



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO

1123
31

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DEL POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. "LA RAZA"
SERVICIO DE NEUROLOGÍA

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE
INTERFERON BETA 1ª Y PULSOS MENSUALES DE
METILPREDNISOLONA, EN PACIENTES PORTADORES DE
ESCLEROSIS MÚLTIPLE. ESTUDIO RETROSPECTIVO.**

2001-690-0079

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA
P R E S E N T A

DRA. BLANCA ESTELA UGALDE ALCANTARA
MEDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA

ASESORES DE TESIS:
DRA. LETICIA HERNÁNDEZ JUÁREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
M. EN C. DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA



MÉXICO, DF.

2001

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE INTERFERON β 1A Y PULSOS MENSUALES DE METILPREDNISOLONA, EN PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSIS MULTIPLE. ESTUDIO RETROSPECTIVO”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

2001-696-0079


DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.




DRA. GLORIA ESTRADA CORREA

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA


DR. NOÉ SAÚL BARROSO RODRÍGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

PRESENTA:

**DRA. BLANCA ESTELA UGALDE ALCANTARA
MEDICO RESIDENTE 4o. AÑO NEUROLOGIA**

ASESOR DE TESIS:


DRA. LETICIA HERNANDEZ JUAREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO
DE NEUROLOGIA


M EN C. DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO
JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA



DEDICATORIAS

A ANGEL, YEYETZI Y ANGELITO

Por su amor y todo el tiempo que han sacrificado para que pueda alcanzar mis metas.

INDICE

RESUMEN	5
SUMMARY	6
ANTECEDENTES	7
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXOS	30

RESUMEN

EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE INTERFERON BETA 1a Y PULSOS MENSUALES DE METILPREDNISOLONA, EN PACIENTES PORTADORES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE, ESTUDIO RETROSPECTIVO

Objetivo.- Evaluar la eficacia del tratamiento combinado de Interferón Beta 1a con pulsos mensuales de metilprednisolona para disminuir la frecuencia de brotes y mejorar el estado de discapacidad, en los pacientes portadores de Esclerosis Múltiple del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza

Material y Métodos.- Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza y que recibieron tratamiento combinado de Interferón Beta 1a y pulsos mensuales de metilprednisolona o monoterapia con Interferón beta 1a, obteniéndose datos como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, grado de discapacidad previo y posterior al tratamiento, basándonos en la Escala Modificada del Estado de Discapacidad y la Escala de Sistemas Funcionales. Inicio del tratamiento y esquemas de manejo utilizados hasta el momento actual, se clasificó la variedad de Esclerosis Múltiple, así como la frecuencia de los brotes antes y después del tratamiento. Y se identificaron enfermedades y tratamientos concomitantes. El estudio fue Observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal.

Resultados.- Se incluyeron 59 pacientes : 22 (37.3%) del sexo masculino y 37 (62.7%) del sexo femenino, con edades entre 19 y 59 años (media de 36.7 años y $DS \pm 9$), y una evolución del padecimiento de 1 a 21 años (media de 6 $DS \pm 4.9$). La variedad de esclerosis múltiple encontrada fue 41 (69.5%) Remitente Recurrente ;5 (8.5%) Primaria Progresiva ; 6 (10.2%) secundaria progresiva y 7(11.9%) crónica progresiva. El tratamiento utilizado fue Interferón Beta 1a en 33 personas (55.9%), interferón beta 1a combinado con pulsos mensuales de metilprednisolona 25 (42.4%) y en 1 persona se utilizó otro tratamiento (ciclofosfamida). El grado de discapacidad previo al inicio de tratamiento se encontró entre 0 y 8.5 puntos (media 3 $DS \pm 2.0$) Y el post tratamiento fue entre 0 a 8.5 (media de 3 $DS \pm 2.7$). El número de brotes previo al tratamiento fue de 1 a 19 brotes (con una media de 3 y $DS \pm 3.39$) Posterior al tratamiento el número de brotes encontrados fue de 0 a 6 con una media de 1 ($DS \pm 1.42$)

Discusión.-En el presente estudio se consideraron pacientes portadores de Esclerosis Múltiple de cualquier variedad clínica, siendo con mayor frecuencia Remitente Recurrente, el tratamiento utilizado fue independiente de la misma y no se adecuó a cada paciente. Observándose que la combinación de Interferón Beta 1a y pulsos mensuales de Metilprednisolona si redujo la frecuencia de brote, pero no observamos mejoría en la discapacidad de acuerdo a la escala EDSS.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, tratamiento, discapacidad, brotes

SUMMARY

EFFECT OF THE COMBINED TREATMENT OF BETA INTERFERON 1^a AND MONTHLY PULSES OF METILPREDNISOLONA IN CARRIER PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. RESTROSPECTIVE RESEARCH.

OBJETIVE.- To evaluate the efficacy of the combined treatment of beta interferon 1a with monthly pulses of metilprednisolone to reduce the frequency of appearance and improve the discapacity in the carrier patients with multiple sclerosis of Neurology Speciality Hospital of the Medical Center The Raza

MATERIAL AND METHODS.- The clinical expedients of patients with diagnostic of multiple sclerosis of the Neurology service of speciality Hospital of the Medical Center the Raza were checked. They also recived combined treatment of interferon beta 1a and monthly pulses of metilprednisolone or monteraphy with interferon beta 1a, getting facts like age, sex, time of sickness evolution, grade of discapacity previous and later to the treatment basing in the Modified Scale of the discapacity state and the Scale of functional systems. The beginning of the treatment and manegement of outlines used up to the actual moment and after the treatment. And sicknesses and accompanies treatment were identified. The research was with observation, retrospective, descriptive, transversal.

RESULTS.- 59 patients were included: 22 (37.3%)of masculine sex and 37 (62.7%) of female sex. With ages between 19 y 59 years old (half of 36.7 years and $DS \pm 9$) and an evolution of the suffering from 1 to 21 years (half of 6 $DS \pm 4.9$) The variety of multiple sclerosis founded was 41 (69.5%) recurrent-remittent; 5 (8.5%) progressive primary; 6 (10.2%) progressive secondary and 7 (11.9%) progressive cronic. The treatment used was beta interferon 1a in 33 people (55.9%), beta interferon 1a combined with monthly pulses of metilprednisolone 25 (42.4%) and in one person was used another treatment (ciclofosfamida). The grades of discapacity previous at the beginning of the treatment was founded between 0 and 8.5 points (half 3 $DS \pm 2.0$) and the post treatment was between 0 y 8.5 (half of 3 $DS \pm 2.0$) The number of appearances founded was of 0 to 6 with a half of 1 ($DS \pm 1.42$).

DISCUSSION.- In the present research were considered patients carriers with multiple sclerosis of any clinical variety, being with major frequency recurrent temittent, the treatment used was independent of the same y wasn't used to each patient, watching that the combination of beta interferon 1a and monthly pulses of metilprednisolona indeed was reduced the frequency of appearance, but we didn't watch improving in the discapacity according to the EDSS scale

Key words: multiple sclerosis, treatment, discapacity, appearances.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria, desmielinizante con o sin afección axonal temprana y la causa más frecuente de discapacidad neurológica en el adulto joven, ya que afecta la vaina de mielina del sistema nervioso central, específicamente el cerebro y la médula espinal ¹.

