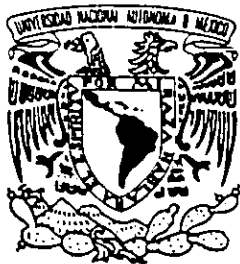


11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

7
Lej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

"ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD
DE LA AZATIOPRINA Vs CICLOFOSFAMIDA EN
EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON
MIASTENIA GRAVE.
(REPORTE PRELIMINAR)

TESIS

Para obtener el titulo de:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA

Presenta:

DR. DANTE OROPEZA CANTO

ASESOR: DRA. SILVIA GARCIA



MEXICO, D.F.

1999.

278245

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.



DRA. SILVIA GARCIA
ASESOR



DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO.



**SECRETARIA
DE ENSEÑANZA**



DR. MAURICIO DiSILVIO LOPEZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION.



DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA.



DR. MANUEL GONZALEZ VIVIAN.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

AGRADECIMIENTOS:

AGRADESCO A DIOS POR ESTAR CONMIGO, CUANDO MÁS LO NECESITE.

AGRADESCO A MIS PADRES POR SU APOYO Y COMPRENSION.

AGRADESCO A MI ESPOSA MARICRUZ, POR SU AMOR Y PACIENCIA.

AGREDESCO A MIS HIJAS MARIA FERNANDA Y MARIANA, QUIENES ME IMPULSARON A CONTINUAR.

AGRADESCO A MIS TIOS, DR. IGNACIO CANTO Y EL DR. EFRAIN CANTO, POR SU APOYO INCONDICIONAL.

AGRADESCO A MI MAESTRA LA DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO, QUIEN ME ENSEÑO NEUROLOGIA.

AGRADESCO A MIS MAESTROS LA DRA. GARCIA, DR. PLASENCIA Y DR. AGUILAR, QUIENES FUERON PARTICIPE EN MI FORMACION ACADEMICA.

I N D I C E.

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	3
MATERIAL Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	5
DISCUSIÓN	6
CONCLUSIONES	7
TABLAS Y FIGURAS	8
BIBLIOGRAFÍA	16

COMPARATIVE STUDY OF THE USEFULNESS OF THE AZATHIOPRINE Vs CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE MANAGING OF THE PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS. Dr. Oropeza C. D. C.M.N "20 de Noviembre".

The Myasthenia gravis is an autoimmune disease. The treatment of the myasthenia gravis, includes usually use of choline-esterase inhibitors, thymectomy and immunosuppressive agents as steroids, azathioprine and cyclophosphamide. The purpose of this investigation was compared immunosuppressive agents not steroids, in order to select safety and efficacy, less adverse and greater effects efficiency. **MATERIAL AND METHODS:** It is was accomplished an open study, prospect and comparative longitudinal (from 1997 to 1998). Were included patients with diagnosis of myasthenia rebellious serious to previous treatments (thymectomy, plasmapheresis and/or treatment with steroids). The patients were split into two groups: To the group 1 was administered to azathioprine and to the group 2 was administered cyclophosphamide. To the both groups were accomplished of previous laboratory tests to the beginning of the immunosuppressive and these were repeated in the subsequent interviews to 3,6 and 9 month, Their clinica evaluation was made with scale of Osserman and their piridostigmine doses per/day. **RESULTS:** We studied 17 patient (12 women and 5 men), age of 22-62 years. Both groups showed a clinic improvement between third and sixth month of follow-up, ($p > 0.05$). There wasn't significance statistics in the decrease leukocytes or piridostigmine doses. However, there was greater number of adverse effects with cyclophosphamide ($<p 0.005$). **Conclusion:** Both treatment were efficacy but they patients whom received cyclophosphamide had more side effects.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA UTILIDAD DE LA AZATIOPRINA Vs CICLOFOSFAMIDA EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVE. Dr. Oropeza C. D. C.M.N "20 de Noviembre".

