

11233



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr. Antonio Fraga Mouret"

TESIS DE POSTGRADO

TEMA:

EFICACIA DE CICLOFOSFAMIDA EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE VARIEDAD
PROGRESIVA RECURRENTE

INVESTIGADORES:

TITULAR: Dr. Isidro Contreras Martínez
Medico Residente de Neurología

ASESOR: Dra. Leticia Hernández Juárez
Medico Adscrito al servicio de Neurología
Modulo de Esclerosis Múltiple



IMSS

341682

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

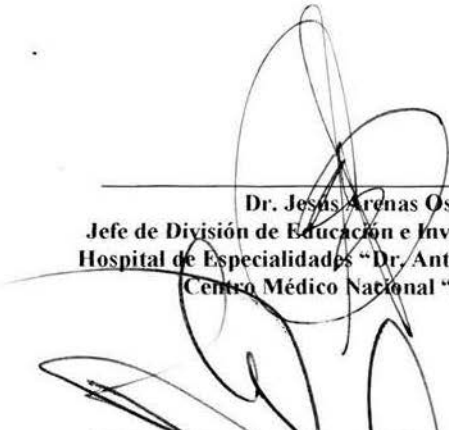
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**







Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dr. Noé Saúl Barroso Rodríguez
Profesor Titular del Curso de Neurología
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dra. Leticia Hernández Juárez
Médico Adscrito al Servicio de Neurología
Modulo de Esclerosis Múltiple
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dr. Isidro Contreras Martínez
Médico Residente de Neurología
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dedicatoria:

*A mis padres que con gran esfuerzo lucharon por darme el camino de mi futuro...,
A mis maestros que me apoyaron en todo momento y me dieron el conocimiento necesario...,
A mis pacientes que son la mejor enseñanza y motivo de seguir adelante...,
A mi esposa por estar conmigo y su apoyo constante.,
Y mi hija Ximena que es mi razón de ser y por la que siempre luchare y me superare cada día más.*

GRACIAS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Isidro Contreras
Martinez

FECHA: 07/03/09

FIRMA: 

INDICE

| | PAGINAS |
|---------------------------|---------|
| RESUMEN | 1 |
| SUMMARY | 2 |
| ANTECEDENTES..... | 3 |
| MARCO TEORICO | 4 |
| OBJETIVO..... | 7 |
| HIPOTESIS..... | 7 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 8 |
| VARIABLES | 9 |
| ANALISIS ESTADISTICO..... | 13 |
| RESULTADOS | 14 |
| DISCUSION | 16 |
| CONCLUSIONES | 17 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 18 |
| ANEXOS | 20 |

RESUMEN

EFICACIA DE LA CICLOFOSFAMIDA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE VARIEDAD PROGRESIVA RECURRENTE

OBJETIVO:

Determinar el grado de beneficio, la mejoría clínica, complicaciones, la progresión de la enfermedad y por tanto la discapacidad del paciente con Esclerosis Múltiple Progresiva-Recurrente con el uso de ciclofosfamida.

MATERIAL Y METODOS:

Estudio causi-experimental, longitudinal, prospectivo. Fueron incluidos 12 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple variedad progresiva recurrente adscritos al módulo de esclerosis múltiple del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza" evaluados del 1ero. de Mayo del 2004 al 30 noviembre del 2004. Realizándose determinaciones mediante la escala funcional de Kurtzke y escala de discapacidad (EDSS) y seguimiento de los pacientes cada mes, evaluando complicaciones y mejoría clínica.

RESULTADOS:

Se estudio un grupo de 12 pacientes portadores de Esclerosis Múltiple, 7 hombres (58%) y 5 mujeres (42%) con un promedio de edad de 33.8 para hombres y 30.16 para mujeres. En la escala de discapacidad de Kurtzke se observa una mejoría importante en la función cerebelosa 2 pacientes (16%), sensitivo 4 pacientes (33%) y visual 1 paciente (8%), sin progresión de parámetro piramidal y esfínteres. La escala de discapacidad EDSS muestra mejoría de 4 pacientes 33% y el 67% de los pacientes no muestra progresión funcional. 1 paciente (8%) presento un brote y las principales complicaciones que se presentaron al termino del estudio fueron caída de cabello en 3 pacientes (25%), 1 paciente con amenorrea (8%), 1 paciente con linfopenia (8%) y 7 pacientes no presentaron complicaciones (60%).

CONCLUSIONES

El tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida es seguro y efectivo para mejorar la discapacidad y progresión de la Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente, generándose una mejoría de aproximadamente de 6 meses (24 semanas), las complicaciones son mínimas y reversibles.

Palabras Clave: Ciclofosfamida, esclerosis múltiple, escala de Kurtzke, escala de discapacidad (EDSS)

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF THE CICLOFOSFAMIDA IN MULTIPLE SCLEROSIS RECURRENT PROGRESSIVE VARIETY

OBJECTIVE:

To determine the degree of benefit, the clinical improvement, complications, the progression of the disease and therefore the inhability of the patient with Recurrent Progressive Multiple Sclerosis with the ciclofosfamida .

MATERIAL AND METODOS

Causi-experimental, longitudinal, prospective study

Was including 12 patients with diagnosis of multiple sclerosis recurrent progressive variety assigned to modulate of multiple sclerosis of the Service of Neurology of the Hospital of Specialty" Dr Antonio Fraga Mouret "of the National Medical Center", of May of the 2004 to 30 November of the 2004. Being made determinations by means of the functional scale of Kurtzke and scale of inhability (EDSS) and pursuit of the patients Every month, evaluating complications and clinical improvement.

RESULTS:

Study a group of 12 carrying patients of Multiple Sclerosis, 7 men (58%) and 5 women (42%) with an average of age of 33.8 for men and 30.16 for women. In the scale of inhability of Kurtzke an important improvement in the cerebellums function is observed 2 patients (16%), sensitive 4 patients (33%) and line of vision 1 patient (8%), without progression of pyramidal parameter and sphincter. The scale of inhability EDSS shows improvement of 4 patients 33% and 67% of the patients do not show to patient progression functional.1 (8%) present display a bud and the main complications that appeared to finish of the study were fallen of hair in 3 patients (25%), 1 patient with amenorrhea (8%), 1 patient with lynfopenia (8%) and 7 patients did not present display complications (60%).