La causa de la Esclerosis Múltiple es aún desconocida, pero los estudios epidemiológicos y de laboratorio sugieren que se trata de una enfermedad autoinmune, la cual probablemente inicia cuando un agente infeccioso, por ejemplo virus, induce una respuesta inmune mediada por células T en un individuo genéticamente susceptible.

También se mencionan ciertos factores ambientales que pueden cumplir con un papel etiológico significativo en la Esclerosis Múltiple. Los estudios de migración han demostrado que aquellos factores que determinan la susceptibilidad a la enfermedad se adquieren antes de los 15 años de edad. Los individuos que migran antes de cumplir 15 años, de alguna manera adquieren el riesgo prevalente en su nuevo lugar de residencia, especialmente cuando se trasladan de un área de alto a una de bajo riesgo. Aquellos que migran después de los 15 años, supuestamente portan el riesgo prevalente en su lugar de origen, pero este también podría alterarse ².

Un gran número de reportes, han implicado el virus del sarampión, retrovirus como el virus linfotrópico humano de células T (HILV-1), virus de herpes simple tipo 6, aunque ninguno de estos se ha confirmado. Estos virus neurotrópicos pueden producir uno o 2 de las características clínicas de la Esclerosis Múltiple, incluyendo desmielinización, remisiones y recaídas, y un gran período de incubación ⁴.

En cuanto al aspecto genético, el hecho de que la esclerosis múltiple es común en algunas razas y rara en otras, sugieren la susceptibilidad genética o la presencia de factores protectores. Se han descrito estudios en los que se ha encontrado una fuerte asociación con el antígeno humano leucocitario (HLA) en el cromosoma 6, particularmente la región HLA-DR2, particularmente en pacientes del norte de Europa, escandinavos, de Norteamérica y Australia y menos frecuentemente HLA-A3 y HLA-B7. En poblaciones árabes y del Mediterráneo tienen una asociación con HLA-DR4. También se ha encontrado una fuerte asociación con genes polimórficos de inmunoglobulina presentes en el cromosoma 14. Recientemente, variantes de los genes antagonistas de los receptores Interleucina 1b e

Interleucina 1, receptores para inmunoglobulina Fc y gene de apolipoproteína E, han sido asociados con el curso de la enfermedad, pero estos hallazgos requieren confirmación ¹⁻².

El hallazgo característico son las placas de desmielinización, las cuales consisten en un área hipocelular bien demarcada en la que se observa pérdida de mielina, pero relativa preservación de axones y la formación de cicatriz astrocítica, la cual se encuentra en estrecha relación con reacciones celulares inflamatorias perivasculares. Los linfocitos T activados y el complejo mayor de histocompatibilidad clase II expresan macrófagos que predominan en placas activas ⁴.

El efecto primario de la Esclerosis Múltiple es edema e inflamación y no destrucción de la vaina de mielina. La resolución espontánea de la inflamación y edema sin destrucción ocurre frecuentemente y proporciona una explicación para la rápida remisión sintomática vista en algunos pacientes. La remielinización ocurre en lesiones tempranas, pero generalmente es relativamente insuficiente y muchas veces también tarda mucho la mejoría clínica.

La mielina muchas veces es destruida y eventualmente reemplazada por cicatriz glial. La destrucción de la mielina libera una cantidad de sus componentes estructurales, como colesterol, ácidos grasos, proteína básica de mielina, glicoproteínas asociadas a mielina, oligodendrocitos asociados a mielina, proteolípidos, fosfolípidos, cerebrósidos, esfingomielina y gangliósidos. Esas sustancias pueden penetrar al torrente sanguíneo, vía la barrera hematoencefálica rota y provocar una respuesta inmune de linfocitos sistémicos y crear un círculo vicioso que resulta en la perpetuación de esta condición. Esta también puede ser una posible explicación para la progresión intermitente de la enfermedad ².

Existen otros factores, que pueden llamarse “facilitadores”, tales como traumatismos, lesiones eléctricas, solventes orgánicos y accidentes vasculares, que como se sabe, afectan la barrera hematoencefálica, pueden permitir a los linfocitos inmunoactivos y otros mediadores a penetrar al parénquima y afectar la mielina. El papel de tales facilitadores resulta controversial, a pesar de la gran cantidad de evidencia clínica, patológica, radiológica y experimental. La ruptura de la barrera hematoencefálica por sí sola no es suficiente para causar edema o destrucción de la capa de mielina, debe haber actividad incrementada del sistema inmune

Se piensa que los síntomas tempranos de la Esclerosis Múltiple son resultado de la desmielinización axonal, lo cual conduce a bloqueo o disminución en las velocidades de conducción. La regresión de síntomas ha sido atribuido a la resolución del edema inflamatorio y a la remielinización parcial. Sin embargo, las citoquinas inflamatorias pueden inhibir la función axonal, y la recuperación de la función puede resultar de la redistribución de los canales de sodio a través de los segmentos de axones desmielinizados ³.

El curso clínico de la enfermedad ha sido subclasificado, pero esencialmente existen 4 grupos mayores ⁶⁻⁷⁻³:

- Esclerosis Múltiple remitente recurrente (RR) son episodios de deterioro agudo de la función neurológica, seguida de un grado variable de recuperación, que puede ser parcial o completa, con un curso estable entre ataques. La característica principal es la ausencia de progresión de los síntomas entre los brotes de la enfermedad. Constituye el 80 de los casos. Generalmente inicia en la segunda o tercera década de la vida y tiene una predominancia de 2 :1 en el sexo femenino
- Esclerosis Múltiple primariamente progresiva, la cual es relativamente poco común, en la que los síntomas son progresivos desde el inicio de la enfermedad, con la posibilidad de que no progrese o manifieste alguna mejoría.
- Esclerosis Múltiple secundariamente progresiva. Curso inicial remitente recurrente seguida por progresión con o sin recaídas ocasionales y mínima remisión sintomática
- Esclerosis Múltiple recurrente progresiva. Se caracteriza por una constante progresión desde el principio con mínima recuperación. Los síntomas entre cada uno de los brotes son progresivos.

Clásicamente la Esclerosis Múltiple inicia con un curso de remisiones y recaídas, progresivamente las remisiones tienden a ser menos completas y muchos pacientes pasan a la fase secundariamente progresiva. Solo un tercio de pacientes no desarrollan discapacidad progresiva y pueden permanecer asintomáticos durante muchos años después del inicio de la enfermedad. Aproximadamente el 10% desarrollan discapacidad desde el inicio de la enfermedad sin remisiones y recaídas siendo esta la forma primariamente progresiva.

Los signos y síntomas pueden ser divididos en 2 áreas : aquellos que son probablemente secundarios a desmielinización o pérdida axonal como alteraciones en la sensibilidad de extremidades, debilidad y espasticidad de piernas, marcha atáxica, neuritis óptica, disfunción de esfínteres vesical y anal, dolor y alteración cognitiva ; y aquellos síntomas como malestar general, fatiga y depresión, probablemente secundarios a la liberación de citocinas, radicales libres, proteasas, etc.³

Al progresar la EM, los pacientes exhiben un modelo característico de disfunción motora, de la cual la espasticidad es su principal componente, esto se manifiesta por alteraciones en la deambulación, clonus, espasmos, paraparesia o hemiparesia.

