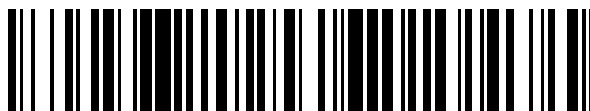


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 749**

51 Int. Cl.:

A61K 31/502	(2006.01)	A61K 38/17	(2006.01)
A61K 31/277	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 39/395	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
C07K 14/715	(2006.01)		
C07K 16/24	(2006.01)		
A61K 39/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2011 PCT/US2011/058573**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO2012061289**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011 E 11838617 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2635283**

54 Título: **Métodos para el tratamiento del daño cerebral mediante el uso de productos biológicos**

30 Prioridad:

13.11.2010 US 413440 P
01.11.2010 US 409012 P
14.11.2010 US 413444 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.06.2017

73 Titular/es:

TACT IP LLC (100.0%)
2300 Glades Road Suite 305E
Boca Raton, FL 33431, US

72 Inventor/es:

TOBINICK, EDWARD, L.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 620 749 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos para el tratamiento del daño cerebral mediante el uso de productos biológicos

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. 61/409,012, presentada el 01 de noviembre de 2010; la solicitud provisional de los EE.UU. 61/413,440, presentada el 13 de noviembre de 2010 y la solicitud provisional de los EE.UU. 61/413,444, presentada el 14 de noviembre de 2010, las cuales se incorporan como referencias.

10

Campo de la invención

15

El uso de productos biológicos para el tratamiento de humanos con daño cerebral y otras formas de daño neurológico que incluyen el daño por accidente cerebrovascular, trombosis, embolismo, isquemia, hemorragia, trauma, hipoxia o anoxia cerebral, envenenamiento por monóxido de carbono, ahogamiento, o paro cardíaco.

Antecedentes de la invención

20

La falta de una oxigenación adecuada del tejido cerebral causa daño cerebral. Un accidente cerebrovascular ocurre cuando el suministro de sangre a una parte del cerebro se interrumpe repentinamente o cuando un vaso sanguíneo del cerebro estalla y la sangre se vierte hacia el espacio que rodea las células cerebrales, o cuando el cerebro o una porción de este carece de oxígeno o la oxigenación se afecta por sustancias exógenas, tal como el monóxido de carbono, hemorragia o hipoperfusión. Las células del cerebro mueren cuando ellas no reciben el oxígeno y los nutrientes adecuados de la sangre o cuando ocurre un sangramiento repentino dentro o alrededor del cerebro. Los síntomas del accidente cerebrovascular incluyen entumecimiento o debilidad, específicamente en un lado del cuerpo; confusión repentina o dificultad para hablar o entender lo que se habla; dificultad repentina para ver en uno o en ambos ojos; dificultad repentina para caminar, vértigos o pérdida del equilibrio o la coordinación, o un dolor de cabeza severo de causa no conocida. Existen diversas formas de accidente cerebrovascular, que incluyen: el isquémico - por obstrucción de un vaso sanguíneo que irriga al cerebro, debido a una trombosis o embolismo, y el hemorrágico - por sangramiento dentro del tejido cerebral (hemorragia intracerebral), o en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea). El daño cerebral puede ocurrir, además, por un hematoma subdural o epidural. El accidente cerebrovascular que involucra la médula espinal puede ocurrir, además, debido a las mismas causas o a causas similares del accidente cerebrovascular que involucra al cerebro (isquemia, hemorragia, hipoperfusión, etc.). El daño cerebral traumático (TBI), una forma de daño cerebral adquirido, ocurre cuando un trauma repentino causa daño al cerebro. El TBI puede producirse cuando la cabeza golpea un objeto, violenta y repentinamente, o cuando un objeto atraviesa el cráneo y penetra en el tejido cerebral. Los síntomas de un TBI pueden ser leves, moderados, o severos, en dependencia de la extensión del daño en el cerebro. Una persona con un TBI leve puede estar consciente o perder la conciencia durante unos pocos segundos o minutos. Otros síntomas de TBI incluyen dolor de cabeza, confusión, mareos, vértigos, visión borrosa, o agotamiento visual, zumbido en los oídos, mal gusto en la boca, fatiga o letargia, un cambio en el patrón de sueño, cambios del estado de ánimo o de comportamiento, y problemas con la memoria, concentración, atención, o pensamiento. Una persona con un TBI moderado o severo puede presentar los mismos síntomas, pero puede tener, además, un dolor de cabeza que empeora o que no se alivia, vómitos repetidos o náuseas, convulsiones o ataques, una incapacidad para despertar del sueño, dilatación de una o de ambas pupilas de los ojos, lenguaje tropeloso, debilidad o entumecimiento en las extremidades, pérdida de coordinación, letargia o agitación. Las secuelas adversas neurológicas remanentes y los efectos cerebrales de un TBI que ocurrió años atrás pueden persistir. Estos efectos adversos crónicos pueden incluir dificultades con la atención, concentración, organización, cálculo, lectura, visión, audición, equilibrio y actividades motoras tales como caminar o el uso de las manos y los pies. El daño cerebral traumático puede ocurrir a partir de traumas repetidos en la cabeza, tal como ocurre en deportes de contacto tales como el fútbol, boxeo, o fútbol rugby o por golpes repetidos de cualquier origen.

25

30

35

40

45

50

55

60

La hipoxia cerebral se refiere a una afección en la cual hay una reducción en el suministro de oxígeno al cerebro, incluso aunque exista un flujo sanguíneo adecuado. El ahogamiento, el estrangulamiento, las colisiones, la sofocación, el paro cardíaco, el trauma craneal, el envenenamiento con monóxido de carbono y las complicaciones de la anestesia general pueden producir afecciones que conducen a la hipoxia cerebral. Los síntomas de la hipoxia cerebral moderada incluyen inactividad, poco juicio, pérdida de memoria, y una disminución de la coordinación motora. Las células cerebrales son extremadamente sensibles a la carencia de oxígeno y pueden comenzar a morir a los cinco minutos después de interrumpirse el suministro de oxígeno. Cuando la hipoxia perdura por periodos de tiempo más largos, esto puede causar coma, ataques e incluso la muerte cerebral. El daño cerebral puede ocurrir, además, debido a la exposición a radiaciones o quimioterapia.

65

La espasticidad es una afección en la cual hay un incremento anormal del tono muscular o hipertonia del músculo, lo cual puede interferir con los movimientos, el lenguaje, o asociarse a molestias o dolor. Usualmente la espasticidad se produce por daño en una vía nerviosa, dentro del cerebro o médula espinal, que controla el movimiento muscular. Esto puede ocurrir en asociación con daño de la médula espinal, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, trauma cerebral o craneal, esclerosis lateral amiotrófica, paraplejias espásticas hereditarias, y

5 enfermedades metabólicas tales como adrenoleucodistrofia, fenilcetonuria, y la enfermedad de Krabbe. Los síntomas pueden incluir hipertonicidad (aumento del tono muscular), clono (series de contracciones musculares rápidas), reflejos tendinosos profundos exagerados, espasmos musculares, marcha en tijera (cruzamiento involuntario de las piernas), y articulaciones rígidas (contracturas). El grado de espasticidad varía de inflexibilidad leve a severa, dolorosa y con espasmos musculares incontrolables. La espasticidad puede interferir con la rehabilitación en pacientes con ciertas afecciones, y con frecuencia interfiere con las actividades cotidianas. (Información de la página web del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Espasticidad por Accidente cerebrovascular).

10 Los métodos de la presente invención se diseñaron para tratar mamíferos, que incluyen humanos, después de un accidente cerebrovascular u otras formas de daño cerebral (BI) o neurológico. Las causas del BI incluyen, pero no se limitan a accidente cerebrovascular, accidente automovilístico, accidente durante la anestesia, ahogamiento incompleto, o hemorragia cerebral. Las causas más comunes del BI son los accidentes cerebrovasculares, traumas (caídas, accidentes automovilísticos, o accidentes por armas de fuego); daños perinatales o hipoxia cerebral. El daño cerebral causa extensas necesidades médicas no cubiertas, que producen déficits motores crónicos, espasticidad, déficits sensitivos, déficits cognitivos, déficits en la atención, y alteraciones en el estado de ánimo y del comportamiento, para los cuales el tratamiento médico actual es insuficiente. La parálisis cerebral se produce por daño cerebral previo al nacimiento, durante el nacimiento, o dentro de los dos primeros años de vida.

20 Posterior al daño cerebral pueden desarrollarse diversos trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen depresión, ansiedad, agitación y trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los síntomas de PTSD incluyen escenas retrospectivas o pesadillas, embotamiento emocional, culpabilidad intensa o preocupaciones, intensos estallidos de cólera, sentimientos "desbordados", o la evasión de pensamientos y situaciones que les recuerden el trauma. En el PTSD, estos síntomas perduran, al menos, un mes (Instituto Nacional de Salud Mental). Los eventos traumáticos que pueden desencadenar los PTSD incluyen combates militares, desastres naturales, y crímenes violentos. Los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar los trastornos neuropsiquiátricos listados anteriormente que ocurren después del daño cerebral.

30 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) (el término "TNF" es equivalente a, y se usa de manera intercambiable en la presente descripción con el término "TNF alfa") es una molécula endógena que modula las comunicaciones neuronales y la respuesta inmunitaria. El TNF tiene un papel clave en la respuesta inflamatoria, en la respuesta inmunitaria, y en la respuesta a la infección. El TNF se forma mediante la división de una proteína transmembranal precursora, que da lugar a moléculas solubles las cuales se agregan *in vivo* para formar complejos trimoleculares. Después, estos complejos se unen a los receptores que se encuentran en una variedad de células. La unión produce un conjunto de efectos proinflamatorios, que incluyen la liberación de otras moléculas inflamatorias, que incluyen las interleuquinas (IL) IL-6, IL-8, e IL-1; la liberación de metaloproteinasas de la matriz; y la regulación positiva de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, que amplifican adicionalmente la cascada inflamatoria e inmunitaria mediante la atracción de leucocitos hacia los tejidos extravasculares.

40 Las interleuquinas son otro grupo de moléculas que modulan la respuesta inmunitaria. Tanto el TNF como las interleuquinas son citoquinas. Las citoquinas son un grupo de moléculas de señalización endógenas. Las moléculas terapéuticas que interfieren directamente con los efectos biológicos de las citoquinas (llamadas "antagonistas de citoquinas", o, de manera intercambiable "inhibidores de citoquinas") pueden construirse mediante el uso de la biotecnología (por ejemplo, la tecnología del ADN recombinante), o pueden obtenerse de organismos vivos. Las moléculas terapéuticas que se crean mediante procesos biológicos derivados de una fuente viva son llamados "productos biológicos", en contraste con los fármacos que se sintetizan químicamente. Las fuentes vivas pueden incluir humanos, otros animales, o microorganismos. El uso de los productos biológicos se regula a través de una división específica de la FDA. Los antagonistas de citoquinas se han desarrollado para el uso terapéutico humano, incluyen los antagonistas biológicos del TNF y los antagonistas de interleuquinas que tienen varias formas, tales como anticuerpos monoclonales, anticuerpos de dominio, fragmentos de anticuerpos, y proteínas de fusión. Los términos "antagonistas de TNF" e "inhibidores de TNF" se usan en la presente descripción de manera intercambiable.

50 Los anticuerpos (inmunoglobulinas) son proteínas que producen una clase de linfocitos (células B) en respuesta a moléculas exógenas externas y específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales (AcM), copias idénticas de inmunoglobulinas que reconocen un antígeno único, se derivan de clones (copias idénticas) de una sola célula B. Esta tecnología permite producir masivamente grandes cantidades de una inmunoglobulina con una diana específica.

60 Los anticuerpos monoclonales con una alta afinidad por una citoquina específica servirán para reducir la actividad biológica de esa citoquina. Las sustancias que reducen el efecto biológico de una citoquina pueden describirse en cualquiera de las siguientes formas: como un bloqueador de la citoquina; como un inhibidor de la citoquina; o como un antagonista de la citoquina. En esta patente, los términos "bloqueador", "inhibidor", y "antagonista" se usan de manera intercambiable con respecto a las citoquinas. Los Anticuerpos de Dominio (dAb) son las unidades de unión funcional más pequeñas de los anticuerpos, que se corresponden a las regiones variables ya sea de las cadenas pesadas (VH) o ligeras (VL) de los anticuerpos humanos, y son antagonistas efectivos de citoquinas. Los anticuerpos de dominio son fragmentos de anticuerpos. Otros tipos de fragmentos de anticuerpos, tal como los fragmentos de anticuerpos pegilados (por ejemplo, certolizumab pegol) son antagonistas efectivos de citoquinas.

La patente de los Estados Unidos Núm. 5,385,901 titulada "Métodos de tratamiento de concentraciones anormales de TNF alfa" describe un método para el uso de los antagonistas de TNF. Esta patente no enseña el uso de un producto biológico que se libera a través del sistema venoso vertebral, como se describe en la presente invención, para suprimir e inhibir la acción del TNF en el cuerpo humano para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos núm. 5,434,170 titulada "Método Para el Tratamiento de Trastornos Neurocognitivos" describe el uso de la talidomida para tratar la demencia. Esta patente no enseña el uso del etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6,277,969 describe el uso de los anticuerpos anti-TNF para el tratamiento de diversos trastornos. Esta patente no enseña el uso de etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La solicitud de Patente de los Estados Unidos 2004/0258671 por Watkins titulada "Métodos para Tratamiento del Dolor" describe el uso de IL-10 y de la proteína de fusión de IL-10 y otros productos biológicos para el tratamiento del dolor. Esta solicitud de patente no describe el uso de esas sustancias para el tratamiento de trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 5,656,272 de Le et al describe el uso de los inhibidores del TNF para el tratamiento de diversos trastornos, que incluyen el uso de los anticuerpos monoclonales anti-TNF. Esta patente no enseña el uso de etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 5,650,396 describe un método para tratar la esclerosis múltiple (MS) mediante el bloqueo y la inhibición de la acción del TNF en un paciente. Esta patente no enseña el uso de etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 5,605,690 describe el uso de inhibidores de TNF para el tratamiento de diversos trastornos. Esta patente no enseña el uso de etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La solicitud de patente de los Estados Unidos publicada US 2003/0148955 por Pluenneke discute el tratamiento con etanercept para una docena de trastornos clínicos, pero no discute el tratamiento del daño cerebral, la administración periespinal, el uso del sistema venoso vertebral, la posición de Trendelenburg, ni otros aspectos de la actual invención. Las Patentes de los Estados Unidos con núms. 7,115,557, 6,649,589 y 6,635,250 y las solicitudes relacionadas, de Olmarker y Rydevik, y las publicaciones previas de Olmarker (ver Referencias) discuten el uso de los inhibidores del TNF para el tratamiento del daño de la raíz nerviosa y trastornos relacionados. Esas patentes no enseñan el uso de etanercept u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral como se describe en la presente invención, para tratar trastornos del cerebro, y no interfiere con respecto a etanercept, certolizumab pegol, y otras moléculas que se discuten en la presente descripción. La Patente de los Estados Unidos núm. 5,863,769 describe el uso de IL-1 RA para el tratamiento de diversas enfermedades. Esta patente no enseña el uso de un antagonista de interleuquina u otro producto biológico que se libera a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6,013,253 describe el uso de interferón y de IL-1 RA para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Esta patente no enseña el uso de un antagonista de interleuquina u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos núm. 5,075,222 describe el uso de los inhibidores de IL-1 para el tratamiento de diversos trastornos. La técnica previa de esta patente no enseña el uso de un antagonista de interleuquina u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6,159,460 describe el uso de los inhibidores de IL-1 para el tratamiento de diversos trastornos. La técnica previa de esta patente no enseña el uso de un antagonista de interleuquina u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro. La Patente de los Estados Unidos núm. 6,096,728 describe el uso de los inhibidores de IL-1 para el tratamiento de diversos trastornos. La técnica previa de esta patente no enseña el uso de un antagonista de interleuquina u otro producto biológico que se liberan a través del sistema venoso vertebral para tratar trastornos del cerebro.