La Miastenia grave es una enfermedad neurológica de naturaleza autoinmune. El tratamiento de la miastenia grave, incluye el uso de inhibidores de la colinesterasa, timectomía y agentes inmunosupresores como los esteroides, azatioprina y ciclofosfamida. El propósito de esta investigación fue comparar inmunosupresores no esteroides, con la finalidad de evaluar, su seguridad y eficacia. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio abierto, prospectivo y comparativo longitudinal (de 1997 a 1998). Se incluyeron pacientes del servicio de neurología con diagnóstico de miastenia grave rebeldes a tratamientos previos (timectomía, plasmaferesis y/o tratamiento con esteroides). Los pacientes se dividieron en dos grupos: Al grupo 1 se le administro azatioprina y al grupo 2 se le administro ciclofosfamida. A los dos grupos se le realizaron pruebas de laboratorios previas al inicio de los inmunosupresores y estas se repitieron en las entrevistas subsecuentes a intervalos de 3, 6 y 9 meses. Se evaluó su estado clínico con la escala de Osserman, el requerimiento de piridostigmina y efectos adversos. **RESULTADOS:** Se estudiaron 17 pacientes (12 mujeres y 5 hombres), con edad de 22-62 años. Ambos grupos mostraron una mejoría clínica al tercer y sexto mes de seguimiento, $p > 0.05$. No tuvo significancia estadística en la disminución leucocitaria ni el requerimiento de piridostigmina. Sin embargo, hubo mayor numero de efectos adversos al uso de la ciclofosfamida $p 0.005$. **Conclusión:** Ambos inmunosupresores fueron eficaces, pero la azatioprina fue mas segura.

INTRODUCCIÓN.

En 1672 Thomas Willis, de Oxford, médico inglés y uno de los más notables escritores médicos del siglo XVII, proporcionó la primera descripción clínica de la miastenia grave (**MG**) en su libro sobre la fisiología y la anatomía patológica de las enfermedades. El nombre de *miastenia grave* se acuñó así originalmente debido a su evolución letal, incluso hace 30 años el 25% de los pacientes con **MG** morían por la enfermedad, por lo que se han buscado alternativas terapéuticas eficaces y seguras. Fue a finales de 1950, que la piridostigmina se comenzó a usar, está solamente mejora la sintomatología pero no modifica la historia natural de la enfermedad, y ocasiona efectos indeseables en los pacientes. En 1935, Simón (1) informó los efectos beneficiosos de corticotropinas (ACTH), y luego de experiencias más satisfactorias durante los decenios de 1960 y 1970, se difundió el uso de los corticosteroides a largo plazo, junto con intentos con otros inmunosupresores. En un principio el uso de inmunosupresores químicos como los esteroides, se intento para casos severos de miastenia grave resistente a otros métodos de tratamiento. Mertens et al.(2) trataron pacientes miasténicos con drogas citotóxicas del tipo de 6-mercaptopurinas, metotrexate, actinomicina D e aminopterina, estas drogas se abandonaron por sus serios efectos colaterales, por lo que en los últimos 20 años se empezó a usar la azatioprina a dosis de 2-3 mg/Kg/día, con resultados alentadores y efectos colaterales mínimos. Martell et al.(3) estudiaron a 26 pacientes miastenicos a quienes trataron con azatioprina, consiguiendo un 70% de resultados alentadores, mejoría importante en el primer año de tratamiento y logrando su máximo efecto benéfico hasta el tercer año, además observaron una disminución en el número de recaídas. Otros autores han observado importantes remisiones con ciclofosfamida. Lo más reciente que se tiene con respecto a reportes de uso de inmunosupresores combinados en pacientes con miastenia grave, son los realizados por De Assis et al (4), quien administro azatioprina y ciclofosfamida, solo o combinados, a 40 pacientes con miastenia grave de rebelde tratamiento, observando mejoría en 71.4% de los casos, de los cuales pocos presentaron efectos indeseables.