CONCLUSIONS

The treatment with pulses of Ciclofosfamida is safe and effective to improve the inhability and progression of the Recurrent Progressive Multiple Sclerosis, being generated an improvement of approximately of 6 months (24 weeks), the complications are minimum and reversible.

Key words: Ciclofosfamida, multiple sclerosis, scale of Kurtzke, scale of inhability (EDSS)

ANTECEDENTES GENERALES

El primer caso reportado de esclerosis múltiple fue hace más de 150 años por el francés Charles Prosper Ollivier quien usaba sanguijuelas para hacerlos sangrar pensando de esa manera poder extraer la enfermedad. (1,2)

La primera descripción patológica de la EM fue realizada por Jean Cruveilhier (Paris, 1835) quien reportó áreas de cicatrices (esclerosis) en la médula espinal. Robert Carswell (Londres, 1838) describió en dibujos detallados áreas de reblandecimiento y esclerosis en la médula espinal y tallo cerebral. Jean-M. Charcot (Paris 1868) por primera vez reconoció el compromiso de las vías de la sustancia blanca y las manifestaciones clínicas de esta entidad y acuña el nombre "esclerose en plaques". (1,2)

Charcot hizo varios intentos terapéuticos incluyendo reposo absoluto en cama, choques eléctricos, nitrato de plata, sales de oro, estriquina "todos sin efectos positivos". En ese entonces la supervivencia del paciente se estimaba en cinco años a partir de los primeros síntomas. (1)

A principios del siglo XX se atribuye a venenos e intoxicaciones, e incluso la infección sífilítica como causa en los años 20; como enfermedad circulatoria en los 30 cuando algunos estudios patológicos muestran cierta distribución perivascular de las lesiones desmielinizantes (por lo tanto se intentan anticoagulantes y vasodilatadores):

La teoría alérgica o histaminica se propone en los 40 y el uso por primera vez cuando se intenta dado el componente de células inflamatorias en las lesiones el uso de cortisona oral. En los años 50, el mecanismo inflamatorio predomina como explicación de la enfermedad. Más tarde desarrollando el concepto de auto-inmunidad. Así también la mitad del siglo XX, Charles Posser, propone dada la frecuencia de la enfermedad en países nórdicos, a través de las migraciones vikingas, la diseminación de la enfermedad sugiriendo con esto los factores genéticos y ambientales de la misma. (1,2)

Los últimos 30 años han encontrado respuestas a las hipótesis propuestas de información genética, distribución geográfica, y los descubrimientos sobre los sistemas inmunológicos dan las bases para tratamiento de la inmunoterapia: inmunosupresores e inmunomoduladores actuales y a futuro: proporcionando por primera vez la modificación del curso natural de los diversos tipos clínicos de la enfermedad. Se han encontrado también una amplia gama de tratamientos sintomáticos, lo que mejora la calidad de vida de la persona con EM. (3,4,5)

El diagnóstico de la EM continúa siendo difícil, incorporando tradicionalmente los aspectos clínicos a los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), electrofisiológicos y de Resonancia Magnética (RM), ya que esta última es la que ha venido a impactar más contundentemente no solo al diagnóstico sino también las decisiones del tratamiento. (6,7)

La Esclerosis Múltiple aparece en el panorama bibliográfico mexicano en 1946 cuando el Dr. Ramos, del Hospital Central Militar reporta los primeros casos, en los años 70, con un estudio epidemiológico de Olivares y Alter. (8)

En la década de los 90 con el uso de los interferones, lo que ha dado a origen a diversas agrupaciones, para tener la mejor información para el médico general y los pacientes.

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La EM es una enfermedad inflamatoria autoinmune desmielinizante cuya teoría causal es multifactorial en la que se produce daño tisular por una respuesta inmunológica aunque no se ha definido plenamente los factores que participan en la enfermedad se sabe por ejemplo : una respuesta inmune por células T en un individuo genéticamente susceptible por etiología viral. (3,9)

Los estudios de migración han demostrado que aquellos factores que determinan la susceptibilidad a la enfermedad se adquieren antes de los 15 años adquiriendo el riesgo prevalente de su nuevo lugar de residencia. (9)

La herencia también confiere una predisposición genética y después de la exposición a un agente causal, aunado a los factores ambientales como son: el clima frío, la humedad, la precipitación pluvial de la época invernal, la industrialización, consumo de alimentos lácteos como factores relacionados a la enfermedad. (7,9)

En cuanto al aspecto genético 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 el norte de Europa y Australia y menos frecuente HLA-A3 y HLA-B7 en poblaciones arábigas y mediterráneas el HLA-DR4, también se ha encontrado una fuerte asociación con genes polimorfos de inmunoglobulinas presentes en el cromosoma 14. (7)

En México el INNN, encontró asociación con el HLA-DRW6. El inicio de la enfermedad es aproximadamente a los 30 años sin embargo hay una distribución bimodal con un pico máximo entre 21-25 años y el otro es de los 41-45 años de edad, predominando en el sexo femenino/masculino en una proporción de 1.5-1.0. (8)

Fisiopatología

Inicia con afección de la barrera hemato-encefálica, que consiste en infiltración perivascular y parenquimatosa por células mononucleares, tanto las derivadas por el timo como por macrófagos y destrucción de la mielina que es mediada por células B, acompañándose de lesión axonal. (9)

Los linfocitos cooperadores tipo 1 (Th1) son potentes inductores de la inflamación mientras que los tipo 2 (Th2) regulan y suprimen la inflamación. Las citoquinas proinflamatorias (Th1), por ejemplo las interleucinas IL2, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN γ) facilitan la migración de células inflamatorias al sistema nervioso central y exacerban la inflamación que destruye la mielina. Las citoquinas Th1 administradas directamente o liberadas después de la terapia de modulación son asociadas con exacerbación de la esclerosis múltiple. Por otra parte las las Th2 así como IL4 e IL10 tienen propiedades antiinflamatorias y reducen la respuesta de Th1. (6,7,8,9)