Clemens (Clemens HJ. *Die Venensysteme der menschlichen Wirbelsäule; Morphologie und funktionelle Bedeutung* (De Gruyter, Berlin, 1961) demostró que los plexos venosos vertebrales externo e interno se intercomunican libremente. Pero, Clemens no discutió el uso del sistema venoso vertebral (VVS) para liberar moléculas grandes al cerebro, como tampoco discutió el uso del VVS para propósitos terapéuticos. Groen (Groen RJ, Groenewegen HJ, van Alphen HA, Hoogland PV. Morfología de los plexos venosos internos humanos: un estudio en cadáver después de la inyección de Araldita CY 221. *Anat Rec*, 249(2), 285-294 (1997) confirmó el hecho de que las tres divisiones del VVS (plexos interno y externo, y las venas vertebrobasilares) se intercomunican libremente, y que todas las divisiones de este sistema carecen de válvulas. Pero, Groen no discutió el uso del VVS para facilitar la liberación de moléculas grandes al cerebro, como tampoco discutió el uso del VVS para propósitos terapéuticos. Batson en 1940 (Batson OV. La Función de las Venas Vertebrales y su papel en la diseminación de las metástasis. *Annals of Surgery*, 112, 138-149) publicó información con respecto al sistema venoso vertebral. Él demostró experimentalmente una conexión entre el sistema venoso pélvico y el sistema venoso vertebral, y propuso que esta era la ruta por la cual los carcinomas que se originan en la pelvis podían hacer metástasis a la médula espinal. Su trabajo no propone el uso del VVS para propósitos terapéuticos, tampoco discutió o sugirió esta posibilidad. Su trabajo no sugirió la liberación de productos biológicos al cerebro. Gisolf (Gisolf J, van Lieshout JJ, van Heusden K, Pott F, Stok WJ, Karemaker JM. Las vías del flujo venoso cerebral dependen de la postura y de la presión venosa central. *J Physiol*, 560 (Pt 1), 317-327 (2004)) discutió el sistema venoso vertebral y su conexión con las venas craneales, pero no discutió el uso potencial de este sistema como una ruta de administración de productos biológicos al cerebro. Previamente se demostró en cerdos, que la perfusión cerebral retrógrada libera un colorante en la superficie del cerebro después de inyectarlo en la vena cava superior (Ye J, Yang L, Del Bigio, y otros. La perfusión cerebral retrógrada proporciona una distribución limitada de flujo sanguíneo al cerebro: un estudio en cerdos. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Oct; 114 (4):660-5) pero los autores no propusieron el

5 uso de esta ruta para suministrar productos biológicos al cerebro. Groen (Groen R, du Toit D, Phillips F, y otros. Consideraciones Anatómicas y Patológicas en Vertebroplastia y Cifoplastia Percutánea: Una nueva valoración del sistema vertebral venoso. *Spine* 29(13):1465-1471 (2004) discutió la anatomía y la función del sistema venoso vertebral pero no propuso el uso del sistema venoso vertebral como una ruta para la liberación de productos biológicos en el cerebro. Byrod discutió un mecanismo por el cual las sustancias que se aplican epiduralmente pueden atravesar hacia el espacio endoneural (Byrod G, Rydevik B, Johansson BR, Olmarker K. Transporte de la peroxidasa de rábano que se aplica epiduralmente al espacio endoneural de la raíz de los ganglios dorsales: estudio por microscopía óptica y electrónica. *J Peripher Nerv Syst*, 5(4), 218-226 (2000)), pero no discutió el uso periespinal para la liberación de un producto biológico al cerebro. Robinson (Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Eventos desmielinizantes y 10 neurológicos descritos en asociación con el antagonismo del factor de necrosis tumoral alfa: por qué mecanismos los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa pueden mejorar la artritis reumatoide pero exacerban la esclerosis múltiple? *Arthritis Rheum*, 44(9), 1977-1983 (2001)) afirma la visión predominante acerca de que la administración sistémica de etanercept no conlleva a concentraciones terapéuticas de etanercept en el cerebro, porque el etanercept que se administra sistémicamente no atraviesa la barrera hematoencefálica (BBB). Olmarker presentó solicitudes de patentes con respecto al uso de las moléculas anti-TNF para el tratamiento de los trastornos espinales, que incluyen US20010027175, 20010055594, 20030176332, 20050220791, 20010027199, y 20030039651, las cuales condujeron a las Patentes de los Estados Unidos con núms 6635250, 6649589, y 7115557 entre otras. Ninguno de esos documentos enseña la administración periespinal de un producto biológico para su liberación al cerebro.

20 Se investigó la distribución *in vivo* de etanercept marcado radiactivamente suministrado por la vía periespinal en un mamífero. La administración periespinal resultó en una liberación más selectiva de etanercept en el fluido cerebroespinal dentro de los ventrículos cerebrales en comparación con la administración sistémica (vena ventral de la cola). Ver Tobinick E., Etanercept periespinal: un nuevo paradigma terapéutico en neurología. *Expert Rev Neurother*, 10(6), 985-1002 (2010).

25 Los métodos para los estudios en animales se realizaron de conformidad con los protocolos que establece el Comité para el Cuidado Animal de Stanford. El etanercept (Immunex, Amgen) comercial se adquirió en forma de polvo. La preparación de ⁶⁴Cu-DOTA (1,4,7,10-tetraazadodecano-N,N',N'',N'''-ácido tetracético (DOTA)-etanercept se describió previamente por (Cao Q, Cai W, Li ZB et al. Imagen por PET de la inflamación aguda y crónica en ratones vivos. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(11), 1832-1842 (2007)). En una rata Sprague Dawley de 250 g, se inyectaron 150 microlitros de una solución de ⁶⁴Cu-DOTA-etanercept (aprox. 1 mCi) por encima de la columna cerebral cervical, en el nivel C 6-7, mediante el uso de una aguja de 30 gauge, a una profundidad de 6 mm, la rata se anestesió mediante inhalación con isoflurano al 2.5 %. Después la rata se colocó con la cabeza hacia abajo mediante la suspensión por la cola, durante tres minutos, inmediatamente después se colocó horizontalmente en la cama de un escáner de imágenes microPET (microPET R4 modelo de escáner para roedores, Siemens Medical Solutions EE. UU., Inc.) que se diseñó para un escáner estático de 5 minutos; el escáner se inició dos minutos después de colocarla en la cama del escáner y se realizó de cinco a diez minutos después de la administración de etanercept. La racionalidad para usar este método de administración periférica es suministrar el etanercept en el sistema venoso cerebroespinal. Las imágenes se reconstruyeron mediante un algoritmo bidimensional de subconjuntos de expectación máximo ordenados (OSEM), y no fue necesario realizar ninguna corrección para la atenuación o la corrección de la dispersión.

45 Los resultados de las imágenes de MicroPET demostraron la acumulación de ⁶⁴Cu-DOTA etanercept en el interior de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo durante los minutos de la administración periespinal periférica, las imágenes de microPET sugirieron concentración dentro del plexo coroideo y en el CSF.

50 Las imágenes del PET (Tomografía de Emisión Positrónica), de secciones transversales, del cerebro de una rata viva después de la administración periespinal extratecal de ⁶⁴Cu-DOTA-etanercept, que se tomaron de 5 a 10 minutos después de la administración de etanercept, proporcionaron un patrón consistente con penetración de ⁶⁴Cu-DOTA-etanercept en el fluido cerebroespinal en el tercer ventrículo y en los ventrículos laterales. Se evidenció un incremento lineal horizontal dentro de los ventrículos laterales, lo que sugiere la acumulación del marcador dentro del plexo coroideo.

55 La técnica previa no describe ni enseña el uso de la administración periespinal sin la inyección directa, intratecal o epidural, de productos biológicos, como una vía para el tratamiento del daño cerebral donde dicho producto biológico se suministra a través del sistema venoso vertebral, y se proporciona al paciente una mejor oportunidad para sanar, enlentecer la progresión de la enfermedad, mejorar la función del cerebro, o de otra manera, mejorar la salud del paciente.

60 Resumen de la invención

65 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de un mamífero que tiene daño cerebral, con un antagonista de citoquina. Otro objetivo es administrar macromoléculas a través del sistema venoso vertebral en un humano para proporcionar supresión o inhibición de citoquinas específicas, para mejorar la función neurológica después del BI. Otro objetivo es administrar un producto biológico en el área periespinal, por fuera del espacio intratecal, a través del CSVS, para mejorar la función neurológica después del BI. Otro objetivo es proporcionar un producto biológico que se libera a través del sistema venoso vertebral de modo que este alcance el cerebro, la retina,

los nervios craneales, o el aparato auditivo en una dosis con eficacia terapéutica y por tanto mejore la función neurológica después del BI. Otro objetivo es proporcionar macromoléculas que producen efectos biológicos mediante la inhibición de la cascada inflamatoria en el cuerpo humano para las afecciones inmediatas, de corto tiempo (afecciones agudas), y de largo tiempo (afecciones crónicas), de modo tal que esos efectos biológicos producirán una mejoría clínica en el paciente y le proporcionará al paciente una mejor oportunidad para sanar o de otra manera, mejorar la función neurológica después del BI. Otro objetivo de la invención es proporcionar rutas de administración novedosas y mejoradas para el antagonista de TNF seleccionado, de modo que este entre al CSVS en una cantidad con eficacia terapéutica para el tratamiento de un humano después del BI, de modo que el uso de tal antagonista por este método resulta en retardar la progresión de la enfermedad de una forma que es tanto segura, como efectiva y económica. Otro objetivo de la invención es proporcionar rutas de administración novedosas y mejoradas para el producto biológico seleccionado, de modo que este entre al CSVS en una cantidad con eficacia terapéutica para el tratamiento de un humano después del BI, de modo tal que el uso de este producto biológico con este método resulta en una mejoría de la salud de una forma que es tanto segura, como efectiva y económica. Consecuentemente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un producto biológico anti-TNF que se administra a través de la ruta periespinal como un nuevo método, de modo que el uso del producto biológico anti-TNF mejore la función neurológica después del BI. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la liberación de etanercept a través de la barrera hematoencefálica de modo que este se libere al cerebro en una dosis con eficacia terapéutica y por tanto mejore la función neurológica después del BI.

En consecuencia, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un producto biológico que se administra a través de la ruta periespinal como un nuevo método de uso de tales moléculas de modo que el uso de estas moléculas mejorará las funciones neurológicas después del BI. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para liberar un producto biológico anti-TNF de modo que este se libere al cerebro o al fluido cerebroespinal en una dosis con eficacia terapéutica y por tanto mejore las funciones neurológicas después del BI. Otro objetivo es proporcionar inhibidores de la MAP quinasa p38, inhibidores de la tirosina quinasa esplénica, e inhibidores de la quinasa Jak3, para el tratamiento de un mamífero después del BI.

La presente invención proporciona etanercept para usar en el tratamiento de la espasticidad asociada con el daño cerebral crónico, en donde una cantidad con eficacia terapéutica de etanercept se administra en el área periespinal a un humano que ha sufrido un daño cerebral, al menos 3 meses previamente, y padece de espasticidad, en donde el etanercept se administra sin inyección intratecal.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un dibujo que esquematiza una vista lateral de la sección transversal del cerebro y de la columna vertebral, que muestra la localización y la distribución anatómica del sistema venoso vertebral (VVS) y su continuidad con el sistema venoso cerebral.

La Figura 2 es un dibujo que esquematiza una vista lateral de la sección transversal del cráneo y de la columna vertebral.

La Figura 2A es un diagrama que esquematiza la administración periespinal a un humano, de conformidad con la presente invención.

La Figura 3A es una vista ampliada superior a través de una sección transversal del área espinal y del sistema venoso vertebral (VVS) y su relación anatómica con el espacio interespinoso y otros elementos anatómicos de la columna vertebral;

La Figura 3B es una vista ampliada horizontal a través de una sección transversal del área espinal y del sistema venoso vertebral (VVS) y su relación anatómica con el espacio interespinoso y otros elementos anatómicos de la columna vertebral.

La Figura 3C es una vista ampliada horizontal a través de una sección transversal del área espinal y del VVS y su relación anatómica con el espacio interespinoso y otros elementos anatómicos de la columna vertebral.

Abreviaturas para las Figuras 3A, B, C:

- A.C.V. - Vena Central Anterior
- A.E.S.V. - Venas Espinales Anteriores Externas
- A.E.V.P. - Plexo Vertebral Anterior Externo
- A.I.V.P. - Plexo Vertebral Anterior Interno
- A.R.V. - Vena Radicular Anterior
- B.V.V. - Vena Vertebrobasilar
- I.S.V. - Venas Espinales Internas
- I.V.V. - Vena Intervertebral
- P.C.V. - Vena Posterior Central

P.E.S.V. - Vena Espinal Posterior Externa
 P.E.V.P. - Plexo Vertebral Posterior Externo
 P.I.V.P. - Plexo Vertebral Posterior Interno
 P.R.V. -Vena Radicular Posterior

5

Descripción detallada de las modalidades preferidas

10

El daño al cerebro por cada uno de los mecanismos listados (que incluyen hipoxia, interrupción aguda del flujo sanguíneo, radiación, quimioterapia, y trauma, etc.) produce una respuesta inflamatoria que resulta en una activación crónica de las glías y en una sobreproducción crónica de citoquinas inflamatorias, que incluyen al TNF. Estas consecuencias del daño cerebral pueden resultar en déficits neurológicos y neuropsicológicos. Para los propósitos de esta patente los déficits neurológicos que duran tres meses o más después del daño cerebral agudo (trauma, accidente cerebrovascular, etc.) se consideran crónicos, y se definen como "daño cerebral crónico". La secuela crónica del daño cerebral incluye pacientes que permanecen en estados comatosos o semicomatosos durante períodos de tiempo

15

prolongados. Esta invención se refiere al uso de productos biológicos para tratar humanos y otros mamíferos después del daño cerebral (BI), que incluye el tratamiento del daño cerebral crónico. Los datos experimentales que desarrollaron los inventores demostraron, sorprendentemente, que los métodos de la presente invención pueden tratar exitosamente mamíferos que han sufrido daño cerebral en el pasado remoto, por ejemplo, meses o años después del evento agudo. Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen el tratamiento de un humano u otro mamífero mucho tiempo después de la sanación inicial del evento agudo, tales como más de tres meses, más de seis meses, más de un año, más de dieciocho meses, más de dos años, más de tres años, o más de cuatro años después del evento agudo. Los métodos de la presente invención pueden usarse además, para tratar el daño cerebral subagudo en el período de tiempo de dos semanas a tres meses después del evento agudo. El daño cerebral subagudo incluye pacientes que están en estados comatosos o semicomatosos. Los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar el daño cerebral agudo en el período de tiempo menor que dos semanas después del evento agudo.

20

25

30

Los métodos de la presente invención para tratar el daño cerebral deben considerarse distintos de los métodos para tratar enfermedades neurodegenerativas bien conocidas y caracterizadas tales como las enfermedades de Parkinson, Huntington, Creutzfeld-Jacob, Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Lewy Body, la Esclerosis Lateral Amiotrófica, etc. Los métodos de la presente invención se diseñaron para tratar un mamífero que ha sufrido daño cerebral que generalmente ha sido el resultado de eventos discretos (que incluyen eventos discretos únicos, tal como un accidente automovilístico, ahogamiento, paro cardíaco, etc.), aunque una minoría de humanos padecerá de eventos discretos múltiples tales como múltiples colisiones o múltiples infusiones de quimioterapia).

35

40

Los métodos de la presente invención han producido, repetidamente y consistentemente, resultados clínicos sin precedentes los cuales son inexplicables mediante la fisiología establecida. En otras palabras, los resultados clínicos que se produjeron mediante los métodos de la presente invención establecen la presencia de mecanismos fisiopatológicos cuya existencia no se conocía previamente. Estos resultados inesperados incluyen, pero no se limitan a, no solo a la respuesta clínica rápida, que comienza desde los primeros minutos, sino además, al hecho que hubo alguna respuesta clínica completa después de tales intervalos largos posteriores al daño cerebral agudo.

45

50

55

Por ejemplo, los conceptos estándar respecto al accidente cerebrovascular son que este es una afección que ocurre repentinamente debido a la interrupción del suministro sanguíneo a un área del cerebro, lo que causa daño al cerebro en minutos, con muerte rápida de las células cerebrales (accidente cerebrovascular agudo). Menos comúnmente un accidente cerebrovascular puede continuar agravándose hasta un período de horas, o un día o dos, como un área del cerebro cuya muerte se expande continuamente ("accidente cerebrovascular en evolución"). Una vez que el déficit neurológico permanece estable, normalmente en horas o cuanto más un día o dos, el accidente cerebrovascular se considera instaurado ("accidente cerebrovascular instaurado"). El concepto de los inventores acerca de que un déficit estable neurológicamente y estático permanente durante meses o años, puede revertirse, incluso parcialmente, es una divergencia significativa respecto a las concepciones médicas y científicas convencionales. Los conceptos de los inventores, demostrados mediante los resultados clínicos que produjeron los métodos de la presente invención, de que puede intervenir exitosamente, meses o años después del evento agudo, es una divergencia radical e inesperada respecto a los paradigmas existentes de la investigación del cerebro y la comunidad médica. Un experto en la técnica no escogería los métodos de la presente invención, y además, incluso no se le ocurriría considerar sus usos en intervalos tan prolongados después del daño. Un experto en la técnica consideraría que el daño neurológico que permanece estable por dos años o más después de un daño cerebral agudo (debido a un accidente cerebrovascular, etc.) es permanente e irreversible.