Actualmente es sabido que la inmunosupresión produce mejoría notoria y sostenida en muchos sujetos con **MG**, sobre todo en quienes no presentaron una buena respuesta al uso de corticosteroides o la timectomía, sin embargo las desventajas de esos medicamentos son el tiempo que se requieren para que empiece la mejoría, los efectos adversos, el costo y la necesidad de administración crónica. La **azatioprina**, es el inmunosupresor que se utiliza con mayor frecuencia ante la miastenia grave después de la prednisona,(5,6), se ha observado mejoría en un 70 a 90% de los enfermos con **MG** que reciben azatioprina como inmunosupresor inicial, los efectos indeseables son frecuentes [36% de la serie de Hohlfeld y colaboradores, (7)] pero prácticamente siempre se revierten al reducir o suspender el tratamiento, estos incluyen reacciones hematológicas (leucopenia, anemia., trombocitopenia), alteraciones en la función hepática (aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina o glutamiltransferasa), alteraciones en la función gastrointestinal (náuseas, anorexia),

alérgias (fiebre, malestar general y un síndrome parecido a la gripe o exantema cutáneo), y susceptibilidad aumentada a infecciones. La azatioprina conlleva un riesgo teórico de incremento en la frecuencia de linfoma y otras enfermedades neoplásicas, si bien esto no se ha informado en sujetos con **MG**, deberán siempre considerarse en la dosis inicial de la azatioprina desde 50 mg al día y se aumenta 50 mg cada tres días hasta una dosis total de 150 a 200 mg/día. Los estudios de biometría hemática y de función hepática, incluso de concentraciones de transaminasas, debe vigilarse estrechamente. Alrededor de 20% de los enfermos tienen alguna reacción adversa a la azatioprina, pero casi siempre puede tratarse sin suspender el fármaco. Cuando sobreviene disfunción hepática es necesario reducir la dosis y vigilar la función hepática cada semana hasta que se normalice, si persiste la disfunción hepática ha de reducirse más la dosis o suspender el compuesto. En la mayoría de los pacientes es posible aumentar la dosis hasta 25 a 50 mg al día cada semana, sin que haya recidiva de la función hepática. Si el recuento de leucocitos disminuye por debajo de $4 \times 10^9/L$ y muestra una tendencia a decremento continuo, es necesario reducir la dosis hasta 50 mg/día cada semana hasta que el recuento estable. Cuando el recuento disminuye por debajo de $3 \times 10^9/L$, ha de suspenderse la azatioprina hasta que aumenta por arriba de $4 \times 10^9/L$, y se reinicia a dosis más bajas que la que se administró antes del recuento, y después se incrementará con lentitud. La mayoría de los pacientes presenta anemia macrocítica leve cuando se administra azatioprina en dosis terapéuticas eficaces. Algunos enfermos tienen una reacción alérgica generalizada a la azatioprina, con exantema cutáneo o fiebre.

Otro inmunosupresor con frecuencia usado, es la **ciclofosfamida**, una mostaza nitrogenada, que se ha utilizado para tratar **MG** resistente a otros tratamientos (8,9). Aunque la acción citotóxica general de esta droga es similar a la de otros agentes anquilantes, se ha observado algunas diferencias de importancia. Comparada con la metocloretamina, el daño sobre los megacariocitos y la trombocitopenia es menor. Con la ciclofosfamida no se ha observado ninguna de las manifestaciones agudas graves sobre el SNC reportadas con otras mostazas nitrogenadas, este inmunosupresor se absorbe bien por la vía oral. Es relativamente inactiva desde el punto de vista biológico, se elimina en forma muy lenta del organismo. Entre las grandes ventajas que posee el fármaco se encuentra la posibilidad de emplear las vías de administración oral como parenteral y la de poder suministrarla en dosis fraccionadas durante periodos prolongados. Ante la presencia de disuria o hematuria debe interrumpirse la administración del fármaco. La experiencia con este medicamento en **MG** es limitada, y los autores únicamente considerarían su uso en personas con **MG** grave después que han fracasado otros inmunosupresores, (10). Se han utilizado dosis de 1.5 a 5 g /Kg de peso corporal por vía oral, a veces con una dosis inicial de 200 mg por vía intravenosa durante cinco días,(10). En la mayoría de los pacientes tratados de esta manera presentan alopecia. La leucopenia, náusea, vómito, anorexia y alteraciones de la pigmentación de las uñas, y la piel son menos frecuentes. Un régimen con dosis más bajas, 100 mg/día por vía oral, produce menos efectos secundarios pero con retraso en la respuesta terapéutica.