La acción de los oligodendrocitos en la cascada de la patogénesis ya que se ha encontrado asociado tanto en lesiones agudas como crónicas existen estudios que apoyan hasta un 10% en los periodos agudos de la enfermedad. La resolución espontánea de la inflamación para la rápida remisión sintomática vista en algunos pacientes

La remielinización ocurre en lesiones tempranas pero generalmente es relativamente insuficiente en periodos tardíos o de gran afección. (10)

La mielina muchas veces es destruida y eventualmente remplazada por cicatriz glial. La destrucción de la mielina libera una cantidad de sus componentes estructurales, como colesterol, ácidos grasos, proteína básica de la mielina, glicoproteínas asociadas a mielina, proteolipidos, fosfolipidos, cerebrosidos, esfingomielina y gangliosidos. Esas sustancias penetran al torrente sanguíneo, vía barrera hemato-encefálica (BHE), la cual deteriorada, provocando una respuesta inmune de linfocitos sistémicos y crear un círculo vicioso, que resulta en la perpetuación de esta condición, siendo esta una explicación de los periodos progresivos de la enfermedad. (10,11)

Existen otros de los llamados factores facilitadores de la enfermedad como son los eventos traumáticos y quirúrgicos, lesiones eléctricas, consumo o contacto con solventes orgánicos y accidentes vasculares que condicionan ruptura de la BHE, permitiendo el paso de linfocitos inmunoactivos y otros mediadores que penetrando al parénquima afectan a la mielina. La ruptura de BHE, no es suficiente para desencadenar la enfermedad se requiere tener una respuesta autoinmune incrementada, existen trabajos que postulan la predisposición de razas, condiciones ambientales, factor genético, ya previamente referidos. (8,9,10,11)

Por otra parte se sabe que la respuesta autoinmune puede ser propia del paciente o por haberse estado en contacto con una infección viral persistente.

Las células inflamatorias se localizan perivascular pero pueden infiltrar difusamente al parénquima. La composición del infiltrado inflamatorio varía dependiendo del estadio de la enfermedad, en general está compuesto de linfocitos y macrófagos predominando los últimos en las lesiones activas, siendo por tanto los productos de la degradación de la mielina el método más fidedigno para demostrar lesiones activas de orden desmielinizante. (11)

Se piensa que precisamente en los periodos de síntomas tempranos sea la desmielinización axonal lo que conduce un bloqueo o disminución de las velocidades de neuroconducción, la regresión de los síntomas se ha atribuido a la resolución del proceso inflamatorio y a la remielinización parcial, sin embargo las citoquinas pueden interferir con la función axonal y la recuperación depende de la redistribución de los canales de sodio a través de los segmentos axonales desmielinizados.

La historia natural de la EM, ha venido a suscitar un nuevo y gran interés a partir de la aparición de medicamentos que afirman modificarla, sin embargo es altamente impredecible el comportamiento de la enfermedad y por lo tanto controversial en muchos aspectos, tanto por causas inherentes a la enfermedad en sí, como son las diferentes variedades y tipos de las enfermedades desmielinizantes, la presencia de manifestaciones clínicas, diferentes formas de evolución, localización de las lesiones, identificación de un factor etiológico, y sus diferentes respuestas al tratamiento instituido lo que dificulta la forma de su evolución. (2,12)

Como ya se ha mencionado, una vez establecido la EM, es extremadamente variable en términos de frecuencia y gravedad de los ataques, grado de recuperación desarrollo de incapacidad progresiva y frecuencia con la que aparecen nuevas lesiones en imagen, que ha ocasionado múltiples intentos por clasificarla siendo actualmente la propuesta por Lublin y colaboradores en 4 formas: (13)

Esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR). Forma clásica, caracterizada por exacerbaciones claramente definidas, seguidas de recuperación parcial o total de la función neurológica previa y no hay progresión entre las exacerbaciones.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Fase de deterioro progresivo que sigue a la remitente recurrente.

Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP). Caracterizada por empeoramiento continuo desde el inicio de los síntomas, no hay exacerbación ni remisiones francas, aunque ocasionalmente pueden ocurrir mejorías mínimas en mesetas.

Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR). Caracterizada por empeoramiento continuo desde el inicio de la enfermedad, pero asociada a exacerbaciones superpuestas, claramente definidas aunque ocasionales.

Para estas se han determinado diferentes esquemas terapéuticos para este grupo de pacientes incluso contando con guías terapéuticas para el uso y manejo del interferón demostrando efectos alentadores en la variedad Remitente-Recurrente y en la secundaria-progresiva con el uso de interferón como tratamiento actual, en la que también existen reportes de efectividad con inmunosupresores como modificadores de la enfermedad: Ciclofosfamida, Azatioprina, Mitoxantrone, Plasmaféresis y nuevas opciones, vacunas, anticuerpos monoclonales, factor de transferencia etc. de las cuales aún no está bien demostrada su eficacia. (14,15,16)

En los 80 y 90 se realizaron varios trabajos que refieren como modificador de la enfermedad a la azatioprina y ciclofosfamida, siendo este último, el más utilizado, el fundamento para su uso en los siguientes estudios a describir es el incremento de IL-10 Y IL-4, así como la reducción de IFN gamma. (17,18)

CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es un miembro del grupo de alquilantes citotóxicos de agentes quimio-terapéuticos utilizado en forma importante en el manejo de los trastornos auto-inmunes, por su diversidad de acciones, puede inducir la supresión inmunológica produciendo mielosupresión y linfopenia disminuyendo la producción de IFN gamma e incrementando los niveles de IL-4 y IL-10, los estudios a largo plazo han demostrado el eventual decremento de IFN gamma y la desviación favorable hacia las células T cooperadoras.