60

65

La reversión de déficits neurológicos estáticos que comienza en minutos como resultado de una sola inyección periespinal extratecal de un producto biológico (un antagonista de TNF, un antagonista de interleuquina, etc.) externo al ligamento flavum, que se realiza años después de un daño cerebral agudo, se consideraría por un experto en la técnica como un resultado imposible.

Los métodos de tratamiento de mamíferos después del BI en la presente descripción usan una variedad de productos

biológicos, que incluyen, pero que no se limitan a los productos biológicos antagonistas de TNF; productos biológicos antagonistas de interleuquinas inflamatorias, tales como IL-1 (que incluye, pero no se limita a, anakinra (Kineret®, (Biovitrum) y antagonistas de IL-1 Trap), IL-6, e IL-12; GM-CSF; EPO; inmunoglobulinas (que incluyen las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG, tal como Gammagard®)); y otros productos biológicos. El antagonista de TNF que se usó en la presente invención es la proteína de fusión del receptor de TNF, etanercept. Además, se describen otros biosimilares o versiones "biobetter" de etanercept, o aquellos basados en etanercept; anticuerpos monoclonales (AcM) quiméricos contra TNF tal como el infliximab; AcM completamente humanizados tales como el adalimumab y el golimumab; fragmentos de AcM de TNF, tal como el certolizumab pegol; anticuerpos de dominio anti-TNF; nanocuerpos anti-TNF; AcM anti-TNF humanizado o fragmentos de AcM, etc. Los métodos de administración incluye, pero no se limitan a, las rutas parenteral, periespinal, epidural, transepidérmica, intranasal, intravenosa e intramuscular. Estos métodos incluyen la administración de un producto biológico sin inyección intratecal directa. La administración periespinal se define como la administración en un área anatómica a 10 cm de la columna vertebral. La administración periespinal resulta en la absorción dentro del CSVS. El CSVS puede usarse para transportar productos biológicos al cerebro y al fluido cerebroespinal a través del flujo venoso retrógrado, por el que se elude la barrera hematoencefálica.

Además, esta descripción incluye el uso oral, tópico, intranasal, periespinal o parenteral de los inhibidores de la MAP quinasa p38, inhibidores de la tirosina quinasa esplénica, e inhibidores de la quinasa Jak3 para tratar el BI.

Adicionalmente al uso humano, estos métodos pueden usarse para tratar otros mamíferos, que incluyen caballos, perros, y gatos con afecciones análogas al BI en humanos.

Una modalidad preferida es la administración extratecal periespinal de etanercept para el tratamiento de un humano u otro mamífero después de un accidente cerebrovascular u otras formas del BI. Se describe, además, la administración de un biosimilar o "biobetter" de etanercept. Además, se describen otros métodos de administración de etanercept a un humano con BI, que incluyen pero que no se limitan a la administración parenteral, subcutánea, intravenosa, transepidérmica e intranasal. Se describe adicionalmente el uso parenteral, transepidérmico, o intranasal de otros antagonistas de TNF para tratar el BI. Estos antagonistas de TNF incluyen, pero no se limitan a: Las proteínas de fusión del receptor de TNF, receptores solubles modificados de TNF, construcciones del receptor soluble de TNF, anticuerpos monoclonales (AcM) de TNF, AcM humanizado de TNF, AcM totalmente humanizado de TNF, AcM quiméricos de TNF, anticuerpos de dominio de TNF, nanocuerpos anti-TNF (que incluyen, pero no se limita a, ATN-103 y PF-05230905, Ablynx y Pfizer), fragmentos de AcM, construcciones dominantes negativas de TNF y fragmentos de anticuerpos de simple cadena inhibidores de TNF. Se incluyen en esta descripción el uso de catéteres, bombas o formulaciones de depósito.

Una modalidad preferida es la administración periespinal extratecal de etanercept para el tratamiento de la espasticidad debido a daño cerebral. Se describe, además, la administración periespinal extratecal de una forma biosimilar o "biobetter" de etanercept para el tratamiento de la espasticidad debido a daño cerebral.

Una modalidad preferida es la administración periespinal extratecal de etanercept para el tratamiento de la espasticidad debido a daño en la médula espinal. Se describe, además, la administración periespinal extratecal de una forma biosimilar o "biobetter" de etanercept para el tratamiento de la espasticidad debido a daño en la médula espinal.

Los inhibidores biológicos de la citoquina factor de necrosis tumoral (TNF) pueden dividirse en dos categorías amplias: anticuerpos monoclonales y sus derivados; y antagonistas de TNF que no se basan en anticuerpos. Pertenecen a la categoría de anticuerpos monoclonales y sus derivados golimumab, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, y los anticuerpos de dominio contra TNF, tal como CEP-37247(Cephalon); y los similares o "biobetter" de esas moléculas. La categoría de antagonistas de TNF que no se basan en anticuerpos incluyen, pero no se limitan a etanercept, receptor soluble de TNF tipo 1 pegilado (Amgen) y biosimilares y "biobetter" de esas moléculas. El etanercept tiene un tiempo de vida media en suero de aproximadamente 4.8 días cuando se administra de manera crónica a pacientes con artritis reumatoide. De los antagonistas de TNF aprobados por la FDA el etanercept es único porque, además de ser un antagonista de TNF, el etanercept además, se une y antagoniza el efecto de otra citoquina, la linfotoxina. La linfotoxina es una citoquina proinflamatoria que es un inmunomodulador.

La administración periespinal de etanercept, u otro producto biológico adecuado, puede realizarse más de una vez, separado por intervalos de día(s), semana(s), o mes(es). Una modalidad preferida es dos dosis de etanercept, separadas por un intervalo de dos semanas o un mes; o tres dosis cada una separada por un intervalo de dos semanas a un mes; o mensualmente cada dosis.

Una modalidad preferida incluye adoptar la posición de Trendelenburg después de la administración periespinal. Sin embargo, la administración periespinal sin adoptar la posición de Trendelenburg es además efectiva.

Los avances de la biotecnología han resultado en moléculas mejoradas en comparación al simple uso de los anticuerpos monoclonales. Una de tales moléculas es el certolizumab pegol el cual, además de ser un anticuerpo monoclonal es una molécula de nuevo tipo, que es un fragmento de anticuerpo. Mediante la eliminación de una parte de la estructura del anticuerpo, la función de esta molécula se modificó, de modo que esta actúa de manera diferente en el cuerpo humano. Otra molécula de nuevo tipo, distinta de los anticuerpos monoclonales y de los receptores solubles, es

una proteína de fusión. Uno de tales ejemplos es el etanercept. Esta molécula tiene una función distinta que actúa de manera diferente en el cuerpo humano, con respecto a un simple receptor(s) soluble(s).

Los antagonistas de citoquinas pueden tomar diversas formas. Ellos pueden ser anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos monoclonales. Ellos pueden, además, tomar la forma de una molécula derivada de un receptor soluble de citoquina, por ejemplo, el receptor soluble de TNF tipo 1 pegilado. Los receptores endógenos solubles de citoquinas circulan libremente en el cuerpo. Cuando ellos encuentran sus citoquinas diana se unen a estas, e inactivan efectivamente la citoquina, ya que la citoquina no será capaz en lo adelante de unirse con su diana biológica en el cuerpo. Sin embargo, sin una modificación estas moléculas endógenas generalmente no son útiles como agentes terapéuticos, porque la vida media es demasiado corta. Por ejemplo, un antagonista potente consiste de dos receptores solubles fusionados junto a una porción específica de una molécula de inmunoglobulina (fragmento Fc). Esto produce un dímero compuesto de dos receptores solubles los cuales tienen una alta afinidad por la diana, y una vida media prolongada. Este tipo de molécula se denomina proteína de fusión. Un ejemplo de tal proteína de fusión es el etanercept (Enbrel®).

El Golimumab (Simponi®, Centocor) se aprobó por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide. Este puede describirse como una inmunoglobulina G1, anti(factor de necrosis tumoral α humano) (anticuerpo monoclonal humano CANTO 148 cadena γ 1), unido por puente disulfuro con el anticuerpo monoclonal humano CANTO 148 cadena κ), dímero, y tiene el número de Registro CAS 476181-74-5. Este es un monoclonal humano anti-TNF totalmente humanizado.

Etanercept (Enbrel®, Amgen/Immunex), golimumab, infliximab (Remicade®, Centocor), adalimumab (Humira®, Abbott), y certolizumab pegol (Cimzia®, UCB) son inhibidores potentes y selectivos de TNF. Etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol e infliximab están aprobados por la FDA para el uso sistémico crónico para tratar la artritis reumatoide y otros ciertos trastornos inflamatorios. El etanercept tiene un peso molecular de aproximadamente 150,000 Dalton. El etanercept es una proteína de fusión dimérica que consiste de dos receptores solubles de TNF fusionados a la porción Fc de una molécula de inmunoglobulina. Esta proteína de fusión funciona en una manera bastante diferente del simple receptor soluble de TNF. Los receptores solubles de TNF están presentes normalmente en el cuerpo humano. Pero el uso de estos receptores solubles de TNF como agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones consideradas en esta patente no es práctico por su vida media extremadamente corta y por tanto, su actividad biológica limitada. La presente invención, que utiliza el etanercept, es por tanto distinguible del uso de un receptor soluble de TNF endógeno. En vista de su estructura compleja, es incorrecto e impreciso describir el etanercept como un receptor soluble de TNF y omitir características del etanercept las cuales son esenciales para su función. La historia del desarrollo del etanercept, enfatiza esto posteriormente. En su primer intento la molécula precursora de etanercept se produjo con un solo receptor soluble de TNF único fusionado a un fragmento de inmunoglobulina. La actividad biológica de esta molécula fue pobre. Por tanto, el etanercept no solo se diferencia de un receptor endógeno soluble de TNF, este se diferencia, además, de una proteína de fusión que se une al TNF la cual contiene la secuencia del ADN recombinante de un solo receptor soluble de TNF. La estructura única del etanercept, que contiene un dímero (dos) de receptores solubles de TNF fusionado a una porción Fc de una molécula de inmunoglobulina, es necesaria para la propia realización de una modalidad de la presente invención. Ya que el etanercept tiene la estructura molecular de una proteína de fusión es bastante diferente del receptor soluble de TNF tipo 1. Sin embargo, el uso de receptor soluble de TNF tipo 1 pegilado para tratar el BI es, además, una parte de la presente descripción. Los receptores endógenos solubles de TNF no modificados no son adecuados como agentes terapéuticos porque su vida media es demasiado corta, en el orden de segundos. Las versiones biosimilares o "biobetter" de etanercept están en desarrollo clínico; sus usos como sustitutos para el etanercept se describen en la presente descripción.

Las barreras fisiológicas que separan el cerebro de la sangre incluyen la llamada "barrera hematoencefálica" (BBB) y la "barrera sangre fluido cerebro espinal" (BCSFB). Estas barreras consisten de unas capas de células que comprende el endotelio capilar cerebral (la BBB), y el epitelio del plexo coroideo (la BCSFB). Estas barreras celulares contienen células que se conectan mediante uniones estrechas (zonulae occludens) que pueden ser 100 veces más estrechas que las uniones de otros endotelios capilares. Estas uniones estrechas impiden que moléculas más grandes que aproximadamente 600 Dalton en peso molecular (PM) atraviesen la BBB cuando las moléculas se administran sistémicamente, por ejemplo, mediante la inyección convencional subcutánea, intramuscular, o intravenosa en un sitio anatómico lejos de la columna vertebral.

El sistema venoso vertebral (VVS) es un plexo de venas interconectadas que rodean la médula espinal y se extienden a lo largo de la columna vertebral. Este sistema venoso proporciona una ruta vascular desde la pelvis hasta el cráneo que es distinta funcionalmente de la del sistema venoso sistémico. Descrito por primera vez por Willis en 1663, el significado funcional del sistema venoso fue menospreciado grandemente hasta el trabajo de Batson, quien en 1940 propuso que este plexo venoso proporciona la ruta por la cual el cáncer de próstata hace metástasis hacia la columna vertebral. El sistema venoso vertebral espinal se ha denominado Plexo de Batson. Debido a sus continuidades anatómicas y funcionales, las venas, los senos venosos, y los plexos venosos del cerebro y de la columna vertebral, en su conjunto se denomina el CSVS.

La administración periespinal implica realizar una administración localizada anatómicamente de modo que la molécula terapéutica se coloca directamente cerca de la columna vertebral en el momento inicial de la administración. Para los propósitos de esta patente, "cerca de" se define como a 10 centímetros. La administración periespinal incluye, pero no

se limita a, los siguientes tipos de administración a 10 cm de la columna vertebral: parenteral; subcutánea; intramuscular; epidural; transforaminal epidural; interlaminar; o interespinosa; e incluye específicamente el uso de la inyección interespinosa que se realiza a través de la piel que cubre directamente la columna vertebral en la línea media del cuello o la espalda. Para los propósitos de esta patente la administración periespinal excluye la administración intratecal, la cual tiene riesgos adicionales de infección y hemorragia. Por tanto en esta patente "periespinal" se define más exactamente como "periespinal (extratecal)", pero para los fines de abreviar se designará en todo el documento simplemente como "periespinal". La administración periespinal conlleva a incrementar la liberación de moléculas grandes en el cerebro y la cabeza y las estructuras cercanas en una cantidad con eficacia terapéutica. Los modos convencionales sistémicos de administración de estas moléculas para aplicaciones clínicas (por ejemplo, administración subcutánea en el abdomen, los muslos o los brazos; intravenoso; o intramuscular) resultan en una liberación grandemente reducida en el CSF y por tanto, todos los modos sistémicos de administración mencionados anteriormente se diferencian de los métodos periespinales que se describen en esta invención. La administración periespinal superficial al ligamento flavum se diferencia de la administración epidural, porque la administración epidural requiere penetración del ligamento flavum.

La administración periespinal superficial hacia el ligamento flavum resulta en la liberación de moléculas terapéuticas dentro del plexo venoso vertebral externo y la subsecuente liberación dentro de las porciones intracerebrales del sistema venoso cerebroespinal.

Esta aplicación se refiere a métodos de uso de productos biológicos para el tratamiento efectivo del BI. En una modalidad preferida, estos métodos implican la administración periespinal de un producto biológico sin la inyección intratecal directa. La administración periespinal se define como la administración de la molécula dentro de un área anatómica a 10 cm de la columna vertebral.

Los métodos de la presente invención pueden usar una amplia variedad de productos biológicos, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, fragmentos de anticuerpos monoclonales, hormonas, citoquinas, y anticitoquinas. Adicionalmente al uso de los antagonistas de TNF, esta invención incluye el uso de antagonistas de otras citoquinas inflamatorias, tales como los antagonistas de interleuquinas inflamatorias. Las interleuquinas inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, las interleuquinas 1, 6 y 12. Adicionalmente al uso humano, estos métodos pueden usarse para tratar otros mamíferos, que incluyen caballos, perros, y gatos con afecciones análogas al BI en humanos.

La descripción incluye, pero no se limita a, la administración periespinal de antagonistas de TNF para el tratamiento del BI. La descripción incluye, pero no se limita al uso de etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, y golimumab. La descripción incluye, pero no se limita al uso de proteínas de fusión del receptor de TNF, receptores solubles modificados de TNF, construcciones del receptor soluble de TNF, AcM de TNF, AcM de TNF humanizados, nanocuerpos anti-TNF (que incluyen, pero no se limitan a, ATN-103 y PF-05230905, Ablynx y Pfizer), AcM de TNF humanizados completamente, AcM de TNF quiméricos, anticuerpos de dominio de TNF, fragmentos de AcM, construcciones de TNF dominantes negativas (que incluye, pero no se limita a Xpro 1595 (Xencor)), y fragmentos de anticuerpos de simple cadena inhibidores de TNF (que incluye, pero no se limita a, ESBA 105). La administración periespinal incluye, pero no se limita a, métodos de administración epidural, transforaminal, interlaminar, y métodos de administración interespinosa, mediante inyección o mediante catéter. Se prefiere la administración periespinal seguida de la posición de Trendelenburg, o mediante otras formas de posiciones del cuerpo de modo que después de la administración la cabeza es mantenida debajo de la horizontal.

En la presente descripción se describe la administración periespinal extratecal de etanercept para el tratamiento de PTSD. Además esta descripción incluye pero no se limita a otros métodos de administración de etanercept a un humano con PTSD, que incluyen pero no se limitan a la administración parenteral, subcutánea, intravenosa, transepidérmica, e intranasal. Adicionalmente, esta descripción incluye el uso parenteral, transepidérmico o intranasal de otros antagonistas de TNF para tratar el PTSD. Estos antagonistas de TNF incluyen, pero no se limitan a: Proteínas de fusión del receptor de TNF, receptores de TNF modificados solubles, construcciones del receptor soluble de TNF, anticuerpos monoclonales de TNF (AcM), AcM de TNF humanizados, AcM de TNF humanizados completamente, AcM de TNF quiméricos, anticuerpos de dominio de TNF, fragmentos de AcM, construcciones de TNF dominantes negativas, y fragmentos de anticuerpos de simple cadena inhibidores de TNF. Se incluyen como métodos de la descripción el uso de catéter, bombas, o formulaciones de depósitos.