OBJETIVO.

El propósito de este estudio, fue evaluar la seguridad y eficacia de la azatioprina Vs ciclofosfamida en pacientes con miastenia grave generalizada, rebelde al tratamiento.

Este estudio se realizo en el servicio de neurología del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" .

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio abierto, clínico, prospectivo y comparativo longitudinal, en un período comprendido desde el mes de marzo de 1997 hasta febrero de 1998. Se incluyeron a pacientes quienes eran vistos por servicio de neurología con diagnóstico de miastenia grave generalizada con mala respuesta a tratamientos previos (tímectomía, plasmaféresis, esteroides orales), estadiados de acuerdo a Osserman en IIb, III y IV. Todos los pacientes fueron previamente estudiados, de acuerdo protocolo, que incluye: historia clínica neurológica y general completa, con especial interés en exploración muscular manual, antecedentes de enfermedades sistémicas (neoplasias, nefropatías, hipertensión arterial) y enfermedades hematológicas. Se realizaron previo al tratamiento pruebas de laboratorio que incluyeron (Biometría hemática: hemoglobina, hematocito, plaquetas, leucocitos, linfocitos, polimorfonucleares., química sanguínea [glucosa, urea, creatinina, ac. úrico], electrólitos séricos [sodio, cloro y potasio], pruebas de función hepática: transaminasas séricas oxalacética y pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos., examen general de orina y recolección de orina de 24 hr con determinación de creatinina). Además se evaluaron los tratamientos previos y el tiempo de enfermedad antes de inicio del tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes se dividieron en forma aleatoria en dos grupos, al grupo 1 se administró azatropina a dosis de 25-200 mg/día, al grupo 2 se administró ciclofosfamida a dosis de 25-200 mg/día. El seguimiento se hizo por la consulta externa a intervalos de cada tres meses por 9 meses; en cada entrevista se revisó; el estado clínico de acuerdo a la clasificación de Osserman, presencia de efectos adversos y dosis de piridostigmina por día; además se repitieron en estas entrevistas los exámenes de laboratorio (Biometría hemática: hemoglobina, hematocito, plaquetas, leucocitos, linfocitos, polimorfonucleares., química sanguínea [glucosa, urea, creatinina, ac. úrico], electrólitos séricos [sodio, cloro y potasio], pruebas de función hepática: transaminasas séricas oxalacética y pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos., examen general de orina y recolección de orina de 24 hr con determinación de creatinina).

Los datos se analizaron con medidas de medición central, T student, Chi cuadrada y ANOVA.

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 17 enfermos y estos se dividieron en dos grupos; grupo 1 recibió azatioprina y el grupo 2 recibió ciclofosfamida. En el grupo 1 fueron 9 pacientes, 5 mujeres y 4 hombres con un rango de edad de 33-62 años media 36 ± 9.6 , 4 de estos (44%) se les había realizado timentomía, el tiempo transcurrido entre en diagnóstico y el inicio del tratamiento inmunosupresor fue de 60-180 meses media de 62 ± 52.9 . El grupo 2 se incluyeron 8 pacientes, 7 mujeres y 1 hombre, con edades entre 22-56 años media al 46 ± 14 , 7 tenían timentomía (87.5%), el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del inmunosupresor de este grupo fue de 36-92 meses media 47.5 ± 26.48 .

La dosis de azatioprina y ciclofosfamida utilizadas fue de 25 a 200 mg por día vía oral y esta se modificó de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos adversos del medicamento. **[Cuadro 1].**

Con respecto a la evaluación de la respuesta clínica de los pacientes, esta se evaluó con la clasificación de Osseman y con los requerimientos de piridostigmina, en lo referente a Osseman los pacientes mejoraron con cambios significativos hacia estadios clínicos más benignos entre el 3er y 6to mes, para ambos grupos $p > 0.05$ **[Cuadro 2].**

En los requerimientos de piridostigmina por paciente, hubo una tendencia a su disminución, la cual fue más evidente a los 9 meses, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo **[Fig. 1].**