En aproximadamente 40% de los pacientes, puede presentarse discapacidad intelectual moderada, siendo menos común la forma más severa. Al registrarse cuadros deficitarios cognitivos, estos usualmente implican el aprendizaje, la memoria a corto plazo y el procesamiento de información, antes que al lenguaje. Los trastornos afectivos son muy comunes, siendo más frecuente la depresión en un 27-54%.

La severidad de la Esclerosis Múltiple es evaluada por medio de escalas de evaluación funcional, las cuales registran el grado de discapacidad o limitación. Existe un buen número de escalas de calificación para evaluar el grado de discapacidad. La más importante de éstas es la **Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS)**, llamada también **Escala de Kurtzke**. (Tabla 1) Otra escala de empleo común es la **Escala de Calificación Neurológica (NRS) o Escala de Scripps**, la **Escala de Severidad de la Enfermedad** y la **Escala de Discapacidad de Registro Mínimo para Esclerosis Múltiple**.¹

La Escala Modificada del Estado de Discapacidad (EDSS), medida de evaluación más ampliamente usada en ensayos clínicos de Esclerosis Múltiple, es una escala ordinal que va de 0 a 10 en incrementos de 0.5 cuyos altos rangos reflejan incremento en la severidad de la enfermedad.

Escala Scripps (tabla 2).- Con esta escala la función neurológica normal se gradúa como cero y 1+, 2+, 3+ y 4+, indicando mejorías en la actividad funcional, mientras que los grados -1, -1, -3 y -4 indican decrementos en la actividad funcional.

El **sistema de grados** evalúa el estado mental, el de los nervios craneales, sistema motor, sensitivo, reflejos de estiramiento muscular, y una categoría de disfunción sexual, y de esfínteres vesical y anal. Incluyéndose también trastornos cognitivos y del afecto.¹

Debido a que la etiología de la Esclerosis Múltiple es desconocida, no existe todavía un tratamiento etiológico todavía. El objetivo de la terapia en pacientes con Esclerosis Múltiple es prevenir recaídas, retrasar la progresión de la discapacidad física y reducir el desarrollo de lesiones cerebrales y atrofia cerebral. En general, el tratamiento está enfocado a: manejo de exacerbaciones agudas, el manejo de síntomas crónicos y tratamientos que modifican la progresión de la enfermedad a largo plazo, así como el tratamiento deberá ser enfocado a mejorar la calidad de vida y capacidad funcional.³

La recuperación espontánea es rara cuando el déficit neurológico ha persistido por más de seis meses y todavía no se conocen tratamientos que promuevan regeneración y reviertan los déficits neurológicos fijos. Por lo tanto, la terapia que modifica el curso de la enfermedad debe ser considerada antes de que el déficit neurológico persista por más de seis meses. La decisión del tratamiento debe individualizarse basados en el curso de la enfermedad y en la posibilidad de enfermedad severa incapacitante. Aproximadamente el 10% de pacientes tienen una enfermedad relativamente benigna, y estos pacientes no deben recibir terapia que modifique su enfermedad.

Durante la fases de alteraciones mínimas y moderadas de la enfermedad, el manejo deberá ser proporcionado por un equipo multidisciplinario que idealmente deberá incluir un Médico Neurólogo, un especialista en Rehabilitación, una enfermera especialista y un Trabajador Social o un Psicólogo, quienes deberán proporcionar información y guía para el tratamiento básico, e iniciar manejo. Deberá incluir también un terapeuta ocupacional, consejo genético, urólogos, oftalmólogo y psiquiatra.¹

Tratamiento de Exacerbaciones agudas.

Es importante distinguir entre exacerbaciones agudas leves, moderadas o severas. En general solo los brotes moderados que interfieren con las actividades de la vida diaria y los severos, requieren hospitalización. Se utilizan **corticoesteroides** para tratar recaídas clínicamente significantes, en un intento por apresurar la recuperación. Se ha intentado también con Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH), pero ésta es raramente utilizada. Ambas tienen un potente efecto antiinflamatorio e

inmunosupresor que restauran la barrera hematoencefálica, reducen el edema y probablemente pueden mejorar la conducción axonal, así como disminuyen la duración de recaídas clínicas, aunque los esteroides son más efectivos¹⁻⁹.

El régimen propuesto para metilprednisolona IV es de 500 a 1000 mgs por día durante 3 a 5 días, administrado en infusión en 500 ml de solución salina en 1-2 horas, seguido por un curso corto opcional de prednisona a dosis de 1 mg/Kg/ día. No hay un consenso acerca de la forma óptima, dosis, vía o duración de la terapia con esteroides¹⁰⁻¹¹.

Sin embargo, nos son inocuos, pueden tener efectos secundarios a corto plazo, incluyendo ansiedad y cambios conductuales, psicosis, alteraciones del sueño, aumento de peso, retención hídrica, osteoporosis, susceptibilidad incrementada a las infecciones y a la úlcera péptica. A largo plazo encontramos osteoporosis, debilidad muscular, mielopatía, diabetes, cataratas y susceptibilidad a infecciones¹.

En un reciente estudio doble ciego, se demostró que un régimen de 7 días alternos de **plasmaféresis** fue seguido de mejoría clínica importante en aprox. 40% de los pacientes quienes tenían un episodio catastrófico de desmielinización inflamatoria y que no tenían respuesta a esteroides, sin embargo estos estudios todavía requieren comprobación.

En cuanto a los **interferones** se ha visto que el uso de interferón recombinante (IFN b 1a ó IFN b 1b) ha mostrado un efecto significativo en reducir las recaídas. Por definición, los interferones tienen propiedades antivirales, así como inmunomoduladoras y antiproliferativas. El IFN b es producido por fibroblastos, células epiteliales, monocitos y macrófagos.

El tratamiento óptimo después de un primer episodio clínico de posible Esclerosis Múltiple resulta incierto. Dos estudios recientes completados en fase 3 sugieren que el tratamiento con **Interferón b1a** puede retrasar el desarrollo de un segundo episodio clínico, así como la evidencia de recurrencia por IRM, aunque los inconvenientes de esta terapia son los efectos secundarios, el costo y la falta de evidencia de un importante beneficio a largo plazo. Asimismo es necesario determinar cuándo la terapia inmunomoduladora reduce el grado o retrasa el desarrollo de incapacidad en pacientes con síndromes desmielinizantes aislados y esclerosis múltiple definitiva.

En diferentes estudios se ha observado que el IFN b 1a es más activo biológicamente que el IFN b1b, se han utilizado diferentes dosis, vías de administración (SC e IM), frecuencia en la administración, por lo que es importante conocer cuándo la frecuencia de administración y la dosis influyen en los efectos clínicos. Algunos autores confirman que el efecto biológico de IFN b 1a es similar cuando se da por vía SC o IM a pesar de que muestra diferente farmacocinética. En cuanto a su frecuencia se ha visto que entre mayor sea la frecuencia de administración, produce un efecto más sostenido (producción de neopterinina y microglobulina b2) ¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Esclerosis Múltiple Recurrente.