Se describe el uso del sistema venoso vertebral para liberar un producto biológico hacia el sistema venoso cerebral. El término "Sistema Venoso Cerebroespinal" (CSVS) se acuñó por el inventor en el 2006 para describir la confluencia de los sistemas venosos cerebrales y espinales debido a su continuidad anatómica y funcional. Se describe el uso del CSVS para la liberación de un producto biológico en el fluido cerebroespinal, o en el cerebro, o en la médula espinal.

La administración periespinal de una molécula en comparación con la administración sistémica lleva consigo una o más de las siguientes ventajas:

1) una eficacia grandemente mejorada debido a una mejor liberación de la molécula terapéutica al cerebro o al fluido cerebroespinal.

- 2) mayor eficacia debido a que se logra una mayor concentración local en el espacio interespinoso, lo que conduce a una mejor liberación al VVS, al cerebro, y al fluido cerebroespinal.
- 3) mayor eficacia debido a la capacidad de la molécula terapéutica que se administra para alcanzar el cerebro y el fluido cerebroespinal, sin la degradación que causa su paso por la circulación hepática o sistémica;
- 5 4) inicio más rápido de su acción;
- 5) mayor duración de su acción; y
- 6) potencialmente menos efectos adversos, debido a que se requiere menor dosificación.

10 El VVS consiste de un sistema de venas interconectadas y altamente anastomosadas, el cual se extiende a todo lo largo del canal vertebral. Para fines descriptivos, el plexo venoso vertebral, se separa en tres divisiones que se intercomunican: los plexos venosos vertebrales internos (anterior y posterior) que yacen dentro del canal espinal, pero externos a la duramadre; los plexos venosos vertebrales externos (anterior y posterior) que rodean la columna vertebral; y las venas vertebrobasilares que se extienden horizontalmente dentro de las vértebras (ver las figuras 1, 2, 2A, 3A, 3B y 3C), tanto el plexo venoso vertebral interno como el externo se extienden longitudinalmente a lo largo de toda la columna vertebral, desde el sacro hasta la bóveda craneana. La administración periespinal de una molécula grande resultará en la liberación eficiente de la molécula grande al VVS, con solo una pequeña cantidad de liberación de la molécula grande en el sistema de las venas cava. La liberación de la misma molécula grande por infusión intravenosa en una vena del brazo, por ejemplo, liberará la molécula grande al sistema de las venas cava, expondrá la molécula grande a la dilución a través de todo el cuerpo y no libera la molécula grande al cerebro, fluido cerebroespinal, o la cabeza tan eficientemente como la administración periespinal.

25 El VVS puede usarse para introducir una variedad de moléculas terapéuticas en el cerebro, la retina, los nervios craneales y la cabeza a través del flujo venoso retrógrado desde el VVS hacia los senos venosos craneales y el sistema venoso intracraneal. Este método elude la bien conocida barrera que impide que las moléculas grandes que se introducen en la circulación sistémica alcancen eficientemente el cerebro (BBB). La BBB impide que las moléculas mayores de aproximadamente 600 daltons entren en el cerebro a través de la circulación sistémica. Prácticamente todos los productos biofarmacéuticos son más grandes que esto. Por ejemplo, el etanercept tiene un peso molecular de 149,000 Dalton, y la insulina tiene un PM de 5,000 (en comparación con el agua que tiene un PM de 18). Por tanto, este método es particularmente útil para la administración de macromoléculas (con PM mayores de 600 Dalton), tales como el etanercept, anticuerpos monoclonales de TNF, etc., cuyo tamaño impide su paso eficiente al cerebro cuando se administran sistémicamente, pero cuya potencia, debido a su origen biológico, es extremadamente alta. La liberación efectiva de estas moléculas al cerebro mediante el uso de los métodos de la presente invención permite, por tanto, el tratamiento del BI.

35 El sistema venoso vertebral es tanto anatómica como fisiológicamente diferente del sistema venoso que drena el abdomen y el tórax, el cual se designó por otros como el sistema venoso intracavitario (de la vena cava), con respecto al sistema venoso vertebral que se designó como el sistema venoso extracavitario.

40 En diversas modalidades preferidas los métodos de la presente invención, incluyen la administración periespinal de los productos biológicos considerados en la presente descripción, la cual puede realizarse de diversas maneras, que incluyen la inyección interespinosa transcutánea o la liberación por catéter en el espacio epidural o interespinoso, lo que da como resultado que los productos biológicos se liberen en el VVS y de allí al cerebro, la retina, los nervios craneales, la médula espinal y el aparato auditivo en una cantidad terapéutica.

45 Esta invención, en diversas modalidades preferidas, implica el uso de productos biológicos que se liberan a través del sistema venoso vertebral ya sean solos, como monoterapia, o combinados con el uso de otros agentes terapéuticos que se administran oralmente, o de otro modo, para el tratamiento de las afecciones consideradas en la presente descripción.

50 La administración periespinal extratecal se diferencia de la administración intratecal porque la administración extratecal es más segura (sin punción de la duramadre, por tanto, no hay riesgo de fuga del CSF, menor riesgo de hemorragia, no hay riesgo de lesión traumática de la médula espinal, menor riesgo de hemorragia e infección) y es más efectiva al liberar la molécula terapéutica en el VVS. Una vez que se atraviesa la barrera de la duramadre, el CSF contendrá la molécula terapéutica. El flujo del CSF desde la médula espinal hasta el cerebro es lento. Por el contrario, el flujo hacia el cerebro a través del CSVS es mucho más rápido.

60 La administración periespinal puede usarse para la liberación al cerebro, y al fluido cerebroespinal, de otros productos biológicos diferentes a los antagonistas del TNF. Estos productos biológicos incluyen antagonistas de citoquinas y factores de crecimiento los cuales afectan a la función neuronal, o a la respuesta inmunitaria que afecta la función neuronal, que incluyen, pero no se limitan a: antagonistas de interleuquina 1, tales como IL-1 RA (Kineret®, Amgen) e IL-1 Trap; Proteínas de fusión; BDNF; eritropoyetina; GM-CSF; NGF u otros compuestos con actividad vascular o inmunoterapéutica en el sistema nervioso central (CNS). La administración periespinal es particularmente ventajosa cuando se administran productos biológicos, tal como el etanercept, que afectan profundamente la función neuronal, debido a su eficacia a una concentración extremadamente baja (alta potencia biológica).

65 Para el tratamiento de los trastornos cerebrales la administración localizada tiene muchas ventajas clínicas sobre el uso

del tratamiento sistémico convencional. La administración local de un producto biológico resulta en su difusión a través de la acción local capilar, venosa, arterial y linfática para alcanzar la diana terapéutica. Además, la administración local de una macromolécula cerca de la columna vertebral (administración periespinal) sin inyección intratecal directa, tiene la ventaja clave de una mejor liberación de la molécula al cerebro a través del fluido cerebroespinal (CSF), lo que elude la barrera hematoencefálica (BBB). La liberación al CSF se potencia por el transporte a través del CSVS. La inyección intratecal, además, libera la molécula en el CSF, pero conlleva las desventajas de una posible infección, hemorragia y fuga de CSF a través de un desgarramiento en la duramadre.

Para los propósitos de esta patente, "periespinal" debe considerarse como referente a "periespinal extratecal"; por tanto, la administración intratecal directa se excluye de los métodos discutidos. Periespinal incluye, pero no se limita a, administración interespinosa, interlaminar, epidural y epidural transforaminal. La administración puede ser por inyección o puede implicar el uso de un catéter permanente que llega al espacio periespinal (epidural, interespinoso, etc.). Adicionalmente, la administración periespinal puede implicar el uso de una bomba o depósito implantado, o el uso de una formulación de depósito, que incluye, pero no se limita a, una formulación de depósito de polímero que se usa para liberar un antagonista biológico de TNF.

El término "tratamiento" tal como se usa en la presente descripción en el contexto del tratamiento de una afección se refiere al tratamiento y a la terapia, ya sea de un humano o un animal, en el que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición de la progresión de la afección o enfermedad, e incluye la reducción en la velocidad del progreso, una interrupción del progreso de una enfermedad, la mejoría de la afección adversa, y la cura de la afección. Se incluyen además, el tratamiento como medida profiláctica, así como las terapias y los tratamientos combinados. Tal como se usa en la presente descripción, "eficacia terapéutica" se refiere al material o una cantidad de material que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas o signos de una enfermedad o afección médica, producir una mejoría clínica, retrasar el deterioro clínico y/o prolongar la supervivencia del sujeto que recibe el tratamiento. Tal como se usa en la presente descripción, "sujeto" se refiere a animales, que incluye mamíferos, tales como seres humanos, animales domesticados y animales de valor comercial. Tal como se usa en la presente descripción, "administración periespinal sin inyección intratecal directa" se refiere a un método de administración que utiliza una aguja o catéter para liberar la molécula terapéutica a 10 cm de la columna vertebral, que se realiza de manera que la aguja o catéter no penetre la duramadre que rodea la médula espinal. Tal como se usa en la presente descripción, "lesión cerebral crónica de larga duración" se refiere a un sujeto que ha sufrido un daño cerebral al menos 12 meses antes, pero que aún presenta síntomas del daño cerebral. Los métodos preferidos de la presente invención incluyen además, pero no se limitan a, un daño cerebral sufrido al menos 24 meses, 30 meses, 36 meses o 48 meses antes. Como se usa en la presente descripción, "una dosis inicial que contiene una cantidad con eficacia terapéutica" de agentes terapéuticos significa que el sujeto no fue tratado antes con ese agente terapéutico. Para los fines de esta patente, la "espasticidad de larga duración" se define como espasticidad presente durante al menos 24 meses.

Resultados Clínicos

Caso 1:

Un hombre de 61 años de edad se presentó en la clínica tres años después de un accidente cerebrovascular de la arteria cerebral media izquierda principal (MCA). 36 meses antes, después de un inicio repentino de afasia profunda, confusión y debilidad motora, al paciente lo llevaron a una sala de emergencias local (ER). En la ER tuvo hemiplejía derecha y afasia completa. El escáner del cerebro mediante tomografía computarizada (CT) no mostró sangramiento. Al paciente se le trasladó a un hospital regional para evaluar la pertinencia del tratamiento intraarterial porque ya había pasado el umbral de tiempo de tres horas para el inicio del tratamiento trombolítico intravenoso (IV). La arteriografía demostró una oclusión de la rama anterior de la MCA izquierda. La infusión intraarterial con reteplasa resultó en una resolución parcial del trombo y una reperfusión parcial. Los escáneres repetidos demostraron infarto cerebral agudo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda con edema en los lóbulos frontal, temporal y parietal izquierdos y desplazamiento de la línea media. El desplazamiento máximo de la línea media fue de 11 mm seis días después del accidente cerebrovascular. El paciente requirió 10 días de cuidados intensivos y un mes de rehabilitación para pacientes hospitalizados. Mientras estaba en la unidad de cuidados intensivos (ICU) no podía hablar y no tenía ningún movimiento intencional en sus brazos o piernas. Después de tres semanas en el hospital él comenzó a ser capaz de mover sus piernas. En el momento del alta hospitalaria tuvo movimientos en la pierna derecha, pero no en el brazo derecho y persistía la afasia expresiva profunda. Además, tenía deterioro cognitivo: por ejemplo, no podía comprender cómo usar un control remoto de televisión. Dos meses después del accidente cerebrovascular él aún no podía hablar palabras comprensibles. Con el tiempo las habilidades motoras de la pierna derecha se recuperaron sustancialmente, pero la función motora de la extremidad superior derecha y el lenguaje permanecieron afectados severamente. El paciente tenía antecedentes de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio. La diabetes estaba bien controlada. Los medicamentos que tomaba incluían aspirina y dipiridamol de liberación prolongada, niacina de liberación prolongada, escitalopram, metformina, pravastatina, glipizida y zolpidem.

Al presentarse en la clínica, tres años después del accidente cerebrovascular, la esposa del sujeto informó que sus habilidades para hablar y el lenguaje permanecían limitados severamente; la función útil de la mano derecha estaba ausente y de la extremidad superior derecha era extremadamente limitada; tenía limitaciones en la marcha que incluían una cojera crónica e incapacidad para correr; y persistían las limitaciones cognitivas. Incluidas en las limitaciones

5 cognitivas estaban la incapacidad de decir la hora, ya sea de un reloj de pulsera o de un reloj de pared; el marcado de un teléfono, incluso cuando el número de teléfono para marcar estaba bien visible al lado del teléfono; la introducción de una serie de cuatro números en un teclado numérico, tal como la entrada de una puerta; escribir una frase en un teclado de computadora, a pesar de los múltiples intentos de los miembros de la familia para instruirle; y la incapacidad para seleccionar el utensilio apropiado para comer (él persistía en elegir un tenedor para tomar la sopa, y al usar un tenedor o un cuchillo con frecuencia trataba de usarlo orientado incorrectamente, por ejemplo, al revés). Su esposa informó que, a pesar de sufrir quemaduras repetidas en sus manos, el siguió retirando los platos calientes del horno sin usar guantes con aislamiento.

10 En el examen se constató una afasia expresiva no fluida severa. El lenguaje motor se caracterizó por severa apraxia oral y verbal con déficit de agilidad articular y características suprasegmentales moderadamente alteradas del lenguaje. El paciente tenía dificultad para verbalizar más de una palabra a la vez, y dificultad con la pronunciación correcta de palabras simples y consonantes múltiples. Tenía una hemiparesia derecha que involucraba la cara, la extremidad superior y la pierna, con hemianestesia derecha que involucraba la cara, los labios, la extremidad superior y la pierna. Tenía espasticidad de la extremidad superior derecha. La mano derecha se mantenía en una posición de flexión persistente con incapacidad para extender o usar los dedos. La amplitud de movimiento de la extremidad superior derecha era limitada; él no podía llevar su brazo derecho a la espalda y no podía elevar su brazo por encima de su cabeza sin dificultad. Levantar el brazo derecho, le implicaba un esfuerzo de concentración mental. Él caminaba con una cojera marcada y no podía moverse rápidamente. Se realizó una evaluación neurocognitiva. La puntuación de la prueba Mínima del Estado Mental (MMSE) fue de 26/30 y la calificación de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) fue de 23/30 lo que indicó un deterioro cognitivo leve. Un inventario de actividades de la vida diaria (ADL) (Actividades de Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer de la Escala de Vida Diaria) documentó dificultad funcional con tareas diarias con una puntuación de 61/78. El tiempo para caminar una medida de 20 metros de distancia por el corredor de la oficina fue de 19.8 segundos y 23.0 segundos al regresar. Cuando se le pidió caminar rápidamente los tiempos fueron 16.5 segundos y 17.0 al regresar.