En el control a través de pruebas de laboratorio, las cifras totales de leucocitos, tuvieron una disminución en ambos grupos a partir del 3er mes y esta se mantuvo hasta el final del seguimiento, esta tendencia tampoco fue estadísticamente significativa, **[Fig. 2]**, éste mínimo comportamiento se observó en las cifras de polimorfonucleares y linfocitos totales, pero tampoco tuvieron, estos cambios, significancia estadística, **[Fig. 3 y 4].**

Las pruebas de función hepática y renal no tuvieron modificaciones anormales en ninguno de los grupos.

Los efectos adversos observados fueron; cuadros gripales frecuentes (**CG**); caída de pelo (**CP**); lesiones cutáneas (**LC**) y lesiones ungueales (**LU**). El total de efectos indeseables en el 3er mes en el primer grupo fue de 1 paciente (11.1%) y en el grupo 2 fue de 6 (75%), al 6to mes de 2(22.2%) y 7 (87.5%) y al noveno mes 1 (11.1%) y 7 pacientes (87.5%) respectivamente. Habiendo diferencia significativa entre ambos grupos con mayor número de efectos adversos en el grupo 2 ($p < 0.005$) **[Cuadro 3y4]**, aunque en general no fueron graves, **[Fotos 1,2,3].**

DISCUSIÓN.

Los inmunosupresores actualmente son usados en el tratamiento de la miastenia grave severa, con mejoría a largo plazo y remisión de la enfermedad (11). Nuestro estudio confirma la mejoría clínica que presentaron ambos grupos de pacientes durante su seguimiento trimestral, en un período de 9 meses, esto se contrapone con otros estudios, como los realizados por Assis et col, en donde demuestra que en un 71.4% de sus casos, la mejoría clínica se presentó hasta los 12 meses (10).

Las efectos colaterales de los inmunosupresores se observaron en ambos grupos, pero predominaron en el grupo 2. Matell, G et al,(3) describe la aparición de efectos colaterales durante el tratamiento de azatioprina como aumento de enzimas hepáticas en un 20-30%, trastornos gastrointestinales (náuseas y vomito), anemia(inclusive megaloblastica), neumonía intersticial, virosis y artropatías, las cuales no se observaron en ninguno de los pacientes del grupo 1, sin embargo el 22.2% del grupo, presento lesiones atópicas en dermis, durante el 6 mes. Pérez MC et al, (12), reportan efectos indeseables, como decoloración del pelo (17%), nauseas y vomito (25%), alopecia y leucopenia (35%), artralgiás (19%) y cistitis hemorrágica (8%) en paciente tratados con ciclofosfamida a dosis de 7,6 a 130 mg administradas de forma intravenosa en intervalos de 15 días en un tiempo de 2 a 37 meses, sin embargo en el grupo 2 de nuestro estudio solamente se observo caída de pelo e hiperpigmentación de uñas, en los primeros 6 meses de tratamiento. Las infecciones gripales se presentaron en un 37.5% del grupo 2, durante el noveno mes de tratamiento, lo que dificultó el incremento en la dosis de la ciclofosfamida. La causa por la que en nuestro estudio se tengan menos efectos colaterales como los que se obtuvieron en los trabajos Pérez MC et al (12) y Matell, G et al (3), se deba probablemente a las bajas dosis de azatioprina y ciclofosfamida, que se manejaron durante todo el estudio.

