos	1 mes	no	Abandonó el tratamiento
2	M	65	6 meses	3 gramos	25 días	no	Se discontinuó el tratamiento
3	M	63	6 meses	3 gramos	7 meses	no	Buena tolerancia
4	M	49	6 meses	3 gramos	1 mes	si	Intolerancia gástrica
5	F	69	2 años	3 gramos	8 meses	no	Buena tolerancia
6	M	25	4 años	3 gramos	2 meses	no	Buena tolerancia
7	F	67	4 años	3 gramos	7 meses	no	Buena tolerancia
8	F	50	8 meses	3 gramos	7 meses	no	Buena tolerancia
9	M	39	12 meses	3 gramos	15 días	no	Murió de insuficiencia respiratoria
10	F	42	18 meses	3 gramos	10 meses	no	Buena tolerancia
11	M	70	4 meses	3 gramos	6 meses	no	Buena tolerancia
12	F	46	3 meses	3 gramos	1 mes	no	Buena tolerancia
13	F	43	10 años	3 gramos	8 meses	no	Buena tolerancia
14	M	51	8 meses	3 gramos	10 meses	no	Elevación del ácido úrico
15	M	37	2 años	3 gramos	12 meses	no	Elevación del ácido úrico
16	M	55	18 meses	3 gramos	6 meses	no	Buena tolerancia

intrínsecas o extrínsecas. Además el líquido cefalorraquídeo fue normal. La electromiografía mostró fasciculaciones únicamente en los músculos envueltos clínicamente.

En los pacientes restantes el líquido cefalorraquídeo fue normal y la electromiografía fue típica de la enfermedad (foto N° 1) mostrando ondas polifásicas de alto voltaje en reposo. En 6 casos la biopsia muscular mostró atrofia neuronal. Las glicemias fueron normales en todos los casos.

A todos los pacientes se les administró la droga en comprimidos de 0.5 gramos a la dosis de 3 gramos diarios en períodos de tiempo variable (cuadro N° 1).

Todos los pacientes fueron evaluados mensualmente con determinaciones de: leucograma, hemoglobina, hematocrito, urea nitrógeno, creatinina, fosfatas alcalinas, bilirrubinas fraccionadas y ácido úrico. No hubo variaciones importantes, excepto el ácido úrico que subió a 8.5 mg. en el caso número 14 y a 10.5 mg. en el caso número 15 en el transcurso de la terapia. Ambos volvieron a la normalidad al bajar la dosis del fármaco.

Cuadro N° 1

RESULTADOS:

Sobre la droga es de resaltar la buena tolerancia digestiva a la misma y a la falta de lesiones secundarias demostradas por las pruebas de laboratorio (5) hasta por períodos muy prolongados de 10 meses. Dos pacientes murieron durante el curso del tratamiento por progresión de la enfermedad a los núcleos bulbares (casos 9 y 11). Un caso murió un año después (N° 3) de haberse concluido la prueba terapéutica.

En los casos 3-5-7-8-10-11-13-14-15-16 la evolución fue similar: en los dos primeros meses las fasciculaciones disminuyeron marcadamente, tanto clínica como electromiográficamente; y la rigidez muscular mejoró ostensiblemente, para reaparecer al tercero o cuarto mes. Las atrofiás musculares progresaron a un ritmo lento. El síndrome pseudobulbar no se modificó y en un caso (N° 10) el signo de Babinski desapareció al sexto mes de tratamiento, para reaparecer al abandonar el mismo.

En los pacientes vistos dos años después (5-7-8-10-11-12-15) la enfermedad había progresado, pero a un ritmo más lento que lo esperado en la evolución clásica de la enfermedad.

CONCLUSIONES:

Los resultados son muy parecidos a los obtenidos por otros autores (6); la droga en algo modifica la evolución de la enfermedad, sin producir la curación de la misma; aunque es prematuro sacar conclusiones hasta no determinar si la sobrevida de estos pacientes es *significativamente superior* a los pacientes no tratados.

2 ENCEFALITIS VIRAL

Fueron tratados 7 casos de encefalitis viral en los hospitales del Seguro Social. De diversa etiología: 2 acompañados de parotiditis y 4 de la constelación de herpangina y miositis difusa. Las edades fluctuaron entre 15 y 60 años. La distribución por sexos dio dos mujeres y 5 hombres.