Después del consentimiento informado, se le administró 25 mg de etanercept periespinal en solución acuosa (tiempo cero) e inmediatamente después el paciente se colocó en la posición de Trendelenburg. A los dos minutos, aún inclinado sobre la mesa de tratamiento, su lenguaje fue más claro. Al sentarse a los cinco minutos, él usó su brazo derecho para ayudar a reposicionar su cuerpo luego de la posición de Trendelenburg, algo que él no había sido capaz de hacer en los tres años desde su accidente cerebrovascular y declaró "me desperté". A los nueve minutos él recitó el alfabeto con una mayor claridad del habla: las letras eran más claras y las recitó más rápidamente. A los diez minutos él notó sensibilidad en su brazo derecho y una mejor movilidad en su brazo derecho. A los 16 minutos indicó que tenía sensibilidad en la mejilla derecha; a los 20 minutos la sensibilidad estaba presente en su oreja derecha y él fue capaz de colocar un hisopo de algodón en el canal auditivo derecho con su mano izquierda. A los 20 minutos la sensibilidad estaba presente en el lado derecho de su cavidad oral y en el labio superior derecho. A los 25 minutos tuvo sensibilidad en la pierna derecha. A los 27 minutos pudo ponerse en cuclillas sin dificultad. A los 28 minutos fue capaz de caminar por el corredor del pasillo notablemente más rápido de lo que él había sido capaz de caminar antes de la administración periespinal de etanercept. Dentro de los 30 minutos se redujo la espasticidad del brazo derecho. A los 45 minutos fue capaz de marcar correctamente un número de teléfono por primera vez desde el accidente cerebrovascular. Él habló con su hija y luego marcó el número de teléfono de su hijo y habló con él. Varios minutos más tarde, demostró que era capaz de sentarse y levantarse de un sofá profundo sin dificultad y sin ayuda. Él bailó con su esposa y demostró un balanceo de golf. Su equilibrio fue mejorado. A la hora se tomó un receso para el almuerzo. Durante el receso su esposa observó lo siguiente, todas las mejoras notables en comparación con su función previo al tratamiento: Él eligió y utilizó una cuchara correctamente para tomar sopa. Él colocó un vaso de soda correctamente sobre la mesa, en relación con los platos, en un solo intento. El líquido en el vaso no se derramó al moverlo. Obtuvo la soda del dispensador de autoservicio sin dificultad. Leyó correctamente el menú del almuerzo sin dificultad con la dicción correcta de "sandwich" y "quesadilla". Él ordenó su propio almuerzo del servidor y su esposa no tuvo que ayudarlo con la traducción. Él fue capaz de leer un reloj en la cafetería y decir la hora correcta por primera vez desde el accidente cerebrovascular. Él regresó a la clínica. A las dos horas pudo caminar 20 metros en 10.1 segundos y regresar en 11.6 segundos. Él y su esposa regresaron a su hotel. A las 46 horas ellos regresaron a la clínica, su esposa informó que dos horas antes, en el hotel (a las 44 horas), él fue capaz de reconocer las letras en un teclado de computadora y escribir lentamente una oración, por primera vez desde el accidente cerebrovascular. Todas las mejorías de sus funciones motoras, la sensibilidad, la cognición y el comportamiento, continuaron sin retroceso. La función motora tuvo una mejoría adicional: él tenía mejor resistencia física, fue capaz de igualar el ritmo normal de la marcha de su esposa y fue capaz de correr por primera vez desde su accidente cerebrovascular. La sensibilidad había mejorado más aún, recobró la sensibilidad en la pierna derecha, el tobillo y la parte posterior del talón, y en la región frontal derecho de su cuero cabelludo. El lenguaje fue menos esforzado, con mayor claridad. Él fue capaz de contar hasta 50 rápidamente y sin dificultad. Él fue capaz de decir consistentemente la hora al mirar un reloj de pared o pulsera, y su esposa observó que él estaba más consciente del tiempo. El paciente y su esposa regresaron a su casa. En la casa pudo afeitarse toda la cara con una maquinilla de afeitar manual por primera vez desde el accidente cerebrovascular, e hizo esto todos los días. Su esposa atribuyó esto a una combinación de su capacidad renovada para sentir el lado derecho de su rostro, un mejor control espacial de su mano izquierda, y una mayor destreza de su mano izquierda. Su esposa notó que él había comenzado a hablar con los otros durante su vida cotidiana, y que los miembros de la familia notaron que su lenguaje era más claro y más fácil de entender. Él recordó usar una garradera con aislamiento térmico al sacar los platos del horno.

Él regresó a la clínica 22 días más tarde. Se mantenían todas las mejorías clínicas. La repetición del cuestionario de ADL mejoró a 65/78. Se repitieron las pruebas neurocognitivas. El MMSE mejoró a 28/30, y el MOCA mejoró a 27/30. El paciente solicitó otra dosis de etanercept. Después de obtener el consentimiento por escrito, se administraron 25 mg de etanercept periespinal en solución acuosa seguido de cinco minutos en la posición de Trendelenburg como antes. A los diez minutos de esta segunda dosis de etanercept su lenguaje parecía ser más claro con una mejor articulación de los sonidos. Ocho horas más tarde él fue capaz de hacer la dorsiflexión de su muñeca derecha por primera vez desde el accidente cerebrovascular. Al día siguiente, en la clínica se observó una dorsiflexión voluntaria de la muñeca derecha y una activación visible del segundo músculo interóseo dorsal de la mano derecha. El lenguaje era más claro.

Un mes después de la primera dosis hubo una mejoría adicional en la fuerza de su brazo derecho y en la claridad del lenguaje. Él fue capaz de quitar las tapas de rosca de las botellas, por primera vez desde el accidente cerebrovascular. A las cinco semanas él fue capaz de conducir correctamente un automóvil de transmisión manual. Él había intentado esto previamente antes de la administración de etanercept, pero no tuvo éxito, ya que él fue incapaz de coordinar las actividades de embrague/acelerador y cambio. A las siete semanas, se mantenía la mejoría clínica y no se experimentaron efectos adversos. La mejoría clínica persistió durante más de 10 meses.

Caso 2:

Un hombre de 49 años de edad se presentó a la clínica 35 meses después de un accidente cerebrovascular en el tallo cerebral. Tres años antes él se despertó con parestesias en el brazo izquierdo y en la pierna, seguido de una debilidad creciente del brazo y la pierna izquierdos. En la ER sus síntomas empeoraron. La MRI del cerebro reveló un infarto medular derecho (Figura 2). El paciente requirió ocho días de hospitalización aguda y un mes de rehabilitación para pacientes hospitalizados. La recuperación de la función motora de la pierna izquierda comenzó después de una a dos semanas, pero el paciente se quedó con una alteración residual severa de la marcha y paresia severa de la extremidad superior izquierda. Inicialmente también tuvo parestesia facial izquierda transitoria y dificultad del lenguaje, ambas se resolvieron en dos semanas. En el momento del alta hospitalaria, sólo era posible caminar con la ayuda de un andador o un bastón de cuadrángulo, y tenía hipoestesia en las extremidades superior e inferior izquierda, con parestesias dolorosas en la extremidad superior izquierda. Al presentarse a la clínica todos estos déficits neurológicos habían sido estables durante al menos un año, sin cambios. El paciente tenía antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. La diabetes estaba bien controlada. Los medicamentos que tomaba incluían amlodipino, metformina, metoprolol, losartán, simvastatina, clonidina, gabapentina, glipizida, aspirina, dipiridamol de liberación prolongada y liraglutida.

En el examen él tuvo dificultad para mantener su equilibrio al ponerse de pie sin usar su brazo derecho como ayuda. Él tenía una hemiparesia izquierda, con debilidad severa de su extremidad superior izquierda, debilidad moderada de la extremidad inferior izquierda e hipoestesia de sus extremidades izquierdas. El lenguaje y la cognición parecían normales. Su caminar era lento, requería 1.56 minutos para ir y 2.03 minutos para regresar al recorrer la distancia de 20 m del corredor de la oficina mediante el uso de un andador estándar como ayuda.

Después del consentimiento informado, se le administró 25 mg de etanercept en solución acuosa por vía periespinal, e inmediatamente se colocó en la posición de Trendelenburg durante cinco minutos. A los 9 minutos de la dosis de etanercept, el paciente se levantó de la mesa de examen. Al ponerse de pies su equilibrio mejoró notablemente, y esto lo realizó sin dificultad y sin usar el brazo derecho para estabilizarse.

A los 30 minutos él caminó otra vez la distancia de 20 m del corredor de la oficina con un andador estándar para ayuda. Los tiempos para completar el recorrido fueron 1.20 minutos para ir, y 1.21 minutos para regresar. Caminar le requería, visiblemente, un menor esfuerzo. El paciente regresó a los 10 días. Él caminó los 20 m del corredor de la oficina mediante el uso de un andador estándar para ayuda. Los tiempos para completar el recorrido fueron de 1.06 minutos para ir, y 1.11 minutos para regresar. A los 17 días el paciente regresó a la clínica. Él refirió que persistía su mejoría clínica, con un caminar más rápido y que le requería menos esfuerzo que antes de etanercept. Él dijo, además, que sentía que era capaz de incorporar su brazo izquierdo en las actividades normales diarias con menor esfuerzo (en la medida de lo posible). En el examen sus pasos eran más largos y su modo de caminar más fluido que antes de la administración periespinal de etanercept. Se mantuvo la mejoría en la velocidad de marcha, con tiempos para caminar los 20 m del corredor con un andador estándar, de 1.13 minutos para ir, y 1.10 minutos para regresar. Al cabo de tres semanas se mantenían las mejorías clínicas. A los 24 días, después del consentimiento informado por escrito, se le administró una segunda dosis de 25 mg de etanercept periespinal. A los 10 minutos después de la dosis, el tiempo para caminar los 20 m con un andador estándar fue de 1.03 minutos para ir, y de 1.03 minutos para regresar. Un mes después de la primera dosis se mantenía la mejoría clínica, que incluye mejoría en la capacidad de caminar y mejorías sutiles en el control motor de su extremidad superior izquierda. No se observaron efectos adversos de etanercept.

Caso 3:

Un hombre de 58 años de edad se presentó a la clínica 13 meses después de un accidente cerebrovascular en el territorio de la MCA derecha. El día del accidente cerebrovascular, repentinamente en la mañana tuvo debilidad del lado izquierdo. En la ER, él tuvo hemiparesia izquierda, sin movimientos espontáneos en la extremidad superior izquierda, y en 2/5 de la extremidad inferior izquierda, hemiparálisis izquierda de la cara y no podía mover los ojos hacia la izquierda.

La CT cerebral inicialmente no mostró sangramiento y la CT con angiografía mostró un coágulo de 1 a 1.5 cm en la MCA derecha. Posteriormente, una CT cerebral demostró un infarto agudo en el territorio de la MCA derecha. Se administró terapia trombolítica aguda mediante el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante, por vía intravenosa, seguidamente el paciente experimentó una confusión mental creciente, pero mejoró la visión y el control de la extremidad inferior izquierda. Él fue transferido a la ICU. Las CT repetidas demostraron una hemorragia de 0.75 centímetros cuadrados en la protuberancia, además del accidente cerebrovascular en el hemisferio derecho, con una CT subsiguiente a los seis días que demostró un accidente cerebrovascular en el territorio de la MCA derecha con un efecto de edema cerebral masivo que comprimía el ventrículo lateral derecho (Figure 3). Él se trató en la ICU durante siete días y después se transfirió a la rehabilitación para pacientes hospitalizados. Después de 10 días él era capaz de caminar con alguna ayuda. Después de cinco semanas se fue de alta hospitalaria. En el momento del alta hospitalaria él tenía una hemiparesia izquierda persistente, con hemiparálisis facial izquierda, torpeza de la extremidad superior izquierda y severa dificultad funcional al usar la mano izquierda, leve debilidad de la pierna izquierda, hipoestesia de la extremidad superior izquierda, de la pierna izquierda y del pie, y un dolor constante en su brazo izquierdo y en la mano que se exacerbaba por el agarre firme con la mano izquierda. El paciente tenía antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria.

Al presentarse a la clínica, el paciente no reportó ninguna mejoría en sus síntomas neurológicos durante al menos los últimos seis meses, con persistencia de todos los déficits neurológicos listados. Él refirió tener dificultades severas al usar su mano izquierda: inhabilidad de realizar movimientos finos, tales como rellenar sobres; dificultad para vestirse, con incapacidad para abrocharse el cinturón o desabrochar botones, y dificultad para prepararse la comida, con tendencia a quemarse la mano. Él refirió tener dificultad en poner los sellos en un sobre en la orientación correcta. Él observó que no podía precisar correctamente la ubicación espacial de su mano con los ojos cerrados: no podía decir si estaba arriba, abajo, delante o detrás de su cuerpo. Desde el accidente cerebrovascular él no podía meter la mano en los bolsillos de los pantalones, ya fuera en los delanteros o los de atrás, debido tanto a su incapacidad para dirigir su mano en el espacio con precisión, como al hecho de que su puño permanecía apretado. Él era capaz de sostener objetos en su mano izquierda pero no podía mantener el agarre sin una atención constante: cuando sostenía una taza con líquido, la derramaría o la dejaría caer. Él no podía controlar la presión del agarre de su mano izquierda. Sus medicamentos eran lisinopril, simvastatina, aspirina, gabapentina, y venlafaxina.

En el examen se observó una hemiparálisis facial izquierda, aumento del tono y la espasticidad en la extremidad superior izquierda, hemiparesia izquierda leve y una flexión cerrada en reposo de la mano izquierda. La mano izquierda era torpe, con disdiadococinesia. La velocidad de golpeteo de la mano izquierda fue lenta (medida a 2.8 Hz). Tenía una gran dificultad con el manejo de las dos manos y el plegado de papel de carta. Tenía hemihipoestesia izquierda con incapacidad para detectar un pinchazo. Sentado con los ojos cerrados y con los dos brazos extendidos, el brazo izquierdo se elevaba. Tenía disdiadococinesia de la mano izquierda. La fuerza de agarre respecto a las manos izquierda/derecha=32/36. La prueba de la fuerza de agarre de la mano izquierda le produjo un malestar intenso en la mano izquierda. Tenía dificultad con el equilibrio mientras estaba de pie con los ojos cerrados. El paciente caminaba con un puño cerrado persistente y con una cojera ligera. Los tiempos para caminar 20 m en el corredor de la oficina fueron 13 segundos para ir y 14 segundos para regresar. Sobre la evaluación neurocognitiva, el MMSE fue 26/30 y el MOCA fue 23/30, lo que indicó un deterioro limitrofe.

Después del consentimiento informado, se le administró 25 mg de etanercept en solución acuosa por vía periespinal (tiempo cero) e inmediatamente se le colocó en la posición de Trendelenburg durante cinco minutos. Después de etanercept se observaron las siguientes mejorías: a partir de los siete minutos su hemiparálisis facial izquierda mejoró; de ocho a diez minutos su mano izquierda mostró una mejor destreza, la velocidad de golpeteo fue más rápida (la velocidad de golpeteo de la mano izquierda se grabó y se midió a 5.5Hz), la diadococinesia izquierda fue más rápida y la maniobra dedo a nariz de la mano izquierda fue más rápida; de 11 a 15 minutos mejoró la sensibilidad en la mejilla izquierda, la mano, el brazo y en la espinilla; tenía un aumento de la fuerza en los extensores de la rodilla izquierda y las manos, con una fuerza de agarre de la mano izquierda/derecha=36/40, y él fue capaz de percibir correctamente la ubicación espacial de su mano izquierda. El agarre firme durante la prueba de fuerza de agarre de la mano izquierda no le produjo dolor. A los 16 minutos él fue capaz de colocar su mano izquierda en los bolsillos izquierdos, tanto en los delanteros como en los posteriores, por primera vez desde su accidente cerebrovascular y su marcha fue más fluida. A los 20 minutos él fue capaz de abrocharse el cinturón con la mano izquierda. En un período de 45 minutos él pudo abrir una botella de agua, sostener una botella de agua sin dejarla caer y hojear una revista, todo con su mano izquierda, antes del etanercept él no podía realizar de manera similar ninguna de esas tareas, y la elevación patológica hacia arriba de su brazo izquierdo cuando cerraba los ojos, que él tenía antes de la administración del etanercept, se redujo notablemente.

A las 48 horas él refirió la persistencia de todas las mejorías clínicas. Él ya no derramaba su taza de café cuando la sostenía en su mano izquierda y tenía menos dolor en el brazo y la mano izquierda. Él refirió que mejoró su sentido del equilibrio al caminar. A los siete días persistían todas las mejorías clínicas anteriores. Además, él refirió una mejoría en la memoria y en las habilidades de conversación, fue capaz de abrocharse y desabrocharse el cinturón y de abotonarse y desabotonarse los botones, e informó de una mejor capacidad para usar su mano izquierda en las tareas diarias. Fuerza de agarre de la mano izquierda/derecha:40/40. A los 13 días sus mejorías clínicas previas persistían, y había evidencias de una mejoría adicional. Su marcha era más fluida y él notó que su equilibrio al caminar era mejor. Los tiempos para caminar 20 m fueron de 10 segundos para ir y de 10 segundos para regresar. Durante la conversación

había un movimiento notablemente más expresivo con el brazo y la mano izquierda. La pareja del paciente dijo que en la casa fueron notables las mejoras de sus habilidades para usar el brazo y la mano izquierda, y que una semana después de la dosis de etanercept él fue capaz de coger un solo naipe y de repartir los naipes con su mano izquierda, tareas que él no era capaz de realizar con esa mano antes de recibir el etanercept. Al repetir las pruebas neurocognitivas, el MMSE se mantuvo estable a 26/30, el MOCA mejoró significativamente a 29/30, y en el examen el fue capaz de repartir los naipes con la mano izquierda y de coger un solo naipe con la mano izquierda como había informado su pareja. A los 20 días el paciente refirió que la mejoría clínica en su mano izquierda había empezado a disminuir. A los 26 días regresó a la clínica. Él era capaz de manipular los cordones de los zapatos con la mano izquierda con cierta dificultad, una tarea que no podía realizar antes de etanercept, pero refirió que el control motor de su mano izquierda no era tan bueno como lo había sido diez días antes. Después del consentimiento informado por escrito se administró una dosis repetida de 25 mg de etanercept por vía periespinal. Después de la dosis en un período de treinta minutos él fue capaz de atar sus propios zapatos mediante el uso de sus manos izquierdas y derechas juntas, más fácilmente que antes de la dosis y se notó una mejoría en su hemiparálisis facial izquierda. Al mes, continuaba la mejoría clínica desde el inicio sin que se observaran efectos adversos.