Su mecanismo de acción consiste en la alquilación y ligadura cruzada de las macromoléculas incluidas RNA, DNA y proteínas, resultando en disfunción del DNA y muerte celular, debido a sus considerables efectos secundarios y por falta de evidencia significativa su uso se ha enfocado en casos de tipo severo, esclerosis múltiple secundaria progresiva y en otras enfermedades inmunológicas como lupus eritematoso sistémico reportándose una mejoría importante al acortar la duración de la fase progresiva, mediante una dosis de inducción de 700 a 1200 mg por m². (17,18,19)

La severidad de la enfermedad puede requerir reforzamientos mensuales como terapia de mantenimiento existen varios estudios realizados a 2 años de seguimiento.

Existen varios patrones terapéuticos incluso de los llamados tratamientos combinados ya sea con Metilprednisolona (MPD), y con IFN B1a/ IFN B1b e incluso existen propuestos niveles tope en la respuesta leucocitaria. (20,21)

Contraindicaciones: En pacientes caquéticos. En personas con sensibilidad al fármaco se encuentra documentada hipersensibilidad y profunda mielosupresión; infecciones activas, cabello delgado, alopecia, severa leucopenia, anomalías en la función hepática, incrementa el riesgo de cistitis hemorrágica o cáncer u otras malignidades secundarias, causa infertilidad y en el primer trimestre del embarazo tiene una contraindicación absoluta por afectar la organogénesis. (18,19)

Existen actualmente pocos estudios con ciclos cortos de ciclofosfamida, que apoyen la modificación de la progresión en la esclerosis múltiple, sin embargo el seguimiento a largo plazo refiere que hay una modificación importante de la escala de discapacidad funcional y mejoría de las exacerbaciones. Así como una adecuada tolerancia con el uso de dosis altas del medicamento. (22,23)

Estudios más recientes han demostrado que la terapia en pulsos de ciclofosfamida, tiene una efectividad buena a largo plazo en pacientes con escala de discapacidad mayor de cuatro y pacientes jóvenes de 30-40 años. (24)

OBJETIVO

Determinar la eficacia del uso ciclofosfamida en pacientes con Esclerosis Múltiple Progresiva- Recurrente.

HIPÓTESIS

El tratamiento en pulsos de ciclofosfamida en pacientes con Esclerosis Múltiple progresiva - recurrente modifica el curso de la progresión de la enfermedad manteniendo estable y/o disminuyendo la progresión y por tanto la discapacidad del paciente.

MATERIAL Y METODOS

Estudio: causi-experimental, longitudinal, prospectivo

Lugar: Servicio de Neurología del HE del CMR del I.M.S.S.

Población de estudio: Pacientes admitidos en el servicio de Neurología del HE del CMR del I.M.S.S.

VARIABLES A ESTUDIAR:

1. Esclerosis múltiple progresiva recurrente.
2. Escala de discapacidad EDSS, escala de funcionalidad.
3. Progresión de la enfermedad.
4. Ciclofosfamida
5. Edad y sexo

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

Paciente derecho-habiente del IMSS portador de Esclerosis múltiple variedad recurrente-progresiva, conservando la función de esfínteres.
Paciente derechohabiente del IMSS con edad comprendida de los 15-55 años
Paciente derechohabiente del IMSS masculino o femenino

Criterios de no-inclusión:

Pacientes portadores de esclerosis múltiple de otra variedad clínica que no sea progresiva recurrente.
Paciente previamente tratado con inmunosupresores vía oral con buena Respuesta.

Criterios de eliminación:

Paciente con diagnóstico de Esclerosis Múltiple no corroborado por Clínica e imagen.
Negativa del paciente a participar
Paciente con efectos colaterales a la ciclofosfamida, que no reviertan a Suspensión temporal del fármaco (30-45 días).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se hizo un estudio piloto con los 123 pacientes admitidos con diagnóstico de esclerosis múltiple, con una prevalencia de variedad progresiva-recurrente de 12%, considerándose un 95% de nivel de confianza y un poder de 80% y ajustando el tamaño de muestra calculado a nuestra población esperada tenemos un tamaño ajustado de 12 pacientes

Para el calculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa Epi-info versión 6.4 y la formula:

$$S = \frac{Z \times Z (P \times (1-P))}{D \times D}$$

Donde:

S= Tamaño de la muestra

Z= Percentil de distribución estándar normal determinado por el nivel de confianza, igual a 1.96 para 95% de confianza.

D= La mitad de la amplitud del intervalo de confianza calculado.

Sin embargo, cuando la población es finita se ajusta al tamaño de muestra calculado con la siguiente formula:

$$N = \frac{S}{(1 + S/\text{población finita})}$$

Donde:

N= Tamaño de la muestra ajustado

Población finita= 10/15 pacientes.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente

Es una enfermedad caracterizada por una desmielinización crónica del sistema nervioso central asociado con cambios inflamatorios, que ocasiona empeoramiento continuo desde el inicio de la enfermedad, pero asociada a exacerbaciones superpuestas claramente definidas.

PERIODO DE PROGRESION

Es el aumento de la severidad de signos y síntomas durante un periodo de tiempo igual o mayor a 6 meses o bien un aumento en la escala de discapacidad mayor de 1 punto. Descartado proceso infeccioso crónico.

Variable dependiente, cualitativa nominal, si o no.

ESCALA FUNCIONAL DE KURTZKE

Escala que mide el deterioro orgánico y funcional de paciente, para determinar la discapacidad del paciente

PIRAMIDAL

1. Normal
2. Signos anormales sin incapacidad
3. Incapacidad mínima
4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave
5. Paraparesia o hemiparesia grave, monoplejía o cuadriparesia moderada

6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa
7. Cuadriplejía

CEREBELO

1. Normal
2. Signos anormales sin incapacidad
3. Ligera ataxia
4. Moderada ataxia de los miembros del tronco
5. Ataxia intensa de todas las extremidades
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

TRONCO DEL ENCÉFALO

1. Normal
2. Solamente signos
3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad
4. Nistagmus intenso, parálisis extra-ocular intensa o moderada incapacidad por otros pares
5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad
6. Incapacidad para tragar o hablar

SENSIBILIDAD

1. Normal
2. Alteración de la sensibilidad de vibración o grafiestesia en una o dos extremidades
3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posición y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria en tres o cuatro miembros.
4. Disminución moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 o 4 miembros
5. Disminución intensa o bien grave alteración propioceptiva en más de dos miembros
6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida posicional en más de dos miembros
7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

VEJIGA

1. Función normal
2. Ligero titubeo, urgencia o retención
3. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente
4. Incontinencia < semanal
5. Incontinencia > semanal
6. Incontinencia diaria
7. Catéter vesical.