Diversos estudios han demostrado que el **Interferón b 1b** (Betaserón o Betaferón) reduce la frecuencia y severidad de las recaídas en aproximadamente el 30%, cuando se da a dosis altas, asimismo hay disminución en el número de las lesiones activas. También hay un curso hacia el retraso en la progresión de la incapacidad, pero esta todavía no alcanza una significancia estadística. El rango de formación de anticuerpos neutralizantes es de 38% a dosis de 8 MIU.

El **Interferón b 1a** (Avonex, Rebif) ha mostrado un efecto terapéutico en la EM RR o en la secundaria progresiva, reduce la frecuencia de recaídas y puede retrasar la progresión de discapacidad en pacientes con incapacidad menor.

Estos agentes pueden ser administrados parenteralmente. Pueden inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, especialmente durante los primeros 18 meses de tratamiento, por lo que en pacientes sin respuesta al interferón beta deberán medirse anticuerpos neutralizantes.

La Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple sugiere que deben utilizarse en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente y que hayan tenido una recurrencia reciente. Se piensa que los interferones tienen su máximo efecto en la fase inflamatoria temprana de la enfermedad, ya que limitan el daño axonal irreversible y retrasan el deterioro tardío. Sin embargo algunos otros, retrasan el tratamiento hasta tener una historia de recaídas recurrentes por un período más largo, ya que la seguridad y efectos a largo plazo aún no han sido bien establecidos, y a que aunque el daño axonal puede ocurrir tempranamente, la frecuencia de éste es incierta. Asimismo, la formación de anticuerpos neutralizantes inactivan al interferón beta. Por lo que la elección del tratamiento depende de la

experiencia del médico con dicho medicamento, así como de la presencia de efectos secundarios ¹⁻¹²⁻¹³⁻

14

Y aunque generalmente los 2 tipos de Interferón han sido bien tolerados, el síntoma más común es semejante a influenza por 24 a 48 Hrs después de cada inyección; puede ocasionar también síntomas locales e incluso necrosis en el sitio de inyección, sobre todo el Interferón B 1b, este mismo puede causar leves incrementos en las concentraciones séricas de aminotransferasas, leucopenia o anemia y algunos pacientes han mostrado depresión o se ha incrementado una depresión ya existente.

Acetato de Glatiramer (Copaxone). Este ha sido sintetizado como un semejante inmunoquímico de la proteína básica de mielina. Es un polipéptido sintético compuesto por 4 aminoácidos: L- alanina, L-ácido glutámico, L-lisina y L-tirosina. El mecanismo de acción propuesto es: interferencia con la activación de las células T por competencia con la proteína básica de mielina; inducción de células supresoras antígeno-específicas, promoción de un cambio de células Th1 a Th2 ¹⁵.

El tratamiento consiste en inyecciones subcutáneas de 20 mgs/día por 2 años, encontrándose una mejoría de 1.0 puntos o más en la EDSS. Las reacciones más comunes están localizadas al sitio de inyección, palpitaciones, ansiedad, disnea. Las conclusiones de diferentes ensayos clínicos muestran que el acetato de glatiramer tiene un significativo efecto en las recaídas, pero no en la discapacidad, por lo que en aquellos pacientes con EM RR que han fallado al tratamiento con interferón Beta 1a y sobre todo en aquellos que tienen una enfermedad concurrente como depresión mayor y en pacientes que estén embarazadas puede ser ofrecido el acetato de glatiramer ¹⁶.

Azatioprina.- Es un análogo de las purinas, deprime la inmunidad celular y humoral. Sus efectos son predominantemente secundarios a su metabolito activo 6 mercaptopurina, que compete con su análogo hipoxantina que es un componente central de la síntesis de ácido nucleico. En un meta análisis de 5 estudios se concluyó que la azatioprina oral a dosis de 2-3 mgs/Kg/día, reduce el rango de recaídas en esclerosis múltiple, pero no en la progresión de la discapacidad. Este medicamento puede ser considerado en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que no responden a la terapia con Interferón beta o con acetato de Glatiramer. Puede ser usado en pacientes con Enfermedad de Devic o en aquellos con mielitis inflamatoria recurrente ¹⁻¹⁷.

Los efectos secundarios incluyen fiebre y alteraciones gastrointestinales (a corto plazo), mientras que a largo plazo deprimen la médula ósea e incrementa el riesgo de infecciones de cáncer y toxicidad. El efecto terapéutico del medicamento inicia a los 6-12 meses de iniciado el tratamiento. Sus contraindicaciones son: embarazo por teratogenicidad, enfermedad hepática crónica, infecciones crónicas, intolerancia y una historia familiar de cáncer.

Inmunoglobulina Intravenosa.- Se ha utilizado frecuentemente en alteraciones neuroinmunológicas incluyendo polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica así como en Miastenia Gravis, pero su papel en pacientes con Esclerosis Múltiple no ha sido bien establecido. En un estudio de 150 pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que fueron tratados con Inmunoglobulina intravenosa (150 a 200 mgs por kilo por mes) o placebo por dos años, hubo menos deterioro en la Escala de Discapacidad en los pacientes que recibieron Inmunoglobulina, pero las diferencias entre los 2 grupos no fueron significativas. Un estudio más reciente, mostró más del 60% de reducción en lesiones activas por IRM, sin embargo, en otros estudios no ha habido diferencias¹⁰⁻¹⁸

Se piensa que su beneficio resulta de efectos inmunomoduladores múltiples, ya que puede contener anticuerpos anti idiopáticos que ejercen su acción reguladora en la producción de anticuerpos y la actividad linfocítica. Pueden ser usadas como una segunda línea en el tratamiento de EM remitente recurrente.

Esclerosis Múltiple Secundariamente Progresiva.

Las indicaciones para el tratamiento de esta forma de Esclerosis Múltiple son poco claras. Varios ensayos han reportado un beneficio marginal con varias terapias inmunosupresoras. En estudios recientes se ha visto que el **Interferón beta 1a y 1b** pueden reducir la frecuencia de recaídas y la evidencia de actividad por IRM solo en pacientes que tienen recaídas clínicas contínuas, sin embargo no está claro cuándo el interferón interfiere con los cambios degenerativos que presumiblemente contribuyen al agravamiento clínico que ocurre en muchos pacientes después de la primera década de la enfermedad¹⁹⁻²⁰.

Hidroclorido de mitoxantrone (Novantrone). Es un agente citotóxico, catalogado como una droga inmunosupresora con actividad antiinflamatoria asociada, y un inmunomodulador específico.

Ensayos clínicos han mostrado que tiene un gran impacto en la reducción de las recaídas y retrasa la progresión de la discapacidad, hay una reducción por imagen de la actividad de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva. Los beneficios consisten en que se requiere solo una administración cada tres meses, es uno de los 2 únicos medicamentos autorizados para la EM secundariamente progresiva, junto con el IFN beta, sin embargo la terapia es limitada a 2 o 3 años porque la dosis máxima acumulada es de 120 mg/m por posible cardiotoxicidad ²¹.

Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva y el manejo de síntomas.

Todavía no se dispone de terapias para este tipo de esclerosis múltiple, aunque ensayos clínicos en fase 3 de Interferones y acetato de glatiramer se encuentran en desarrollo. No se ha visto que alguno de estos tratamientos revierta las discapacidades neurológicas.

Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva.

Recientemente se han hecho estudios para distinguir entre Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva y Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva y muchos de ellos no hacen una diferenciación entre estas dos formas de Esclerosis Múltiple Crónica Progresiva. El tratamiento en esta forma, consiste en Inmunosupresión no específica y ha tenido solo un beneficio moderado.

Methotrexate.- Este medicamento inhibe la dehidrofolato reductasa. A dosis bajas es relativamente no tóxico y efectivo en Artritis Reumatoide y Psoriasis, presuntivamente por inhibir la inmunidad celular y humoral o como resultado de sus efectos antiinflamatorios. En un estudio de 6 pacientes con Esclerosis Múltiple y moderada a severa incapacidad, fueron tratados con methotrexate a dosis de 7.5 mgs. semanalmente o placebo durante 2 años. El methotrexate redujo significativamente la progresión. Los pacientes tratados con Methotrexate han tenido menos progresión de la enfermedad y los pacientes con Esclerosis Múltiple Secundaria progresiva han mostrado beneficios en forma moderada, con mínima toxicidad ¹⁰.

Ciclofosfamida.- Es un agente quelante con potentes efectos citotóxicos e inmunosupresores, que interfiere con la síntesis de DNA y su principal acción farmacológica es en la división celular. Estudios tempranos en los efectos inmunológicos de la ciclofosfamida demuestran un decremento en el número absoluto de células T, una reducción en las células B circulantes, un decremento en la síntesis

de IgG dentro de la barrera hematoencefálica y disminución en la proliferación espontánea de linfocitos.

Se han hecho investigaciones en cuanto al uso de pulsos de ciclofosfamida para tratar la EM progresiva y se ha encontrado un efecto clínico positivo en pacientes jóvenes con enfermedad progresiva activa de corta duración, aunque no todos los estudios han dado efectos positivos. Se han reportado incrementos en los antígenos específicos de mielina IL4, secretados por las células T de pacientes con esclerosis múltiple tratados con pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona.

Las dosis utilizadas son de 600 a 1200 mg/m² IV cada 4 a 8 semanas, junto con 1 gr IV de metilprednisolona. La dosis de ciclofosfamida se ajusta cuando existen cambios en la cuenta de leucocitos a 2000 céls/cm³. Observándose que en pacientes tratados únicamente con pulsos de metilprednisolona mensualmente, se asocia con un decremento en la expresión de interferón gama y un incremento en la expresión celular de IL4.

La ciclofosfamida tiene muchos efectos secundarios entre ellos alopecia, náusea y vómito, cistitis hemorrágica, leucopenia, miocarditis, infertilidad fibrosis intersticial pulmonar, por lo que se ha sugerido que el tratamiento con ciclofosfamida puede ser más apropiado en pacientes con Esclerosis Múltiple rápidamente progresiva que no respondan a alternativas menos tóxicas tal como el methotrexate¹⁰⁻²²⁻²³.

Ciclosporina.- Es una potente droga inmunosupresora que inhibe algunos pasos en la activación de las células T. Las dosis iniciales utilizadas son de 7 mgs/ Kg/ día, sin embargo se han presentado efectos secundarios como nefropatía e hipertensión por lo que se deberá valorar los beneficios contra la toxicidad.

Las formas específicas de inmunosupresión están basadas en retardar o inhibir las células T patogénicas autorreactivas, lo cual puede ser limitado por la heterogenicidad y complejidad del reconocimiento de determinantes de mielina en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, se están realizando algunos estudios para probar la eficacia de una vacuna de receptores de células T, péptidos de mielina conjugados con complejos moleculares de histocompatibilidad y mielina oral, los cuales se piensa inhiben las células T reactivas a mielina. Se han realizado estudios no específicos de inmunomodulación con Linomide, Transformadores de factor de crecimiento b y receptores de factor

de crecimiento tumoral soluble. Se piensa que en un futuro el trasplante de células gliales o el tratamiento con factor de crecimiento recombinante pueda ser utilizado para estimular la regeneración y recuperación funcional ¹⁰.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 134 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que acudieron a consulta externa y Hospitalización del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron 22 (37.3%) pacientes de sexo masculino y 37 (62.7%) de sexo femenino, con edades comprendidas entre 19 y 59 años; con diagnóstico establecido de Esclerosis Múltiple que recibieron tratamiento combinado de Interferón Beta 1a y pulsos mensuales de metilprednisolona o monoterapia con Interferón beta 1a.

Los pacientes que no cumplieron criterios de diagnóstico para Esclerosis Múltiple y los que no recibieron tratamiento no se incluyeron.

Se excluyeron 17 pacientes que fueron egresados a su Hospital General de Zona para continuar su tratamiento y 56 pacientes que no utilizan Interferon o pulsos mensuales de metilprednisolona.

La información se obtuvo de las hojas 4-30/6 de la consulta externa, los cuadernos de registro de hospitalización del servicio encaminado a la búsqueda de pacientes portadores de Esclerosis Múltiple.

De los 59 pacientes identificados, se revisaron expedientes para la búsqueda de los diferentes factores que incluyen edad, sexo, Tiempo de evolución de la enfermedad, grado de discapacidad previo y posterior al tratamiento, basándonos en la Escala Modificada del Estado de Discapacidad y la Escala de Sistemas Funcionales. En qué momento se inició el tratamiento y cuáles son los esquemas de manejo utilizados hasta el momento actual, se clasificó la variedad de Esclerosis Múltiple, así como la frecuencia de los brotes antes y después de iniciado el tratamiento Y se identificaron enfermedades y tratamientos concomitantes.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de Estudio : Observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal

RESULTADOS

Se incluyeron 59 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple : 22 (37.3%) pacientes del sexo masculino y 37 (62.7%) del sexo femenino, (tabla 1) cuyas edades estuvieron comprendidas entre 19 y 59 años (media de 36.7 años y $DS \pm 9$), (gráfica 1) con evolución del padecimiento en un rango de 1 a 21 años (media de 6 años $DS \pm 4.9$) (gráfica 2). La variedad de esclerosis múltiple (tabla 2) encontrada fue 41 (69.5%) Remitente Recurrente; 5 pacientes (8.5%) Primaria Progresiva ; 6 (10.2%) secundaria progresiva y 7 pacientes (11.9%) crónica progresiva. El tratamiento utilizado (tabla 3 y 4) fue Interferón Beta 1a en 33 personas (55.9%), interferón beta 1a combinado con pulsos mensuales de metilprednisolona 25 (42.4%) y en 1 persona se utilizó otro tratamiento (ciclofosfamida).