15
Caso 4:

Un hombre de 37 años de edad, diestro, que sufrió un daño cerebral traumático severo con déficit residual 20 años antes, a la edad de 17 años, cuando él estuvo implicado en un accidente automovilístico. En ese momento él estuvo hospitalizado y en estado comatoso durante tres meses, y después de recuperar la conciencia requirió una hospitalización adicional para la rehabilitación durante un período adicional de seis meses. Él sufría una hemiparesia derecha, problemas graves de memoria y dificultades motoras y de coordinación bilateralmente. Él fue capaz de terminar la escuela secundaria dos años más tarde en una silla de ruedas. Antes del tratamiento él se quejaba de dificultad con el control motor, con pérdida de destreza más prominente en el lado derecho que en el izquierdo, y de que tenía dificultad para realizar tareas sencillas debido a los déficits motores, así como también a su dependencia de la silla de ruedas.

El examen neurológico reveló que el lenguaje se articulaba con amplitud normal en una calidad hipoprodutiva, poco clara, retardada y confusa, con disartria leve. Él se evaluó con una prueba de fluidez verbal por letra, estandarizada y normalizada, la prueba FAS. Él listó nueve palabras que comenzaban con la letra F, cuatro palabras que comenzaban con la letra A y ocho palabras que comenzaban con la letra S en un período de prueba de 60 segundos para cada letra. Al paciente le tomó 16 segundos leer una lista de palabras frecuentes de complejidad creciente. Su estado de ánimo era lábil, fluctuante, de un estado alegre, relajado, eutímico a convertirse fácilmente en enojado e irritable. Él tenía una ligera atenuación de la atención simple al realizar la sustracción en serie de tres, realizó la sustracción desde 100 a 29 en 105 segundos, pero luego se detuvo al cometer un error. Al paciente le tomó 10 segundos intentar deletrear la palabra "mundo" al revés y cometió un error. El no pudo realizar series de siete. Él fue capaz de listar los días de la semana en orden inverso, pero le tomó 10 segundos para realizar esta tarea, por debajo de lo esperado. Él no fue capaz de listar los meses del año en orden inverso. Abstracciones: el paciente fue capaz de decirme que asemejaba un reloj y una regla, o un tren y una bicicleta, pero no pudo decirme que asemejaba a la honestidad y a la caridad. Memoria: El paciente hizo tres repeticiones para retener tres memorandos, pero después de cinco minutos el paciente no pudo recordar ninguno de los memorandos. Él no pudo recordar el nombre de su examinador a pesar de que lo repitió cuatro veces durante el examen. Nervios craneales: las pupilas eran de 3 mm y una más reactiva directamente y consensualmente a la luz. Sus campos visuales eran llenos a la confrontación y los movimientos extra oculares eran conjugados y llenos. El fenómeno de Bell desviado a la derecha. Tenía sensibilidad facial completa pero se observó asimetría facial con una fisura palpebral más ancha y se apreció un aplanamiento del pliegue nasolabial en el lado izquierdo. Él tenía paladar normal, esternocleidomastoideo normal, trapecio normal y funcionamiento normal de la lengua. Control motor: Él mantuvo su extremidad superior derecha en algún grado de abducción flexionada con movimiento atáxico y axial distónico intermitente, es decir, de estar moviéndose a quedar quieto en posición sentada. El perdió el control motor fino de su mano derecha con enlentecimiento de los dedos para el tacto y tenía un agarre incompleto de la extremidad superior derecha. Tenía el tono de su extremidad superior derecha, característico del fenómeno de navaja de muelle, muy marcado, y los signos del pronador y de Hoffman más prominentes a la derecha pero además, presentes a la izquierda. Tenía una respuesta del extensor del primer dedo más prominente a la derecha pero, además presente a la izquierda. Tenía un enlentecimiento marcado del movimiento alterno rápido en la extremidad superior derecha, y un enlentecimiento moderado de la izquierda con movimiento en espejo. Él tenía la fuerza completa de sus extremidades superiores proximales, ambas extremidades inferiores y su mano izquierda. Él tenía deteriorada la coordinación tobillo a rodilla y tobillo a espinilla más prominente en el lado derecho pero, además presentes en el lado izquierdo. Tenía una postura equina de su extremidad inferior derecha con una articulación sublar de Charcot. Él era capaz de caminar con el equilibrio deteriorado mediante la ayuda de un andador y caminar 20 metros le tomaba 174 segundos. La posición de la articulación, la sensibilidad a los pinchazos, a la vibración y el tacto ligero estaban intactos.

Después del consentimiento informado por escrito, se le administró por inyección periespinal sin inyección intratecal directa, 25 mg de etanercept acuoso. Más específicamente, el etanercept se le administró por inyección periespinal cubriendo la columna cervical posterior, a cinco centímetros de la médula espinal pero externa al ligamento flavum, en el espacio interespinoso. La inyección fue extratecal. La inyección fue seguida de un breve posicionamiento prono durante 30 segundos y después la mesa de examen se inclinó con la cabeza por debajo de la horizontal, en la posición de

Trendelenburg. Se repitió el examen neurológico a los 15 minutos después de la administración periespinal de etanercept.

Resultados: El paciente parecía más relajado con menos cambios de posiciones antálgicas. Su patrón de lenguaje fue notablemente mejorado con una disminución de la disartria y un aumento en la velocidad de producción que fue evidente para todos los observadores. Su capacidad para leer una historia simple y conceptos abstractos se comparó antes y después de la administración, donde la velocidad de lectura aumentó de 89 segundos antes de etanercept periespinal a 64 segundos después de la administración de etanercept periespinal. Inicialmente, antes de la administración periespinal de etanercept, él no era capaz de resumir el concepto de un cuento corto, pero después de la administración periespinal de etanercept fue capaz de resumir el concepto. Su habilidad para leer una lista de palabras de complejidad creciente mejoró objetivamente, tanto en claridad como en el tiempo para completar la tarea, el cual se redujo, pues le tomó diez segundos leer la misma lista de palabras, una mejoría significativa. Después de etanercept periespinal su registro FAS mejoró a un total de ocho palabras, (~1) palabras que empiezan con F, (+8) palabras que empiezan con A, y (+3) palabras que empiezan con S. El usó seis palabras idénticas en las pruebas antes y después.

Su habilidad para moverse parecía más fluida con una disminución notable y significativa de su espasticidad atáxica. El tono característico de navaja de muelles de su extremidad superior derecha mejoró, al igual que su habilidad para realizar los movimientos alternos rápidos. Su marcha, aunque todavía estaba deteriorada y entecida, parecía más fluida y menos estructurada. Su postura parecía menos atáxica y menos antálgica. Su tiempo para caminar 20 metros fue significativamente más rápido, 134 segundos. Datos de laboratorio: Se realizó un examen del cerebro con un MRI de tres Tesla el cual demostró una dilatación bilateral de los ventrículos laterales más marcada hacia detrás, con atrofia cortical, el cuerno anterior temporal derecho dilatado y atrofia de la cabeza de los hipocampos. Había atrofia en la totalidad del cuerpo caloso. Se observó deposición de hemosiderina en la materia blanca paraventricular posterior izquierda que se extendía al centro semioval posterior izquierdo con un foco pequeño discreto en el putamen izquierdo y en el miembro derecho posterior de la capsula interna. La imagen del tensor de difusión mostró una pérdida de los tractos de materia blanca bifrontal y biparietalmente, más prominente a la izquierda que a la derecha.

El paciente se examinó semanalmente durante un mes después de la dosis única inicial de etanercept periespinal. Él permaneció con mejoría clínica significativa durante todo el período de un mes, con mejor equilibrio, claridad del lenguaje, disminución de la espasticidad, marcha más fluida, mejor atención y mejor estado de ánimo. Él refirió que le era más fácil realizar las tareas motoras que incluyen caminar y vestirse.

Caso 5:

Un hombre de 23 años de edad sufrió un daño cerebral traumático leve dos años antes debido a la proximidad inmediata a una explosión mientras estaba en combate militar. Dos años antes, en Irak, fue golpeado por la explosión de un IED (dispositivo explosivo improvisado). La explosión lo derribó. Él no pudo moverse ni hablar durante un breve período de tiempo. En el momento de su evaluación MACE (Evaluación Militar de Conmociones Agudas) fue 21/30. Dos años después de la explosión él presentaba problemas para calcular, deletrear, leer; dificultad para dormir; dolores de cabeza; sensibilidad a la luz, reacciones de excitación y sobresalto y cambio de personalidad (más enfado, irritabilidad y frustración). Él demostraba irritabilidad y estallidos de cólera en el trabajo y en su hogar. Él refería tener pesadillas, evadir situaciones que le recordaran su lesión por la explosión, estar constantemente en guardia, vigilante y alarmarse con facilidad. Después de la explosión él desarrolló una dismetría bilateral de las extremidades superiores, lo que resultó en un temblor intencional bilateral, dificultad para incorporarse desde una posición sentada, deterioro de la memoria inmediata y de la cognición, y cambios adversos en el estado de ánimo y afecto, todos los cuales persistían y estaban presentes en su presentación a la clínica.

El examen reveló una reducción de la atención, concentración, capacidad de lectura y puntuaciones anormales en las pruebas cognitivas estandarizadas. Él parecía irritable y algo retraído. La puntuación de la prueba mínima del estado mental fue 22/30; la puntuación de la Evaluación Cognitiva de Montreal fue 20/30. La puntuación MACE antes del tratamiento era 24/30. El paciente cumplió con los criterios DSM-IV-TR para el PTSD.

La resonancia magnética del cerebro se leyó como normal. Después del examen neurológico se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la administración periespinal de etanercept. Se administró el etanercept en agua estéril mediante inyección periespinal en el espacio interespinoso superficial al ligamento flavum entre los procesos espinosos cervicales sexto y séptimo mientras que el paciente estaba sentado en la mesa de exploración. La inyección fue extratecal. Después el paciente se colocó en decúbito supino sobre la mesa, y luego se cambió a la posición prona. Mientras él estaba girando refirió la aparición de una sensación como de euforia (que persistió por aproximadamente 18 horas). Después él se colocó en la posición de Trendelenburg durante cinco minutos, con la mesa de examen inclinada con la cabeza por debajo de la horizontal y después volvió a la posición sentada.

Resultados: El paciente tuvo un inicio de mejoría clínica a los dos minutos de la inyección periespinal de etanercept, incluso antes de asumir la posición de Trendelenburg. A los diez minutos siguientes a la inyección se observaron mejorías significativas y perceptibles en la postura, rango de movimientos, capacidad de incorporarse de la posición sentada, mejoría en el temblor intencional bilateral y mejoría en la memoria inmediata y en la cognición. Su estado de ánimo mejoró y su personalidad cambió. Él era más afable y la irritabilidad había desaparecido. El MMSE mejoró por

dos puntos a 24/30; hubo mejoría en la lectura y en la narración de los números. A las dos semanas después de una única dosis periespinal de 25 mg de etanercept, había mejorías continuas y marcadas en múltiples síntomas del PTSD, que incluyen aquellos asociados con los recuerdos impertinentes y la hipervigilia. Las interacciones con los compañeros de trabajo mejoraron. Las mejorías fueron clínicamente significativas y prolongadas. Como resultado de la administración de etanercept hubo mejorías en los síntomas y signos del PTSD, que incluyen las mejorías en el estado de ánimo, cognición, y comportamiento. El paciente fue seguido como paciente ambulatorio. Él tuvo una mejoría clínica persistente en la función motora, las habilidades cognitivas, la irritabilidad, el estado de ánimo y el rendimiento laboral.

Caso 6:

Un hombre de 46 años de edad que había sufrido una lesión en la cabeza secundaria a un accidente automovilístico en 1988 que lo dejó en estado comatoso durante seis semanas. El accidente le dejó con hemiplejía izquierda persistente, disartría, trastornos visuales (diplopía y nistagmo), debilidades cognitivas y dificultades con la memoria y la atención.

Seis días antes de la visita del paciente a la clínica, se le realizaron pruebas neuropsicológicas que documentaron un perfil neurocognitivo reducido, sugerente de disfunción cerebral difusa. La categoría de fluidez verbal (denominación animal) fue de límite a bajo promedio, con una puntuación de 15 (percentil 8-10) (media normal = 21.9 SD = 5.4). El reconocimiento visual de las pendientes de las líneas (Prueba de Orientación de Líneas (JLO)) fue de bajo promedio con una puntuación de 22/30 (percentil 22). Seis días después de las pruebas neurocognitivas, el paciente se presentó para su examen. Esta visita clínica fue 22 años después del accidente automovilístico que causó el daño cerebral traumático severo. Él llegó a la clínica en una silla de ruedas con una evidente hemiplejía izquierda, lenguaje mal articulado, diplopía, nistagmo e incapacidad para caminar sin ayuda.

Se examinaron las habilidades motoras de sus extremidades izquierdas. El movimiento de sus extremidades izquierdas requería un esfuerzo mental extremo. Tenía un aumento del tono (espasticidad) del brazo izquierdo, la mano, los dedos y la pierna izquierda. El movimiento de los dedos estaba severamente deteriorado. El movimiento de la muñeca izquierda estaba deteriorado. El movimiento del brazo izquierdo estaba muy deteriorado. El movimiento del talón izquierdo por debajo de la tibia izquierda parecía requerir un esfuerzo mental extremo y estaba deteriorado. El paciente era incapaz de moverse con un bastón de cuadrángulo sin asistencia física sustancial. Deambular le requería un esfuerzo mental y físico extremo. El paciente era incapaz de transferirse dentro o fuera de su silla de ruedas sin ayuda física sustancial.

Las habilidades de lectura se examinaron cuidadosamente. Al paciente se le dieron múltiples cuentos cortos para leer en voz alta antes de la administración de etanercept. El paciente presentaba disartría, lenguaje mal articulado y poco claro, y alteraciones en la comprensión de la lectura, cadencia, contenido (se saltaba palabras y frases) y entonación. La velocidad de lectura estaba deteriorada sustancialmente. Mientras hablaba había asimetría de la cara.

Después del consentimiento informado por escrito, se le administraron 25 mg de etanercept acuoso por inyección periespinal sin inyección intratecal directa. Más específicamente, el etanercept se le administró por inyección periespinal cubriendo la columna cervical posterior, a cinco centímetros de la médula espinal pero externa al ligamento flavum, en el espacio interespinoso. La inyección fue extratecal. La inyección fue seguida de un breve posicionamiento prono durante 30 segundos y después la mesa de examen se inclinó con la cabeza por debajo de la horizontal, en la posición de Trendelenburg.

Hubo una mejoría clínica que se observó dentro de los dos minutos de la inyección, con su lenguaje más claro. Después de volver a la posición sentada había una mejoría en la simetría facial del paciente. El paciente fue capaz de transferirse a su silla de ruedas con mucha menos dificultad. Los movimientos de los dedos en la mano izquierda mejoraron. Disminuyó la espasticidad de la extremidad superior izquierda. Había múltiples mejorías en la función motora. Una o dos horas después de la administración de etanercept, el paciente se volvió a examinar. Había mejorías notables y significativas en la claridad del lenguaje, en las habilidades motoras de las extremidades izquierdas, que incluyen el aumento de la amplitud de movimiento del brazo izquierdo, la muñeca, la mano y los dedos; disminución de la espasticidad de ambas extremidades izquierdas, y el paciente fue capaz de caminar solo con un bastón de cuadrángulo con asistencia mínima, por primera vez en veintidós años. Las habilidades de lectura fueron evaluadas nuevamente. Se mejoró la comprensión de la lectura; el lenguaje era mejor articulado y más claro; la cadencia, la entonación y el modo de expresarse mejoraron, y la velocidad de lectura mejoró más del 30 %. El estado de ánimo, el afecto y la irritabilidad mejoraron. Al día siguiente de la administración periespinal de etanercept se le realizaron nuevamente las pruebas neurocognitivas. La categoría de fluidez verbal (denominación animal) mejoró, con una puntuación de 19 (percentil 27-29) dentro del intervalo normal. El reconocimiento visual de las pendientes de las líneas (Prueba de Orientación de Líneas (JLO)) mejoró, con una puntuación de 28/30 (percentil 72) dentro del intervalo normal. El paciente fue seguido como paciente ambulatorio. Él tuvo una mejoría clínica persistente en las funciones motoras, las habilidades cognitivas, el afecto y el estado de ánimo.