INTESTINO

1. Función normal
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia
3. Estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia
4. Ningún control intestinal
5. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

VISION

1. Normal
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30
3. El ojo que esta peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59
4. El ojo peor (por escotoma o alteración del campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99
5. Entre 20/100 y 20/200, igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 inferior
6. En el ojo peor con agudeza inferior a 20/200, o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.

FUNCIONES MENTALES

1. Normal
2. Alteración del estado de ánimo únicamente
3. Ligera alteración cognitiva
4. Moderada alteración cognitiva
5. Marcada alteración cognitiva
6. Demencia

Variable dependiente cuantitativa, 1 al 6

ESCALA DE DISCAPACIDAD (EDSS)

Escala que mide la discapacidad del paciente así como valoración de progresión de la enfermedad.

0= Examen neurológico normal

1.0= Ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la escala funcional (EF)

1.5= Ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la EF

2= Incapacidad mínima en 1 apartados de la EF:

2.5= Incapacidad mínima en 2 apartados de la EF.

3.0= Incapacidad moderada en 1 apartado de la EF, el paciente deambula sin dificultad

3.5= Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una EF o bien tiene 1 o 2 EF que puntualizan un grado 2 o dos EF que puntualicen un grado 3 ó bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto están entre 0 y 1

4.0= Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 hrs. por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una EF, capaz de caminar sin ayuda o descansa unos 500 metros.

- 4.5= Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otra gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda, es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros
- 5.0= Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros, su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria.
- 5.5= Camina si ayuda o descanso por un espacio de unos 100 metros, la incapacidad es los suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria.
- 6.0= Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a a 100metros sin o con descanso
- 6.5= Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso
- 7.0= Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de esta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día.
- 7.5= Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas, puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo monitorizado
- 8.0= Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria, generalmente usa con eficacia los brazos.
- 8.5= Básicamente confinado en la cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias en cama
- 9.0= Paciente inválido puede comunicarse y comer
- 9.5= Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar
- 10= Muerte por esclerosis múltiple

Variable dependiente, cuantitativa nominal 1 al 10

CICLOFOSFAMIDA

Agente quimioterapéutico, del grupo de alquilantes citotóxicos, produciendo alquilación y ligadura cruzada de macromoléculas RNA, DNA y proteínas, disminuye la producción de Interferón gamma y incrementando los niveles de IL4 y IL 10

EDAD

Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento. Se obtendrá del expediente clínico de acuerdo a su fecha de nacimiento.

Variable independiente, cualitativa nominal, si o no.

SEXO

Constitución orgánica que distingue al hombre la mujer. Se obtendrá del expediente clínico, de acuerdo a su fecha de nacimiento.

Variable independiente, cualitativa nominal, hombre o mujer

EFECTOS COLATERALES

Cualquier sintoma o signo percibidos por el paciente atribuible al tratamiento con ciclofosfamida

Se evaluara el tipo de efecto colateral, su frecuencia y tiempo de presentación

Variable independiente cualitativa nominal: presente o ausente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo a 1 año en donde realizamos un análisis a los 6 meses, para la presentación de este trabajo y la terminación del mismo al año. Una vez que se ingresa el paciente a neurología se registra en un formato especialmente elaborado para el estudio (anexo 1) se vigila prospectivamente hasta su egreso, usando una dosis 1000 mg. por m² SCT. Diariamente durante su ingreso mensual se interroga y/o explora mediante escalas de discapacidad funcional, para evitar el sesgo de sospecha diagnóstica, dado que el investigador asociado tiene conocimiento de los factores de discapacidad y progresión los pacientes son revisados mensualmente por médico asesor y médico residente del proyecto, previo a la aplicación del siguiente pulso valorando además la ausencia de procesos infeccioso, leucopenia y alteración del perfil enzimático, todo lo anterior tratando de evitar efectos adversos y el sesgo de la evolución.

Cuando se sospecha deterioro funcional súbito en algún paciente se realizan estudios específicos de laboratorio y/o gabinete para confirmarlo, descartando proceso infeccioso, en caso de brote se utiliza como tratamiento de rescate pulsos de metilprednisolona a razón de 500 mg. Cada 8 hrs. a dosis total de 4.5 grs.

La información clínica, se colecta diariamente durante su hospitalización y en prospectiva previa a pulso, en una base de datos, para posterior análisis de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis exploratorio de datos

Prueba de distribución no paramétrica.

Análisis porcentual.

Prueba exacta de Fisher

$$P = \frac{n(ad - bc)^2}{(a+c)(b+d)(a+b)(c+d)}$$

RESULTADOS

DESCRIPCION GENERAL

Fueron incluidos 12 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple progresiva recurrente adscritos al módulo de Esclerosis Múltiple del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional "La Raza" que fueron evaluados durante un periodo de tiempo de 6 meses del 1ero de abril del 2004 al 30 de noviembre del 2004.

Todos los pacientes fueron sometidos a aplicación intravenosa de ciclofosfamida, previa realización de consentimiento informado, a dosis de 900 mg a 1100 mg/m² SCT. En cada paciente se registro su edad, sexo, escala de discapacidad de Kurtzke y EDSS, al principio y final del estudio, factores de riesgo asociados y si habían recibido tratamientos previos.

El seguimiento posterior de los pacientes fue en forma prospectiva durante un promedio de 24 semanas. Diariamente durante su ingreso mensual se interroga y/o explora mediante escalas de discapacidad funcional, para evitar el sesgo de sospecha diagnóstica, los pacientes son revisados mensualmente por médico asesor y médico residente del proyecto, previo a la aplicación del siguiente pulso valorando además la ausencia de procesos infeccioso, leucopenia y alteración del perfil enzimático, todo lo anterior tratando de evitar efectos adversos y el sesgo de la evolución.