En cada uno de estos pacientes se evaluó su estado de discapacidad previo al inicio de tratamiento (tabla 5), de acuerdo a la Escala Modificada del Estado de Discapacidad EDSS complementada con la Escala de Sistemas Múltiples, encontrándose un rango entre 0 y 8.5 puntos (media 3 $DS \pm 2.0$) siendo la discapacidad más frecuente de 3.5 puntos en 12 pacientes (20.3%) y lo menos frecuente de 4.5 puntos, 6 y 7 puntos en 1 paciente (1.7%) respectivamente. La cual se comparó posterior al tratamiento (tabla 6) encontrándose un rango de 0 a 8.5 (media de 3 $DS \pm 2.7$) siendo con mayor frecuencia 3.5 puntos en 7 pacientes (11.9%) y la menor frecuencia en 3 y 5 puntos con 1 paciente (1.7%) respectivamente

Se valoró también el número de brotes previo al tratamiento (tabla 7) , los cuales se encontraron en un rango de 1 a 19 brotes (con una media de 3 y $DS \pm 3.39$), siendo con mayor frecuencia 3 (25.4%) brotes pre tratamiento y en menor frecuencia 12 y 19 brotes en 1 paciente (1.7%) respectivamente. Posterior al inicio del tratamiento el número de brotes (Tabla 8) encontrados fue en un rango de 0 a 6 con una media de 1 ($DS \pm 1.42$) siendo de 0 en 25 pacientes (42.4%) hasta 6 en 1 paciente (1.7%)

DISCUSION

En el presente estudio se consideraron pacientes portadores de Esclerosis Múltiple de cualquier variedad clínica, siendo con mayor frecuencia la variedad Remitente Recurrente, el tratamiento utilizado para cada una de ellas en este caso, no se adecuó a cada paciente, ya que si comparamos con la literatura no se encuentra ningún estudio que nos sugiera la utilización de pulsos mensuales de metilprednisolona para el tratamiento de las variedades progresivas y ni siquiera se contempla el uso de ésta para disminuir el número de brotes en comparación con la terapia con Interferón Beta 1a, sino más bien se recomienda únicamente para el tratamiento agudo de las recaídas. Además se debe considerar que los esteroides no son inocuos, por lo que en un tratamiento a largo plazo (que en ocasiones es hasta 3 años) el riesgo de efectos secundarios tan importantes como osteoporosis, mielopatía, predisposición a infecciones entre otros, son dignos de tomarse en cuenta. En los pacientes con la forma primaria progresiva los ensayos con interferones aún no son concluyentes y no se ha visto que reviertan la discapacidad neurológica. En la forma Secundaria progresiva que fue la segunda en frecuencia, se ha visto que el interferón reduce la frecuencia de brotes, pero no está claro cuándo interfiere con los cambios degenerativos y en estos pacientes se recomienda el uso de otras terapias como el hidrocortisona que también reduce el número de brotes y retrasa la progresión de la discapacidad, pero que desgraciadamente no se encuentra a nuestro alcance. Y para las formas crónico progresivas la única posibilidad son los inmunosupresores como la ciclofosfamida que se ha visto que tienen un efecto positivo, de acuerdo a la literatura. Encontramos que la combinación de Interferón Beta 1a y pulsos mensuales de Metilprednisolona reduce la frecuencia de brotes pero no causa mejoría en la Escala Modificada del Grado de discapacidad del Paciente portador de Esclerosis Múltiple tratados en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

RECOMENDACIONES

- 1 - Clasificar a cada paciente de acuerdo a la variedad de Esclerosis Múltiple que presente
- 2.- Clasificar de acuerdo al grado de discapacidad que presente
- 3.- Valorar el tratamiento a utilizarse de acuerdo a los 2 parámetros anteriores
- 4 - Iniciar el tratamiento definitivo en forma temprana

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Paty D. W., Hartung H. Management of relapsing-remitent multiple sclerosis : diagnosis and treatment guidelines. *Eur J of Neurol* 1999;6(Supl.1) :S-1- S-28
- 2.-Noseworthy J., Lucchinetti C., Rodríguez M., Weinschenker G., Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13) :938-951
- 3.-Zang Y C.Q., Yang D., Hong J., et al Immunoregulation and blocking antibodies induced by interferon beta treatment in MS. *Neurology* 2000 ; 55 : 397-404
- 4.-Thompson A J., McDonald W.I. Multiple Sclerosis and its pathophysiology *Demyelinating Diseases* : 1209-1225
- 5.-Weinschenker B.G., Bass B., Rice G P :A., et al The Natural History of Multiple Sclerosis : a geographically based study. *Brain* 1989 ; 112 : 133-146.
- 6.-Lublin F , Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 1996 ; 46 : 907-911
- 7.-López G M , Díaz L J :A., Wilkins G A., La esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. Nuevas denominaciones. *Rev Med IMSS* 1997 ; 35 (3) : 247-249
- 8 -Jackobs L :D ,Beck R ,Simon J., et al. Intramuscular Interferon Beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343(13) :898-904.
- 9 -Sellebjerg F ,Frederiksen J L ,Nielsen P M , Olsen J Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998 ; 51(2) : 529-534.
- 10 -Rudick R., Cohen J :A ,Weinstock B , et al. Management of multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 1997 ; 27(22) : 1604-1611
- 11 - Sellebjerg F ,Frederiksen J L , Nielsen P .M., Olsen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998 ; 51(2) : 529-534.
- 12.-Weinstock-Guttman B , Ransohoff R , Philip K.R., Rudick R.A. The Interferons : biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995 ; 37(1) : 7-15
- 13.-Jackobs L.D , Cookfair D.L., Ruidick R.A., et al. Intramuscular Interferon beta 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996 ; 39(3) :285-294.
- 14 -The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsin-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993 ;43 : 655-661.
- 15 -Duda P :W., Schmied M :C., Cook S L. et al. Glatiramer acetate (copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Inv* 2000; 105(7) :967-976

- 16.-Tselis A , Lisak R P Multiple sclerosis : therapeutic Update. Arch Neurol 1999 ; 56(3) : 227-280
- 17.-Goodin D.S. The use of immunosuppressive agents in the treatment of multiple sclerosis. Neurology 1991 ; 41 :980-985
- 18 -Achiron A., Gabbay U., Gilad R. et al Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Neurology 1998 ; 50 : 398-402
- 19.-Molyneux PD , Kappos L., Polman C , et al. The effect of interferon beta 1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. Brain 2000 ; 123 :2556-2556
- 20.-Rivera VM. The treatment of multiple sclerosis with beta interferon 1a. Revista de Neurología 2000 ; 31(5) :1-15
- 21 -Jain KK. Evaluation of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Investig Drugs 2000 ; 9(5) : 1139-1149
- 22 -Hohol MJ , Olek MJ, Orav EJ, et al Treatment of progressive multiple sclerosis with pulse cyclophosphamide/methylprednisolone : response to therapy is linked to the duration of progressive disease. Multiple Sclerosis 1999 ; 5(6) : 403-409
- 23 -Comabella M., Balashov K, Issazadeh S, et al Elevated Interleukin-12 in Progressive Multiple Sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. J Clin Invest 1998 ; 102(4) ; 671-678