Caso 7:

Un hombre de 85 años de edad evolucionó con un comienzo agudo de náuseas, vómitos, dolor de cabeza, vértigo e incapacidad para caminar sin caerse. Él tenía policitemia vera, fibrilación auricular y antecedentes de un ataque

5 isquémico transitorio vertebrobasilar reciente y de un infarto del miocardio veinte años antes. Sus medicamentos incluían propranolol, aspirina, warfarina e hidroxiurea. Él fue llevado a la sala de emergencias donde una CAT, MRI y los escáneres de resonancia magnética revelaron un accidente cerebrovascular en la región posterior del cerebelo a la izquierda, con una ausencia congénita de la arteria cerebelosa posterior inferior izquierda. El paciente tenía vértigo
 10 severo persistente, nistagmo e incapacidad para deambular sin ayuda. Tres días después del accidente cerebrovascular, tras el consentimiento informado por escrito, se le administró 25 mg de etanercept por inyección periespinal sin inyección intratecal directa. Más específicamente, 25 mg de etanercept se le administraron por inyección periespinal cubriendo la columna cervical posterior, a cinco centímetros de la médula espinal pero externa al ligamento flavum. La inyección fue extratecal. La inyección fue seguida de un breve posicionamiento prono durante 30 segundos y luego la cabeza se le inclinó por debajo de la horizontal con la parte superior del cuerpo inclinada hacia abajo durante cinco minutos.

15 El paciente continuó en la posición supina. En cinco minutos el paciente mejoró clínicamente. Su vértigo se eliminó en gran medida, su nistagmo fue menos marcado, y él fue capaz de deambular sin ayuda. Él fue dado de alta el día siguiente. El paciente tuvo mejoría clínica duradera, aunque él tuvo dificultades de equilibrio que duraron varios meses.

Experiencia clínica adicional

20 Tres de los casos clínicos descritos anteriormente se publicaron por el inventor (Tobinick E., *CNS Drugs*.2011 Feb; 25(2):145-155).Actualmente hay experiencia clínica en el uso de etanercept periespinal en más de 250 individuos que tenían disfunción neurológica persistente después del daño cerebral por accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, anoxia, paro cardíaco y otras formas de daño cerebral. La mayoría de los pacientes tratados mostraron una rápida mejoría de la función neurológica. Es característico la reducción rápida y sostenida de la espasticidad, que comienza pocos minutos después de la primera dosis de etanercept periespinal. Se han observado en múltiples pacientes mejoras en la cognición, la atención, el lenguaje, la disartria, la afasia, la función
 25 motora, la sensibilidad, el oído, el gusto, la deglución, la visión, la marcha, la depresión, la ansiedad y el comportamiento. Típicamente, los pacientes se trataron meses o años después de su accidente cerebrovascular o de otra forma de daño cerebral, con déficits neurológicos estables persistentes durante meses o años antes de la administración periespinal de etanercept. Por tanto, típicamente, ellos habían tenido una base crónica estable de discapacidad neurológica y disfunción que facilitó la detección de un efecto del tratamiento. Con mayor frecuencia estos pacientes tenían accidentes cerebrovasculares que fueron de 2 a 10 años antes, pero la mejoría clínica se observó en pacientes con accidentes cerebrovasculares tanto como de 35 años antes.

35 Discusión de los resultados clínicos: Una sola dosis de etanercept periespinal condujo a la mejoría clínica inmediata y sostenida en pacientes con daño cerebral, que incluyen el accidente cerebrovascular y la lesión cerebral traumática. Antes de estos resultados clínicos, la comunidad científica consideraría improbable que estos resultados fueran posibles; que pudieran ocurrir tan dramáticamente; o que pudieran ser sostenidos desde una sola dosis.

40 El aspecto más sorprendente de estos resultados clínicos, sin embargo, es el hecho de que ocurrieron en un momento tan alejado del daño inicial. La comunidad científica y un experto en la técnica no habrían esperado que los pacientes que tenían daño cerebral meses antes respondieran al tratamiento anticitoquina; y ellos ciertamente no habrían esperado que los pacientes que tenían daño cerebral años antes respondieran al tratamiento anticitoquina. No existe precedente para este tipo de resultado y no hay datos científicos clínicos o básicos de los cuales un experto en la técnica pueda instruirse para sugerir que debería haber respuesta clínica dos años o más después de un daño cerebral.
 45 Los resultados clínicos documentados son científicamente sin precedentes y sorprendentes. Sin embargo, ellos son reproducibles y consistentes después de la administración de etanercept periespinal.

50 La Figure 1 representa las anastomosis entre los sistemas venosos vertebral y craneal. La administración periespinal para la liberación al cerebro y otras estructuras de la cabeza se realiza preferentemente mediante una inyección percutánea en un espacio interespinoso en el área cervical posterior (12 en la Fig. 2).Como se muestra con más detalle en la figura 2A, la aguja hueca (26) que contiene etanercept (u otra molécula terapéutica de esta invención) en solución (30) se inyecta a través de la piel (18) en el espacio interespinoso (24).Si la aguja se introduce más allá, esto puede penetrar el ligamento flavum (22), lo que liberaría la molécula terapéutica en el espacio epidural (28) que rodea la médula espinal (36), aunque en esta invención, en diversas modalidades preferidas el ligamento flavum no se penetra por la aguja y la molécula terapéutica se deposita en el espacio interespinoso más superficialmente, sin penetración del
 55 ligamento flavum. La molécula terapéutica en el espacio interespinoso drena en el sistema venoso vertebral, y después se transporta al cerebro y a otras estructuras de la cabeza; (34) es una raíz nerviosa espinal.

60 El espacio interespinoso (24) se define como el espacio entre dos procesos espinosos adyacentes (20). La Figura 3A muestra el espacio interespinoso (24) que tiene venas (38) (Fig. 3A) que recogen la molécula terapéutica, por ejemplo, el etanercept, que alcanza el espacio interespinoso después de la inyección interespinosa percutánea y cuyas venas drenan la molécula terapéutica en el VVS, de modo que mediante el uso de las maniobras físicas de la presente invención, la molécula terapéutica se transporta a través del flujo venoso retrógrado en las venas intracraneales a través de las anastomosis que se mostraron en la Fig. 1, y luego al cerebro u otras estructuras de la cabeza.

65

El sistema venoso vertebral se usa de una manera no obvia por la presente invención porque un sistema venoso se conceptualiza rutinariamente como un sistema que drena sangre de un área u órgano diana. Por ejemplo, el sistema venoso que drena los riñones es ampliamente reconocido como un sistema vascular que drena la sangre de los riñones, no como una forma de liberar una molécula terapéutica hacia los riñones. Del mismo modo, el sistema venoso del cerebro es ampliamente reconocido médicamente como un sistema que funciona para drenar la sangre del cerebro. Sería contraintuitivo proponer el uso del CSVS para entregar una molécula terapéutica al cerebro, por el pensamiento convencional. Del mismo modo, el uso del CSVS para lograr la liberación de compuestos terapéuticos al cerebro no es obvio, porque el pensamiento convencional es que este sistema venoso funciona para drenar la sangre venosa lejos de estos sitios anatómicos. Por tanto, las invenciones aquí consideradas son de este modo contraintuitivas, porque se basan en el sistema venoso vertebral para liberar moléculas terapéuticas (que incluye específicamente moléculas grandes) al cerebro, al fluido cerebroespinal, o a la cabeza. Esta liberación se realiza mediante el flujo venoso retrógrado (opuesto a la dirección habitual), que se facilita mediante el uso adecuado de la gravedad y el posicionamiento del paciente de modo que se consigue el flujo venoso en la dirección deseada. Las ricas conexiones entre el sistema venoso craneal y el sistema venoso vertebral fueron representadas bellamente por Breschet (Breschet G. *Recherches anatomiques physiologiques et pathologiques sur le systéme veineux* (Rouen frères, Paris, 1829), pero esta ruta anatómica permanece aún no reconocida en gran medida por la comunidad médica.

Dosis y vías de administración

La dosificación con eficacia terapéutica de un producto biológico que se usa para la administración periespinal superficial al ligamento flavum (tal como una inyección interspinosa) será en general del 10 % al 100 % de la dosis que se usa como dosis única para la administración sistémica. La dosificación con eficacia terapéutica de un producto biológico que se usa para la administración epidural será en general del 2 % al 100 % de la dosificación que se usa como dosis única para la administración sistémica. La dosificación que se usa para la administración sistémica es bien conocida por los expertos en la técnica tal como se especifica en la literatura aprobada por la FDA que acompaña a cada uno de estos productos biológicos. Por ejemplo, si la dosis habitual cuando se administra sistémicamente es de 50 mg, entonces la dosis que se usa para la administración interespinosa será usualmente entre 5 mg y 50 mg.

El etanercept puede administrarse al área periespinal mediante inyección interespinosa en una dosis de 5 mg a 100 mg administrada desde una vez por semana a una vez cada 3 meses. Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos y las composiciones que comprenden los compuestos pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios deletéreos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero que no se limitan a, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales que se usan en combinación, la gravedad de la afección, y la especie, género, edad, peso, condición, salud general y antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración dependerán en última instancia del sentido común del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin causar daños sustanciales o efectos secundarios deletéreos.

Las definiciones proporcionadas en la presente descripción no pretenden limitar el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a menos que se indique lo contrario. Los métodos descritos representativamente en la presente descripción pueden ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se describen específicamente en la presente descripción. Así, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye," "que contiene", etc. se leerán expansivamente y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en la presente descripción se usaron como términos de descripción y no de limitación, y con el uso de estos términos y expresiones no hay intención de excluir cualquier equivalente de las características que se muestran y describen, o porciones de estas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por tanto, se debe entender que aunque la presente invención se ha descrito específicamente mediante modalidades preferidas y características opcionales, la modificación y la variación de las modalidades de la invención descritas en la presente descripción, puede invocarse a los expertos en la técnica, y que tales modificaciones y variaciones son consideradas dentro del alcance de esta invención.

Una ventaja de la presente invención es que identifica y selecciona el uso de productos biológicos como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento del BI. Más específicamente, una ventaja de la presente invención es que identifica y selecciona el uso de antagonistas de TNF como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de un mamífero después del BI, incluso mucho después del evento del BI inicial, tal como mucho después de la instauración de un accidente cerebrovascular. Consecuentemente, una ventaja de la presente invención es que proporciona la liberación de un producto biológico al CSVS y de allí la liberación de una dosis con eficacia terapéutica del producto biológico al cerebro, como un nuevo tratamiento biológico de un ser humano con BI; de tal manera que el uso de los productos biológicos resultará en mejoría clínica, o retardará la progresión del proceso patológico subyacente. Consecuentemente, una ventaja de la presente invención es que proporciona la liberación de etanercept al sistema venoso vertebral y de allí al cerebro de un ser humano con BI; de tal manera que el uso de etanercept resultará en una mejoría clínica o retardará la progresión del proceso patológico subyacente. Otra ventaja de la presente invención es que esta proporciona un producto biológico que se libera por administración periespinal, por consiguiente el producto

biológico se libera en el sistema venoso vertebral y de allí al cerebro de un ser humano con BI, la cual, en comparación con la administración sistémica, produce uno o más de lo siguiente: mayor eficacia; inicio más rápido; mayor duración de la acción; mejor liberación al CNS; o menos efectos secundarios. Otra ventaja de la presente invención es que esta proporciona uno de un grupo de productos biológicos, como se especifica en la presente descripción, que afecta la función neuronal o inmunitaria, que se libera mediante el flujo venoso retrógrado en el CSVS (a través del sistema venoso vertebral al sistema venoso craneal), lo que facilita de este modo, la liberación del producto biológico al cerebro de un humano después del BI con fines terapéuticos.

En la descripción anterior se pretende una extensión de modificación, cambio y sustitución, y en algunos casos, se emplearán algunas características de la invención sin un uso correspondiente de otras características. En consecuencia, es apropiado que las reivindicaciones adjuntas se interpreten en un sentido amplio y de una manera consistente con el espíritu y alcance de la invención de la presente descripción.

Referencias

1. Batson OV. *Annals of Surgery*, 112, 138-149 (1940).
2. Groen RJ, du Toit DF, Philips FM y otros. *Spine*, 29(13), 1465-1471 (2004).
3. Groen RJ, Groenewegen HJ, van Alphen HA, Hoogland PV. *Anat Rec*, 249(2), 285-294 (1997).
4. Tobinick E. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(6), 985-1002 (2010).
5. Tobinick EL, Chen K, Chen X. *BMC Res Notes*, 2, 28 (2009).
6. Breschet G. *Recherches anatomiques physiologiques et pathologiques sur le systáeme veineux* (Rouen frères, Paris, 1829).
7. Cao Q, Cai W, Li ZB y otros. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(11), 1832-1842.
8. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. *Arthritis Rheum*, 44(9), 1977-1983.
9. Banks WA, Plotkin SR, Kastin AJ. *Neuroimmunomodulation*, 2(3), 161-165.
10. Anderson R. *J Neurosurg*, 8(4), 411-422 (1951).
11. Batson OV. *American Journal of Roentgenology*, 78(2) (1957).
12. Byrod G, Olmarker K, Konno S, Larsson K, Takahashi K, Rydevik B. *Spine*, 20(2), 138-143 (1995).
13. Byrod G, Rydevik B, Johansson BR, Olmarker K. *J Peripher Nerv Syst*, 5(4), 218-226 (2000).
14. Clemens HJ. *Die Venensysteme der menschlichen Wirbelsáule; Morphologie und funktionelle Bedeutung* (De Gruyter, Berlín, 1961).
15. Eckenhoff JE. *Surg Gynecol Obstet*, 131(1), 72-78 (1970).
16. Gisolf J, van Lieshout JJ, van Heusden K, Pott F, Stok WJ, Karemaker JM. *J Physiol*, 560(Pt 1), 317-327 (2004).
17. Pardridge WM. *NeuroRx*, 2(1), 3-14 (2005).
18. San Millan Ruiz D, Gailloud P, Rufenacht DA, Delavelle J, Henry F, Fasel JH. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(9), 1500-1508 (2002).
19. Vogelsang H. *Intraosseous spinal venography* (Excerpta Medica, Amsterdam, 1970).
20. Ye J, Yang L, Del Bigio MR y otros. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(4), 660-665.
21. Tobinick E. *CNS Drugs*. 2011 Feb;25(2):145-155.

Reivindicaciones

- 5 1. El etanercept para usar en el tratamiento de la espasticidad asociada con un daño cerebral crónico, en donde una cantidad con eficacia terapéutica de etanercept se administra en el área periespinal de un humano que sufrió un daño cerebral al menos 3 meses antes y que presenta espasticidad, en donde el etanercept se administra sin inyección intratecal.
- 10 2. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho humano sufrió un daño cerebral al menos 24 meses antes.
- 15 3. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho humano sufrió un daño cerebral al menos 36 meses antes.
- 20 4. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, el cual se administra externamente al ligamento flavum.
- 25 5. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho humano, además, tiene una afección que se selecciona del grupo que consiste de un trastorno del estado de ánimo, trastorno del sueño, trastorno cognitivo, afasia, hemiplejía, déficit sensitivo, trastorno por estrés postraumático, y dolor.
- 30 6. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho humano se coloca en la posición de Trendelenburg después de administrarle el etanercept.
- 35 7. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el etanercept se administra epiduralmente.
- 40 8. El etanercept para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el daño cerebral crónico era un accidente cerebrovascular.
9. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el daño cerebral crónico resultó de un daño cerebral agudo.
10. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde una dosis inicial es seguida por una dosis subsecuente.
11. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde una dosis inicial es seguida por dos dosis subsecuentes.
12. El etanercept para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el etanercept es una proteína de fusión dimérica que consiste de dos receptores solubles de TNF fusionados a una porción Fc de una molécula de inmunoglobulina.