Cuando se sospecha deterioro funcional súbito en algún paciente se realizan estudios específicos de laboratorio y/o gabinete para confirmarlo, descartando proceso infeccioso, en caso de brote se utiliza como tratamiento de rescate pulsos de metilprednisolona a razón de 500 mg. Cada 8 hrs. a dosis total de 4.5 grs.

Completado el seguimiento se realizó una cuantificación del grupo de edad, sexo, progresión de la enfermedad, escala de discapacidad, complicaciones secundarias al principio y final del estudio.

Los resultados se evaluaron con análisis estadísticos simples por frecuencias, resultados porcentuales y prueba exacta de Fisher con un intervalo de libertad de 1.

RESULTADOS ESPECIFICOS

Se estudio un grupo de 12 pacientes portadores de Esclerosis Múltiple, 7 hombres (58%) y 5 mujeres (42%) (figura 1) con un promedio de edad de 33.8 para hombres y 30.16 para mujeres (figura 2).

Con una escala de discapacidad de Kurtzke al inicio del estudio de alteraciones cerebelosas en 6 pacientes (50%), alteraciones piramidales en 9 pacientes (73%), trastornos sensitivos en 10 pacientes (83%), en menor frecuencia trastornos de esfínteres 5 pacientes (41%), trastornos visuales en 4 pacientes (33%) y sin alteraciones de funciones mentales superiores de los 12 pacientes.. (Tabla 1).

En cuanto a su escala de discapacidad EDSS se encontró al inicio del estudio un predominio de 4 pacientes (33%) con una escala EDSS DE 5.5 (Camina sin ayuda o descanso por un espacio de unos 100 metros, la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria) y 4 pacientes (33%) con escala de 6 (Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente bastón, muleta o abrazadera para caminar en torno a 100 metros sin o con descanso). (Tabla 2).

Tras la aplicación de ciclofosfamida y el seguimiento mensual se observa que las principales complicaciones que se presentaron al termino del estudio fueron caída de cabello en 3 pacientes (25%), 1 paciente con amenorrea (8%), 1 paciente con linfopenia (8%) y 7 pacientes no presentaron complicaciones (60%). (Figura 3).

En la figura 4 se observa que solamente 1 paciente (8%) presento un brote después de 4 ciclos de ciclofosfamida que requirió uso de metilprednisolona dosis de 500 mg cada 8 hrs a completar 4.5 grs, restaurándose el tratamiento el siguiente mes sin complicaciones posteriores.

Al termino del estudio se observó que ningún paciente presentó progresión de la enfermedad, y en cuanto a su escala de discapacidad de Kurtzke se observa una mejoría importante en la función cerebelosa 2 pacientes (16%), sensitivo 4 pacientes (33%) y visual 1 paciente (8%), sin progresión de parámetro piramidal y esfínteres. Con una mejoría global de 73% de los pacientes (Tabla 3)

La escala de discapacidad EDSS muestra mejoría de 4 pacientes 33% y el 67% de los pacientes no muestra progresión funcional. Correspondiendo a 2 mujeres y 2 hombres. (Tabla 4).

Se obtiene una $p < 0.05$ que comprueba nuestra hipótesis, con significancia estadística (Tabla 5)

DISCUSION

Desde que se aprobó el uso de la ciclofosfamida como agente inmunosupresor para manejo de desordenes autoinmunes, y su difusión mundial incluyéndose nuestro país (17,18) Se enfoca el siguiente estudio en 12 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Progresiva utilizando pulsos de ciclofosfamida como tratamiento y se evaluó la respuesta a este.

La dosis promedio que se uso en nuestros pacientes fue de 1000 mg por pulso, sin diferencia a los estudios previos y sin diferencia estadística significativa en su respuesta al tratamiento. (19)

En series anteriores se han observado pocos resultados favorables que van de un 5-20% de los casos en un seguimiento promedio a 1 año (19), en nuestro estudio se observa mejoría en un promedio de 20% en un seguimiento a 6 meses. Considerándose una relación semejante a la literatura y esto esta dado por la agresividad de la enfermedad y que no se tiene un tratamiento específico y solamente se logra mejorar la progresividad de la enfermedad

La presencia de complicaciones que se mencionan en la literatura son principalmente linfopenia, trastornos menstruales en un 50%, (23) en nuestro estudio solamente se documentó 41% de complicaciones siendo principalmente secundario a la inmunosupresión, como caída de cabello, linfopenia y trastornos menstruales. Si consideramos que los inmunosupresores tiene importantes acciones sistémicas, y efectos sobre trastornos autoinmunes se tienen que esperar estas complicaciones que en ocasiones no pueden ser controlables.

Se observa que la mejoría principalmente que llegamos a observar en nuestro estudio es principalmente en cuanto a la escala de discapacidad funcional EDSS en un promedio de un 33% de los pacientes en relación al 20% de los pacientes de otros estudios (17,18,19). Con diferencia estadística significativa en la respuesta al tratamiento $p = <0,05$

La mejoría importante que se observó es en cuanto función cerebelosa (6%), sensitivo (33%) y 8% visual, corresponde estadísticamente a lo reportado en la literatura. Considerando estos resultados que efectivamente no se presenta progresión de la enfermedad y si mejoría de la misma.

Se tiene en nuestros resultados solo el 8% de los pacientes presentó un brote en comparación al 10% de lo reportado en al literatura (19). Esto secundario a procesos infecciosos, exposición a climas calidos, estados tensionales y emocionales.

CONCLUSIONES

La edad promedio de los pacientes es de 33 años, con discreto predominio de hombres siendo pacientes potencialmente productivos por lo que el manejo debe ser agresivo para su integración a la sociedad

El tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida es seguro y efectivo para mejorar la discapacidad y progresión de la Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente, generándose una mejoría de aproximadamente de 6 meses (24 semanas), las complicaciones son mínimas y reversibles.

La ciclofosfamida en dosis promedio de 100 mg/m² SCT, no presenta riesgos, y efectos secundarios mínimos que son reversibles a la suspensión del medicamento.