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1

Género	Frecuencia	%
Masculino	22	37.3
Femenino	37	62.7
Total	59	100

Gráfica 1

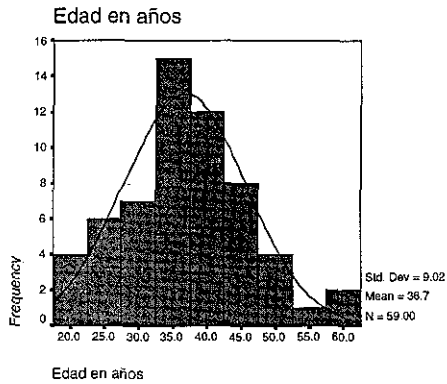


Tabla 2

Variedad de Esclerosis

Variedad	Frecuencia	%
Remitente Recurrente	41	69.5
Primaria Progresiva	5	8.5
Secundaria Progresiva	7	11.9
Crónica Progresiva	6	10.2
Total	59	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2

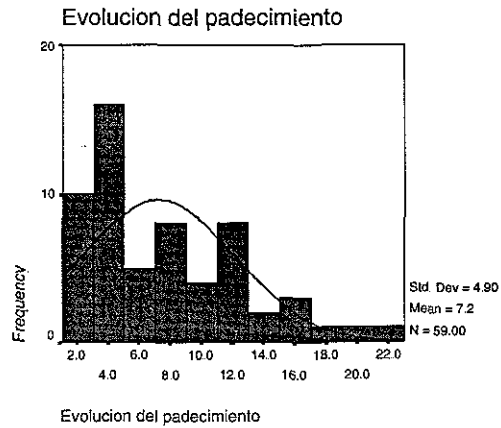
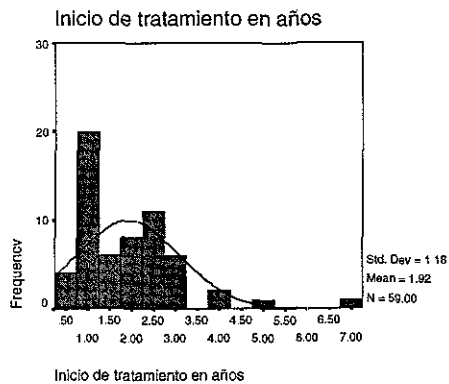


Tabla 3
Tratamiento Administrado

Tratamiento	Frecuencia	%
Interferón Beta 1 ^a	33	55.9
IFN B1a + Pulsos de metilprednisolona	25	42.4
Otros	1	1.7
Total	59	100

Gráfica 3



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4

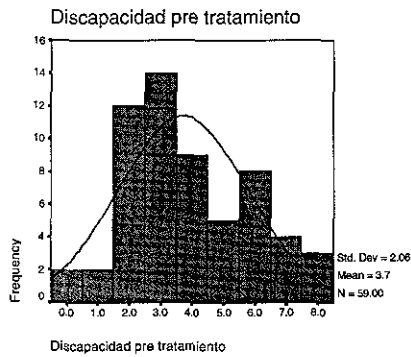
Variedad de esclerosis * Tratamiento administrado

Crosstab

Count

		Tratamiento administrado			Total
		Interferon B-1 A	Interferon B-1 A + pulsos de metilprednisona	otros	
Variedad de esclerosis	Remitente recurrente	26	15		41
	Primaria progresiva	1	3	1	5
	Secundaria progresiva	1	6		7
	Crónica progresiva	5	1		6
Total		33	25	1	59

Gráfica 4



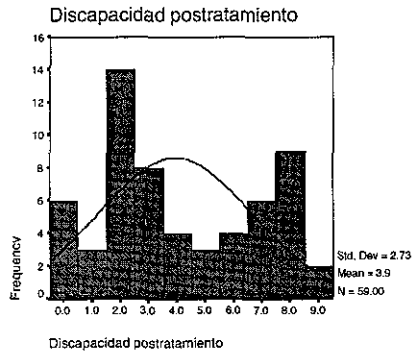
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 5

Discapacidad pre tratamiento

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	2	3.4	3.4	3.4
	1	2	3.4	3.4	6.8
	2	8	13.6	13.6	20.3
	2	4	6.8	6.8	27.1
	3	2	3.4	3.4	30.5
	3	12	20.3	20.3	50.8
	4	8	13.6	13.6	64.4
	4	1	1.7	1.7	66.1
	5	5	8.5	8.5	74.6
	6	1	1.7	1.7	76.3
	6	7	11.9	11.9	88.1
	7	1	1.7	1.7	89.8
	7	3	5.1	5.1	94.9
	8	3	5.1	5.1	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

Gráfica 5



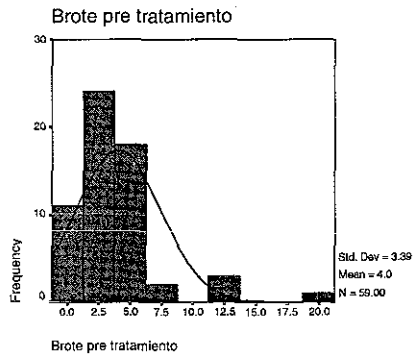
TESIS DE
FALLA DE ORIGEN

Tabla 6

Discapacidad postratamiento

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	6	10.2	10.2	10.2
	1	3	5.1	5.1	15.3
	2	6	10.2	10.2	25.4
	2	8	13.6	13.6	39.0
	3	1	1.7	1.7	40.7
	3	7	11.9	11.9	52.5
	4	2	3.4	3.4	55.9
	4	2	3.4	3.4	59.3
	5	1	1.7	1.7	61.0
	5	2	3.4	3.4	64.4
	6	4	6.8	6.8	71.2
	7	2	3.4	3.4	74.6
	7	4	6.8	6.8	81.4
	8	6	10.2	10.2	91.5
	8	3	5.1	5.1	96.6
	9	2	3.4	3.4	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

Gráfica 6



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 7

Brote pre tratamiento

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1	11	18.6	18.6	18.6
2	9	15.3	15.3	33.9
3	15	25.4	25.4	59.3
4	6	10.2	10.2	69.5
5	5	8.5	8.5	78.0
6	7	11.9	11.9	89.8
8	2	3.4	3.4	93.2
12	1	1.7	1.7	94.9
13	2	3.4	3.4	98.3
19	1	1.7	1.7	100.0
Total	59	100.0	100.0	

Gráfica 7

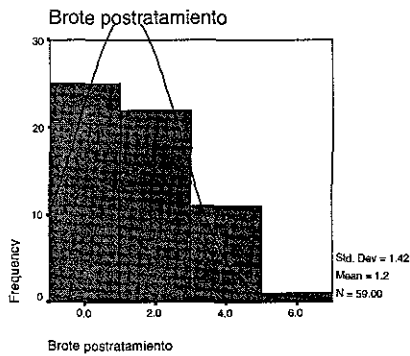


Tabla 8

Brote postratamiento

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0	25	42.4	42.4	42.4
1	16	27.1	27.1	69.5
2	6	10.2	10.2	79.7
3	7	11.9	11.9	91.5
4	4	6.8	6.8	98.3
6	1	1.7	1.7	100.0
Total	59	100.0	100.0	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

FRECUENCIAS

Statistics

		Edad en años	Evolucion del padecimiento	Discapacidad pre tratamiento	Brote pre tratamiento	Inicio de tratamiento en años	Brote postratamiento	Discapacidad postratamiento
N	Valid	59	59	59	59	59	59	59
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
Mean		36.75	7.199	3.71	4.03	1.924	1.20	3.93
Medián		36.00	6.000	3.00	3.00	1.700	1.00	3.00
Std. Deviation		9.02	4.903	2.06	3.39	1.177	1.42	2.73
Minimum		19	1.0	0	1	.5	0	0
Maximum		59	21.0	8	19	7.0	6	9

ANEXOS

TABLA 1

En estos estadios tempranos de la progresión del padecimiento, el nivel de discapacidad física tiene un impacto mínimo sobre la vida cotidiana del paciente, ya sea en casa o en el trabajo.