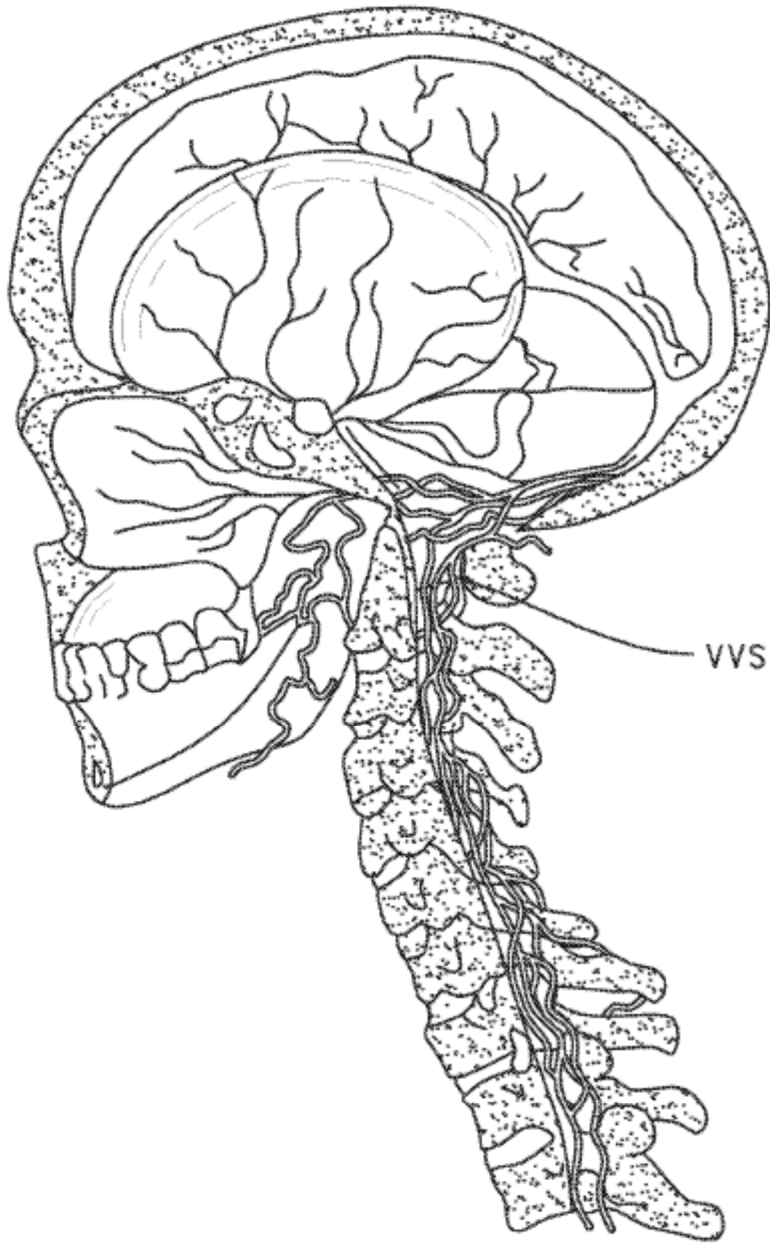


FIG. 1

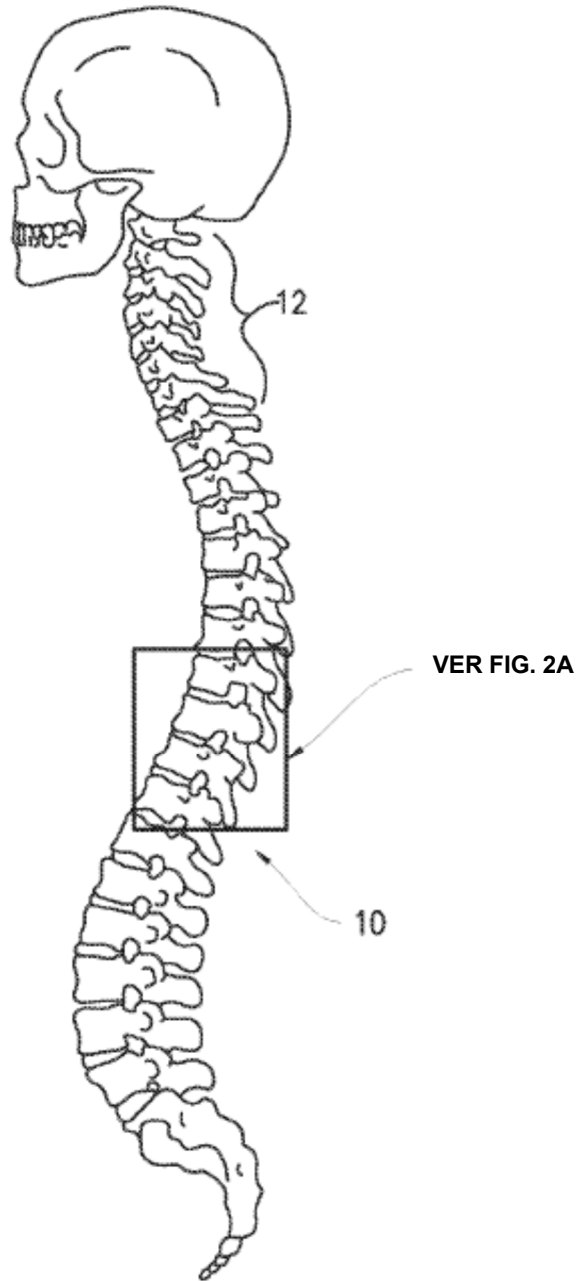


FIG. 2

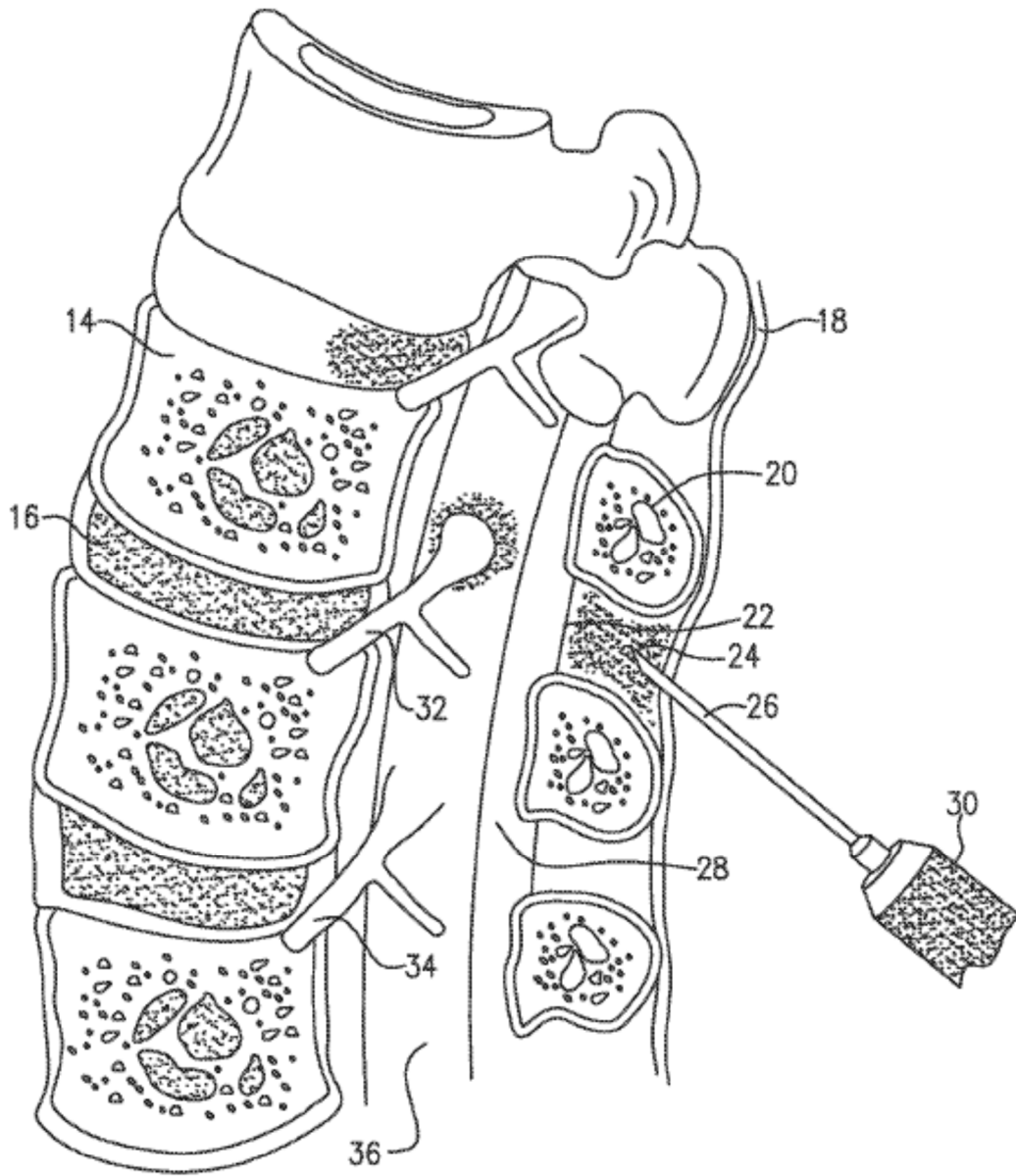


FIG. 2A

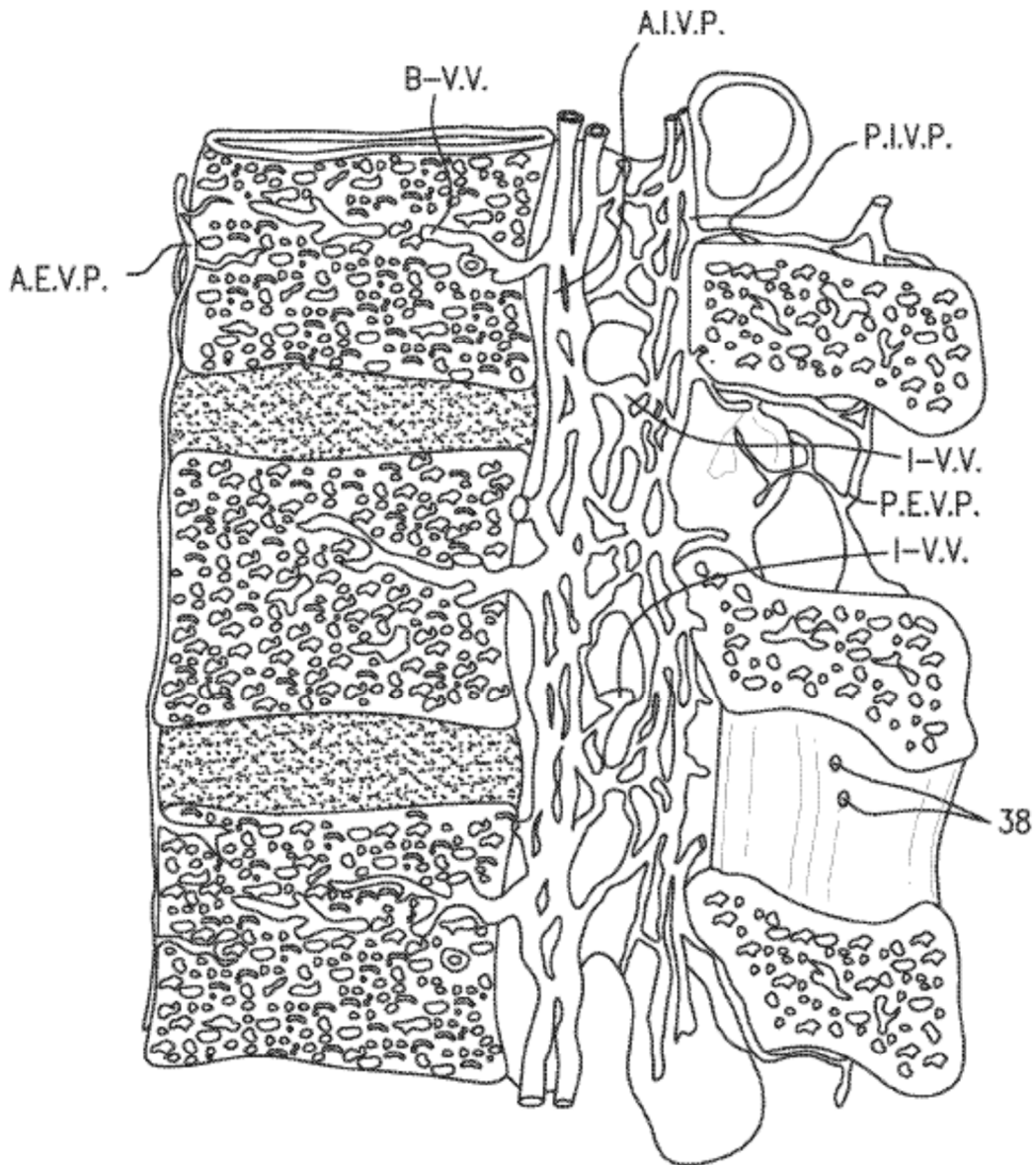


FIG. 3A

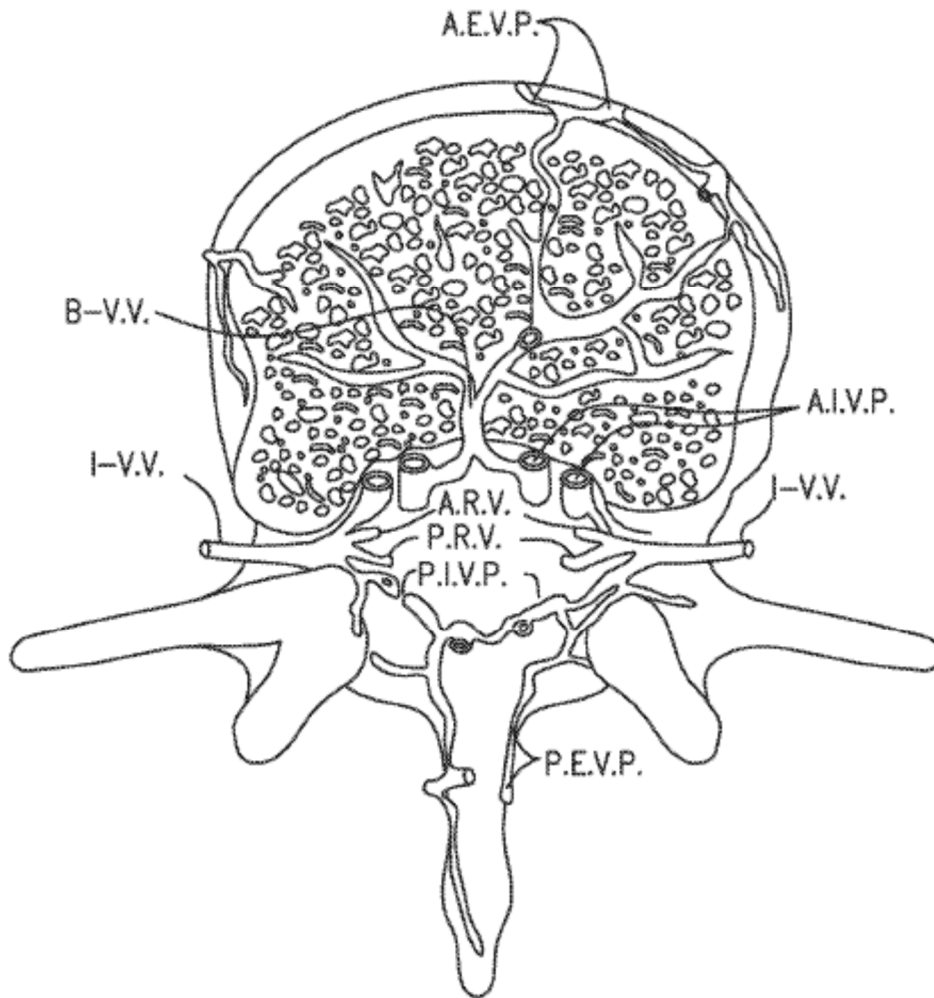


FIG. 3B

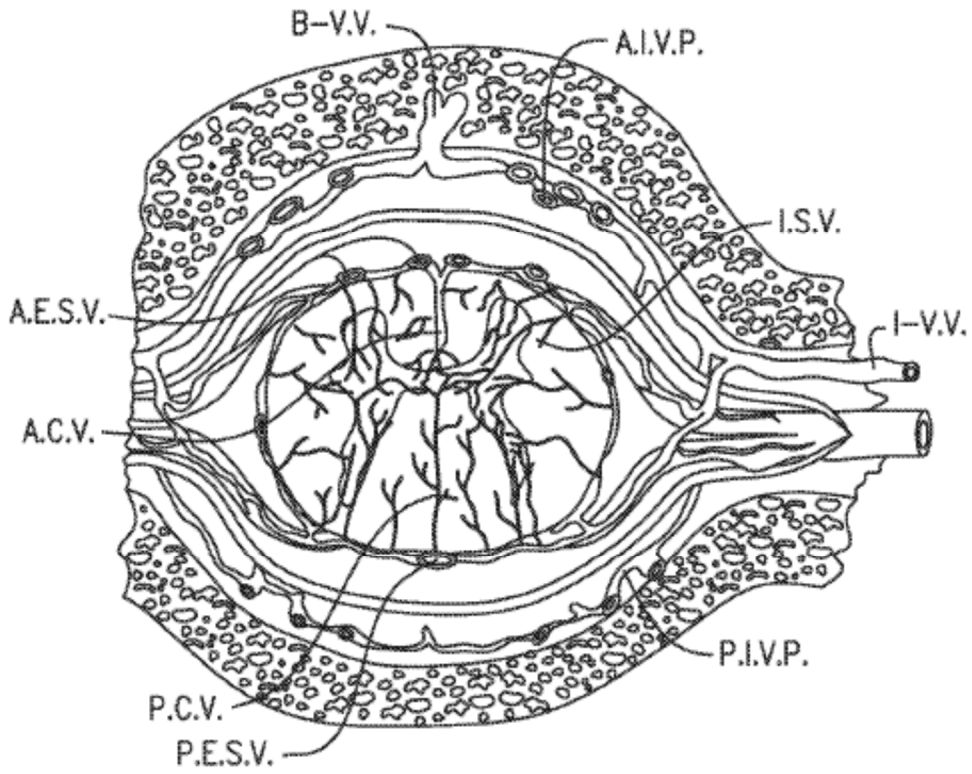


FIG. 3C