Se presentan mínimos brotes y se tiene adecuada respuesta con pulsos de esteroide sin alterar el uso de la ciclofosfamida

No se encontraron diferencias estadísticas en nuestro estudio en comparación a la literatura existente sin embargo concluimos que el uso de ciclofosfamida ofrece una buena respuesta y evita progresión de la discapacidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Poser CM, Paty DW, Scheinberg Let al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227
- 2.- O'Connor P, Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2002. 59: s1-s301
- 3.- Wekerle H,Hohlfeld R, Molecular Mimicry in Multiple Sclerosis, *New England Journal of Medicine*, 2003, 185-186
- 4.- Lublin FD, Treatment of Worsening in Multiple Sclerosis, Mount Sinai Medical Center, 2002, 2fc 100-104
- 5.- Wolfgang B, Kuhlmann T. etal, Remyelination in multiple sclerosis, *Journal of the Neurological Sciences*, 2003, 181-185
- 6.- Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JM, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114: 1045-1056.
- 7.- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;119:119-46.
- 8.- Nuñez L, etal, Manual de Esclerosis Multiple, 2003, 2-70
- 9.- Oksenberg JR, Hauser SL. New insights into the immunogenetics of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1997;10:181-5.
- 10.- Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, Paolillo A, Davie CM, Hale G. et al. Monoclonal antibody treatment exposis three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:296-304.
- 11.- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999;122:2279-95.
- 12.- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in multiple sclerosis lesions. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
- 13.- Lucchinetti CF, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 1996;6:259-74.
- 14.- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
- 15.- The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
- 16.- The IFNB Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing- remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-bind, placebo-controlled trial. *Neurology*1993;43:655-61.
- 17.- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-5.
- 18.- Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fisher J, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37:30-40.
- 19.- Weiner HL,Mockin G..Orov. Intermittent cyclofoshamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis. Final report of the northest cooperative Multiple Sclerosis Treatment group. *Neurology* 1993;43:910-918.

- 20.- Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-6.
- 21.- Uitdehaag BMJ, Barkhof F. Methylprednisolone for acute relapses of multiple sclerosis. Can oral replace intravenous administration? *CNS Drugs* 1998;10:233-8.
- 22.- Likosky W. Experience with cyclophosphamide in multiple sclerosis: Ther Cons. *Neurology*, 38.: july 1988.
- 23.- Carter J, et al. Immunosuppression with high-dose IV cyclophosphamide and ACTH in progressive multiple sclerosis: cumulative 6 year experience in 164 patients. *Neurology*, 38: july 1988.
- 24.- Comi G, et al. The Northeast Cooperative MS Trial on intermittent cyclophosphamide pulse therapy in chronic progressive MS. *Ann Neurol* 1995, 37: 30-40

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

SEXO

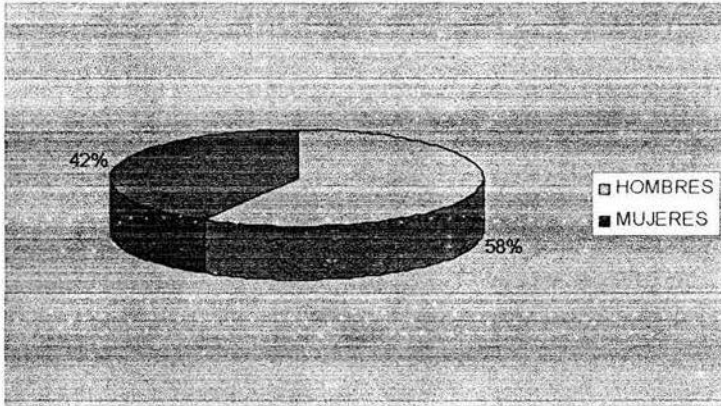


Fig. 1 Se observa que 7 pacientes son hombres (58%) y 5 son mujeres (42%)

EDAD DE LOS PACIENTES

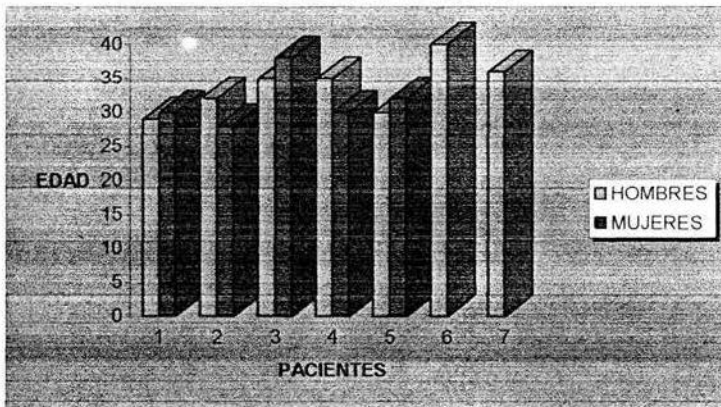


Fig. 2 La edad media de hombres es de 33 años y en mujeres 30 años, con un predominio de hombres.

ESCALA DE KURTZKE AL INICIO DEL ESTUDIO

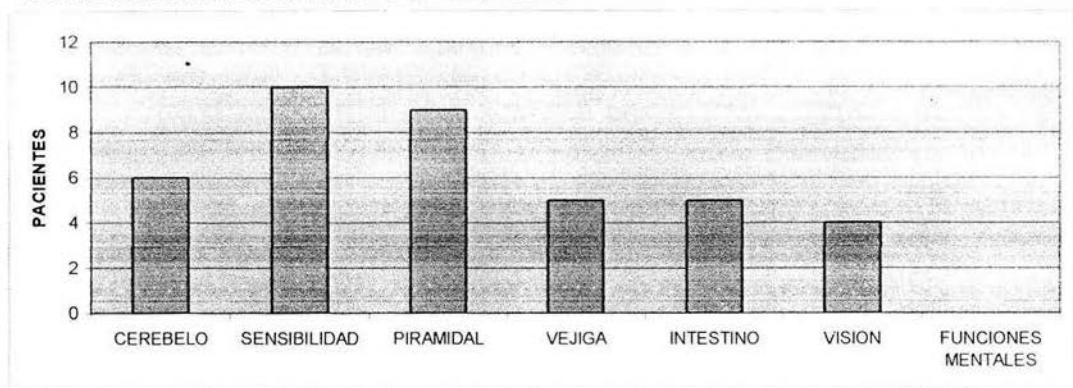


Tabla 1. Observa que la principal alteración que presentan los pacientes son trastornos sensitivos en un 83%, piramidal en 75% y 50% cerebelo.