Todos cursaron con leucopenia y linfocitosis, el líquido cefalorraquídeo con pleocitosis y proteinorraquia. No hubo franco predominio linfocitario en el líquido. No se realizaron estudios o determinaciones virológicas.

Es muy interesante el cuadro de un paciente de 15 años al cual se le practicó electroencefalogramas seriados que son muy demostrativos: C.S.F. de 15 años ingresó con cuadro de 24 horas y de evolución con fiebre elevada y pérdida de la conciencia, que se presentaron simultáneamente. Al examen se encontró: coma grado IV (escala de I a IV) con arreflexia total, midriasis bilateral sin edema de las papilas; nistágmus a la estimulación calórica de ambos oídos. Un primer líquido cefalorraquídeo mostró 128 mg de proteínas por 100 ml., globulinas positivas, glucosa de 122 mg por 100 ml., glóbulos rojos 2590, glóbulos blancos 54 de los cuales el 75% eran linfocitos. Un primer electroencefalograma (foto N° 2) mostró lentitud y desorganización de las ondas en forma difusa con 2 a 3 ciclos por segundo, de alto voltaje bisincrónico.

Se le administraron por sonda nasogástrica 3 gramos de Isoprinosina en las primeras 12 horas y luego 6 gramos por día por tres días (no se usaron otros medicamentos).

Treinta y seis horas después el paciente estaba conciente y el líquido cefalorraquídeo mostró: proteínas de 184 mg, con globulinas positivas, glóbulos rojos 402, glóbulos blancos 65 de los cuales el 75% eran linfocitos. El electroencefalograma fue menos lento que el anterior (foto N° 3). Para ser casi normal al noveno día (foto N° 4). Sin embargo el líquido cefalorraquídeo siguió siendo anormal con proteínas de 85 mg y linfocitos 53, al quinceavo día, cuando su estado neurológico y electroencefalográfico eran completamente normales.

3 HERPES ZONA

Debido a que el curso de esta enfermedad es tórpido y con severo dolor durante el episodio agudo y/o dolor residual, en los cuales los diversos tratamientos usados de rutina no han cambiado significativamente la evolución, fue lo que nos motivó al uso de la droga en estos casos.

Clásicamente se acepta que el Herpes Zona se debe a un virus similar al de la varicela en personas con inmunidad parcial.

Catorce pacientes fueron tratados con resultados muy halagadores, similares a los publicados por diversos autores (7-8). La dosis usada fue de 3 gramos diarios por día por un período de 10 a 12 días (cuadro N° 2).

RESUMEN:

Se presenta la experiencia obtenida con el uso de la Isoprinosine, droga con efecto antivírico en dos padecimientos de claro origen viral: meningoencefalitis y herpes zona, en ambos con excelentes resultados. Y en una enfermedad de etiología aún no demostrada: la esclerosis lateral amiotrófica. En esta los resultados son interesantes, pero se requiere mayor experiencia y mayor tiempo para sacar conclusiones valederas.

En todos los pacientes se observó buena tolerancia de la sustancia y su inicuidad en pacientes que tomaron la droga por más de 10 meses.

CUADRO N° 2

Caso	Sexo	Edad	Localización	Tiempo de evolución	Resultado	en tiempo
1	F	21	Ramsay Hunt derecho	3 días	Bueno	10 días
2	F	27	Ramsay Hunt izquierdo	7 días	Bueno	7 días
3	M	78	2-3-4 cervicales izq.	15 días	Bueno	4 días
4	F	62	10-11-12 torácicas der.	14 días	Regular	
5	M	19	1-2 lumbares derechas	3 días	Bueno	48 horas
6	F	49	12 torácica y 1 lumbar iz	3 días	Regular	
7	M	69	7-8 cervicales y torácica derechas	2 días	Bueno	3 días
8	M	62	4-5 cervicales derechas	4 días	Regular	
9	M	70	7-8 cervicales izq.	14 días	Mala	
10	F	61	4-5-6 torácicas izq.	12 días	Mala	
11	F	68	Abdomen y muslo der.	10 días	Regular	
12	M	74	Torácico 5-6-7 izq.	3 días	Bueno	4 días
13	M	3	Ocular izquierdo	4 días	Bueno	4 días
14	M	26	Queratitis dentrítica der.	3 días	Bueno	3 días