0.0 El examen neurológico del sujeto es normal (grado=0 en Sistemas Funcionales ; grado cerebral 1 aceptable)

1.0 En el sujeto no existe discapacidad, con signos mínimos en SFs (p. ej., grado 1 excluyendo grado cerebral 1)

1.5 En el sujeto no se registran signos mínimos de discapacidad en más de uno de los SFs (más de un signo grado 1, excluyéndose el grado 1 cerebral).

2.0 Sujeto con discapacidad mínima en uno de los SFs (un SF grado 2, otros 0 o 1).

2.5 Sujeto con discapacidad mínima en dos SFs (dos SFs de grado 2, otros de 0 o 1).

3.0 Sujeto con discapacidad moderada en un SF (un SF de grado 3, otros de 0 o 1) o bien, una discapacidad leve en tres o cuatro SFs (tres o cuatro SFs de grado 2 y otros de 0 o 1) aunque completamente ambulatorio.

3.5 Sujeto completamente ambulatorio, aunque con discapacidad moderada en un SF (uno de grado 3) y uno o dos SFs grado 2, o dos SFs de grado 3, o bien cinco SFs de grado 2 (otros 0 o 1).

La siguiente progresión de un punto puede significar una diferencia fundamental en la vida del paciente

4.0 Sujeto completamente ambulatorio sin ayuda y autosuficiente. El sujeto se mantiene despierto y activo unas 12 horas al día, a pesar de cursar con alguna discapacidad relativamente severa, consistente en un SF de grado 4 (otros de 0 o 1) o por una combinación de grados menores que exceden los límites de los niveles previamente clasificados aquí. El sujeto es capaz de caminar sin ayuda o descanso por unos 500 metros.

4.5 El sujeto permanece despierto y con capacidad para trabajar a lo largo de la jornada, aunque puede tener algunas limitantes para actividad plena o requerir asistencia mínima. El sujeto está caracterizado por discapacidad relativamente severa, la cual usualmente consiste en un SF de grado 4 (otros de 0 o 1) o por una combinación de grados menores que excede los límites de los niveles previamente clasificados aquí. El sujeto es capaz de caminar sin ayuda o descanso por unos 300 metros.

5.0 El sujeto se encuentra ambulatorio y puede caminar sin ayuda o descanso por unos 200 metros. Existe discapacidad suficientemente severa para impedir realizar las actividades cotidianas por completo (p. ej., trabajar una jornada completa sin asistencia especializada). Los equivalentes usuales de SFs son de un SF de grado 5 por sí solo y otros de 0 o 1; o bien, una combinación de los grados menores que exceda los límites observados aquí para el nivel 4)

5.5 El sujeto se encuentra ambulatorio y puede caminar sin ayuda o descanso por unos 100 metros. Existe discapacidad suficientemente severa para impedir el llevar a cabo las actividades cotidianas completas. Los equivalentes usuales de SFs son de un SF de grado 5 por sí solo y otros de 0 o 1; o bien, una combinación de los grados menores que exceda los límites observados aquí para el nivel 4.0)

La siguiente progresión de un punto puede representar el final de la independencia del paciente y el inicio de su dependencia de cuidadores

6.0 El sujeto requiere asistencia unilateral constante o intermitente (bastón o muleta) para caminar unos 100 metros con o sin descanso. Los equivalentes usuales de SFs residen en la combinación de más de 2 SFs de grado 3 o mayores.

6.5 El sujeto requiere asistencia bilateral constante (muletas o equivalente) para poder caminar unos 20 metros sin descanso. Los equivalentes usuales de SFs son las combinaciones con más de dos SFs de grado 3 o mayores.

7.0 El sujeto es incapaz de caminar más allá de 5 metros, incluso con ayuda, y se le encuentra restringido esencialmente a la silla de ruedas, con la cual puede moverse por sí solo. Se mantiene despierto y relativamente activo unas 12 horas al día. Los equivalentes usuales de SFs residen en la combinación de más de un SF de grado 4 o mayores y, muy excepcionalmente, con un grado piramidal de 5 por sí solo.

7.5 El sujeto es incapaz de dar unos cuantos pasos y por lo tanto se le encuentra restringido a la silla de ruedas, en la cual puede requerir ayuda para trasladarse. Aunque se puede impulsar por sí mismo, requiere ayuda para poder moverse todo el día, por lo cual podría requerir silla de ruedas con motor. Los equivalentes usuales de SFs residen en la combinación de SFs de grado 4 o mayores.

Esta progresión de un punto puede representar el final de la capacidad de movimiento y el inicio de una dependencia completa de los cuidadores.

8.0 El sujeto se encuentra esencialmente restringido a la cama o silla de ruedas (lo cual puede requerir asistencia en los traslados), pero puede mantenerse fuera de la cama la mayor parte del día, reteniendo la capacidad para realizar funciones de autocuidado, ya que por lo general puede mover eficientemente los brazos. Los equivalentes usuales de SFs residen en las combinaciones de -generalmente- SFs de grado 4 o mayores.

8.5 El sujeto se encuentra restringido al lecho por la mayor parte del día, aunque aún puede usar con relativa eficiencia los brazos y realizar algunas tareas de autocuidado. Los equivalentes usuales de SFs son las combinaciones de SFs de grado 4 o mayores.

9.0 El sujeto se encuentra en condiciones que le limitan al lecho, desde donde se puede comunicar y alimentarse. Los equivalentes usuales de SFs residen en las combinaciones de SFs de grado 4 o mayores.

9.5 El sujeto se encuentra completamente postrado en cama y es incapaz de comunicarse o alimentarse/deglutir eficazmente. Los equivalentes usuales de SFs son las combinaciones de SFs de grado 4 o mayores en la mayoría de los casos.

10.0 Muerte debida a Esclerosis Múltiple.

Tabla 2

SISTEMAS FUNCIONALES CALIFICADOS POR LA ESCALA EDSS

- Funciones piramidales Paresia : parálisis
- Funciones cerebelares Ataxia
- Funciones de tallo cerebral Nistagmus, disartria, incapacidad para deglutir o hablar
- Funciones sensoriales Vibración, toques, dolor, propiocepción, pérdida de sensación
- Funciones de intestino y vejiga Urgencia, retención, incontinencia
- Funciones visuales Escotoma, actividad visual
- Funciones cerebrales Alteración del afecto, disminución de la actividad mental, demencia o síndrome cerebral crónico
- Otros Cualquier otro hallazgo atribuible a EM