ESCALA DE DISCAPACIDAD (EDSS) AL INICIO DEL ESTUDIO

| EDSS | PACIENTES |
|------|-----------|
| 4 | 0 |
| 4.5 | 1 |
| 5 | 0 |
| 5.5 | 4 |
| 6 | 4 |
| 6.5 | 1 |
| 7 | 2 |

Tabla 2 Observa que el 66% de los pacientes corresponden a la EDSS de 5.5 y 6.

COMPLICACIONES

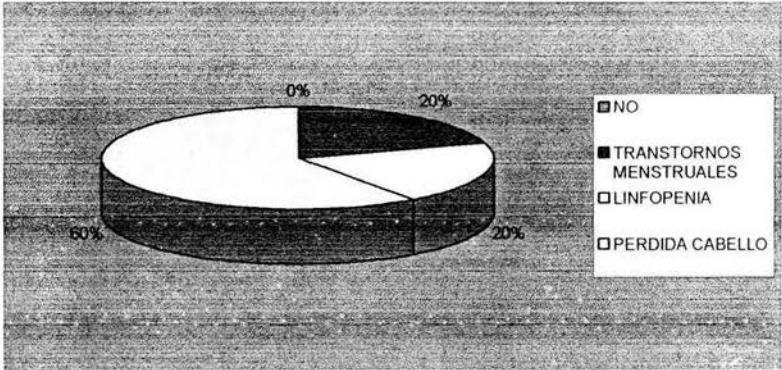


Fig. 3 Se observa que las principales complicaciones fueron en 3 pacientes caída de cabello, 1 paciente con trastorno menstrual y 7 pacientes sin complicaciones.

BROTOS

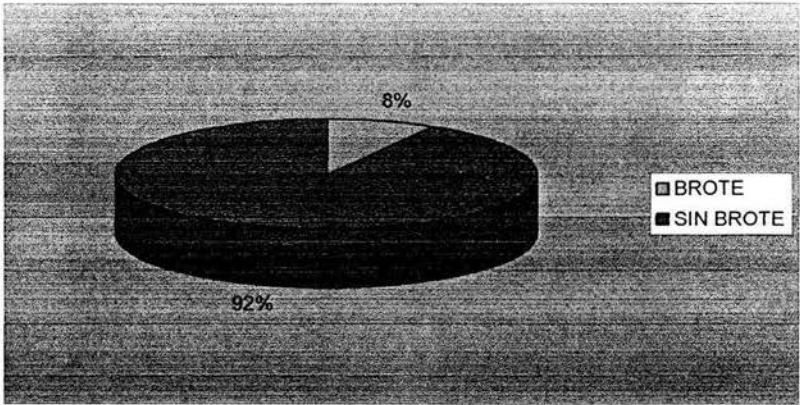


Fig. 4 Solo 1 (8%) paciente presenta un brote que requiere pulso de esteroide

ESCALA DE KURTZKE

| KURTZKE | INICIO | FINAL | MEJORIA |
|--------------|----------|---------|---------|
| CEREBELO | 6 (50%) | 4 (33%) | 2 (17%) |
| SENSIBILIDAD | 10 (83%) | 6 (50%) | 4 (33%) |
| PIRAMIDAL | 9 (73%) | 9 (73%) | 0 |
| VEJIGA | 5 (41%) | 4 (33%) | 1 (8%) |
| INTESTINO | 5 (41%) | 4 (33%) | 1 (8%) |
| VISION | 4 (33%) | 3 (25%) | 1 (8%) |

Tabla 3. El 75% de los pacientes presentó mejoría en sus funciones cerebelosas, visual y sensibilidad y el 25% no presentó progresión de la enfermedad.

ESCALA DE DISCAPACIDAD

| PACIENTES | SEXO | EVOLUCION | EDSS INICIO | EDSS FINAL |
|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| 1 | MASCULINO | 12 AÑOS | 6.5 | 6 |
| 2 | MASCULINO | 5 AÑOS | 4.5 | 4.5 |
| 3 | MASCULINO | 2 AÑOS | 6 | 6 |
| 4 | FEMENINO | 4 AÑOS | 6 | 6 |
| 5 | FEMENINO | 4 AÑOS | 7 | 6 |
| 6 | FEMENINO | 6 AÑOS | 5.5 | 5 |
| 7 | FEMENINO | 6 AÑOS | 6 | 6 |
| 8 | MASCULINO | 4 AÑOS | 5.5 | 5.5 |
| 9 | FEMENINO | 6 AÑOS | 5.5 | 5.5 |
| 10 | MASCULINO | 7 AÑOS | 6 | 5.5 |
| 11 | MASCULINO | 8 AÑOS | 5.5 | 5.5 |
| 12 | MASCULINO | 5 AÑOS | 7 | 7 |

Tabla 4. Se observa mejoría de su EDSS en e 33% de los pacientes y el 67% no presentó progresión funcional

PRUEBA ESTADISTICA DE FISHER

| PACIENTES | EDSS C/MEJORIA | EDSS S/MEJORIA | TOTAL |
|------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| HOMBRES | 2 | 5 | 7 |
| MUJERES | 2 | 3 | 5 |
| TOTAL | 4 | 8 | 12 |

Tabla: 5. Se observa un intervalo de confianza de $p < 0.05$ con estadística significativa

EVOLUCION

| FECHA | DOSIS | EDSS | ESCALA FUNCIONAL | COMENTARIOS |
|-------|-------|-------|------------------|-------------|
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

COMPLICACIONES: _____

__1__ CURACION __2__ MEJORIA __3__ DEFUNCION __4__ MAXIMO BENEFICIO

ESCALA DE DISCAPACIDAD FUNCIONAL AL TERMINO DEL ESTUDIO _____

COMENTARIOS: _____