BIBLIOGRAFIA :

- 1.—BROWN, E. GORDON P.
Inosine-Alkylamino alcohol complexes; Antiviral action (abstract) FED. PROC. 29:684, 1970.
- 2.—MACKAY R. P.
Course and prognosis in Amyotrophic lateral sclerosis. Arch. Neurology (Chicago) 8:117-127, 1963.
- 3.—FOSKAUSER DC.
Epidemiological evidence for a viral etiology of multiple sclerosis. In slow, latent and temperature virus infection. N. IN. D. B. monograph N° 2, 1965, 55-53.
- 4.—ZID'BERLA. ET. AL.
Study of the tiology of amyotrophic lateral sclerosis. Bull WHO. 29:449-456, 1968.
- 5.—NEWPORT P.
IND 6479, supplement N° 1, april 1970.
- 6.—FARCED GEORGE AND TYLER RICHARD.
The use of isoprinosine in patientez with ALS. Neurology (Chicago) 21:935-940, 1971.
- 7.—Evaluación clínica de la isoprinosine en el Herpes Simple y el Herpes Zona. El Médico (México) agosto de 1972.
- 8.—NARCONE G. Y COL.
El Methisoprinol en las virosis oculares. La Semana Médica Argentina. Junio de 1972, N° 4264.

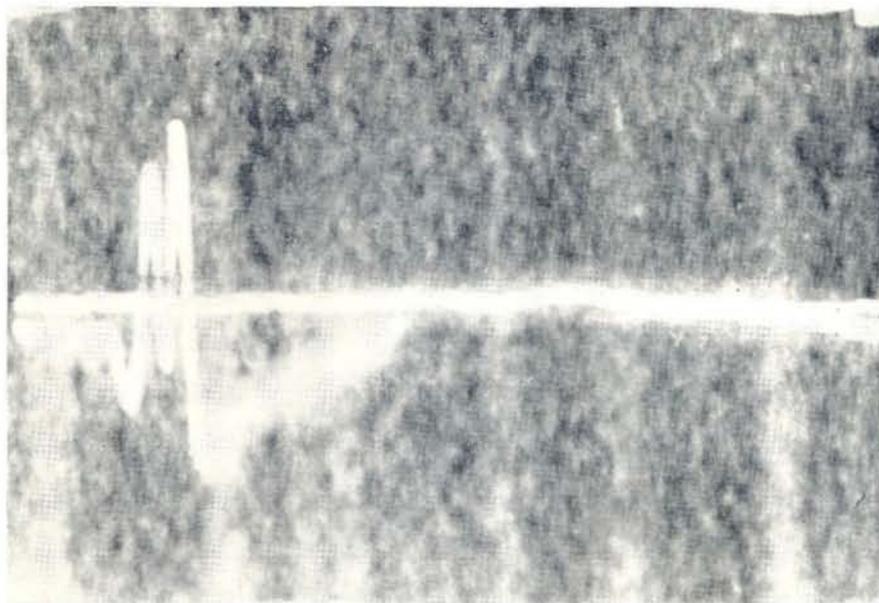


Foto N° 1.—Electromiografía de una fasciculación aislada.

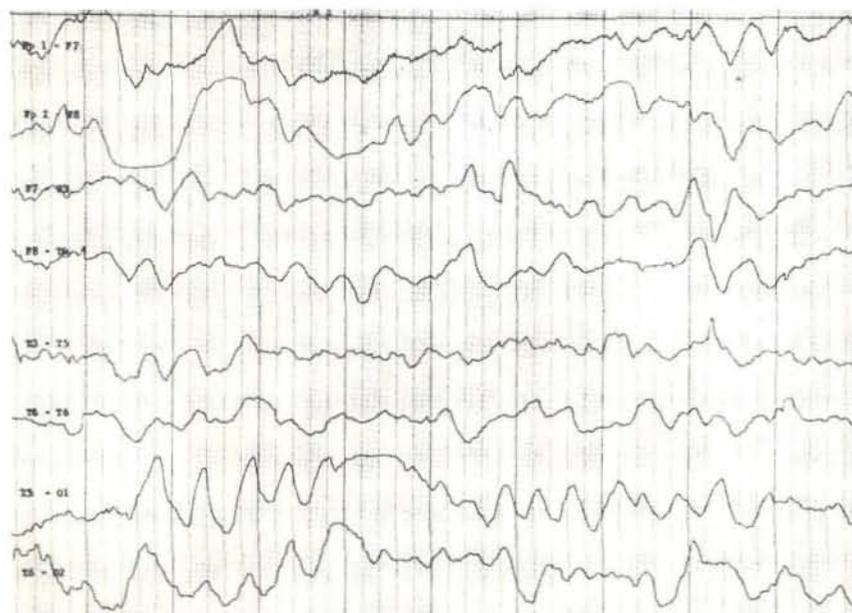


Foto N° 2.—El electroencefalograma del paciente con encefalitis al ingreso.

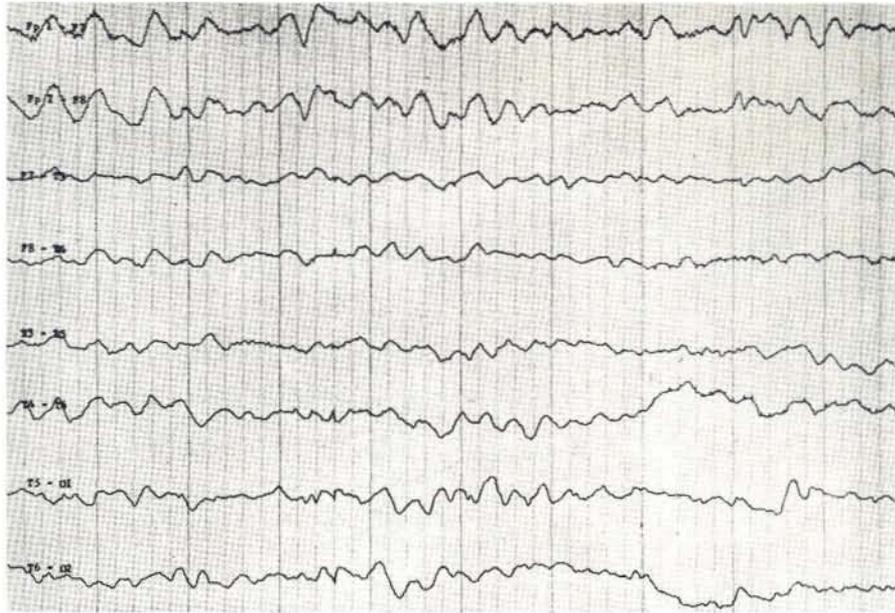


Foto N° 3.—Electroencefalograma del paciente con encefalitis treinta y seis horas después.

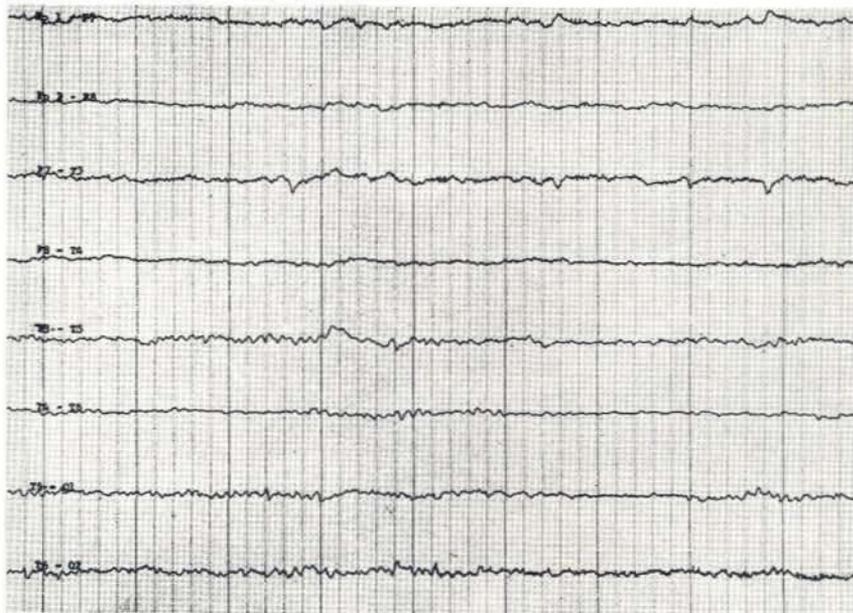


Foto N° 4.—Electroencefalograma del paciente con encefalitis al noveno día.