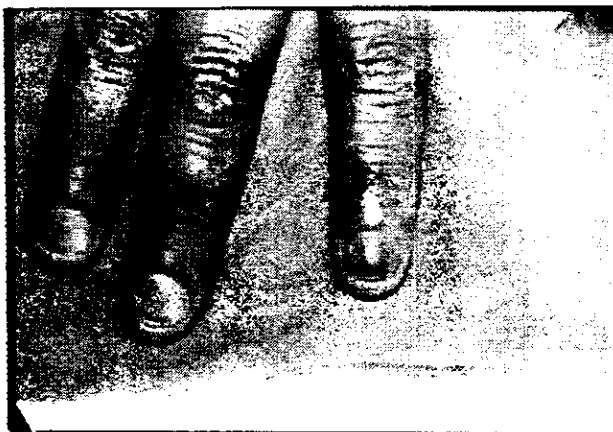
Ninguno de los pacientes presentaron alteraciones hematológicas severas, apenas una leve leucopenia en ambos grupos que estadísticamente no fue significativa durante el tercer mes y que se mantuvo. Establecemos 3000 leucocitos como límite inferior de riesgo, y como parámetro para la reducción de la dosis del inmunosupresor, y 2000 leucocitos como límite, para indicar la suspensión del medicamento. Reinherz et al (13), considero que el nivel de riesgo para los leucocitos es por debajo de 2×10^6 .

Niakan et al (14), estudio a 37 pacientes miastenicos, a los que trato con azatioprina y ciclofosfamida, todos permanecieron con tratamiento anticolinesterasico, logrando solo una leve reducción en la dosis de piridostigmina; comparativo a nuestro estudio, los resultados fueron los mismo, en donde solamente se observo una leve reducción de la dosis de piridostigmina, estadísticamente no significativa, durante el noveno mes de tratamiento.

CONCLUSIÓN.

1. Ambos inmunosupresores, tuvieron una eficacia terapéutica entre 3 y 6 meses..
2. La azatioprina, fue mas segura e igualmente eficaz.
3. El uso oral de la ciclofosfamida para el tratamiento de la miastenia grave, es bien tolerado, pero no reduce la frecuencia de efectos adversos, pero si su gravedad.

FOTO 1



MUJER DE 64 AÑOS QUIEN RECIBIO CICLOFOSFAMIDA.
SE OBSERVA HIPERPIGMENTACION UNGUEAL (MELANOQUIA)



FOTO 2

MUJER DE 40 AÑOS QUIEN RECIBIO CICLOFOSFAMIDA.
SE OBSERVA LESION ATOPICA.

FOTO 3



MUJER DE 38 AÑOS QUIEN RECIBIO CICLOFOSFAMIDA.
SE OBSERVA HIPERPIGMENTACION UNGUEAL (MELANOQUIA)

MG/DIA	DOSIS 1		DOSIS 9	
	AZT	CFM	AZT	CFM
25	1	0	1	2
50	5	4	5	5
75	1	1	1	0
100	2	2	2	1
200	0	1	0	0
TOTAL	9	8	9	8

CUADRO1. DOSIS DE INMUNOMODULADORES AL PRIMER Y ULTIMO MES.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

OSSERMAN	1MES		3MES		6MES		9MES	
	AZT	CFM	AZT	CFM	AZT	CFM	AZT	CFM
I	0	0	4	1	3	3	5	4
IIA	0	0	4	4	4	4	3	3
IIB	9	8	1	3	2	1	1	1
III	0	0	0	0	0	0	0	0
IV	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	9	8	9	8	9	8	9	8

CUADRO 2 . ESCALA DE OSSERMAN E N RELACION AL TIEMPO DE TRATAMIENTO.

P 0.05

	3 MESES	6 MESES	9 MESES
CG	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (37.5%)
CP	3 (42.9%)	3 (33.3%)	1 (12.5%)
LC	1 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)
LU	2 (28.6%)	2 (22.2%)	3 (37.5%)
TOTAL	7	9	8

CG: CUADRO GRIPAL.

CP: CAIDA DE PELO.

LC: LESIONES CUTANEAS.

LU: LESIONES UNGUEALES.

CUADRO 3. EFECTOS INDESEABLES DE INMUNOMODULADORES EN FORMA GLOBAL.

	3 MESES		6 MESES		9 MESES	
	AZT	CFM	AZT	CFM	AZT	CFM
CG	0	1	0	2	1	2
CP	0	3	0	3	0	1
FT	1	0	2	0	0	1
LU	0	2	0	2	0	3
TOTAL	1	6	2	7	1	7

CUADRO 4. EFECTOS INDESEABLES.

P 0.0005

Figura 1.- Requerimientos de piridostigmina

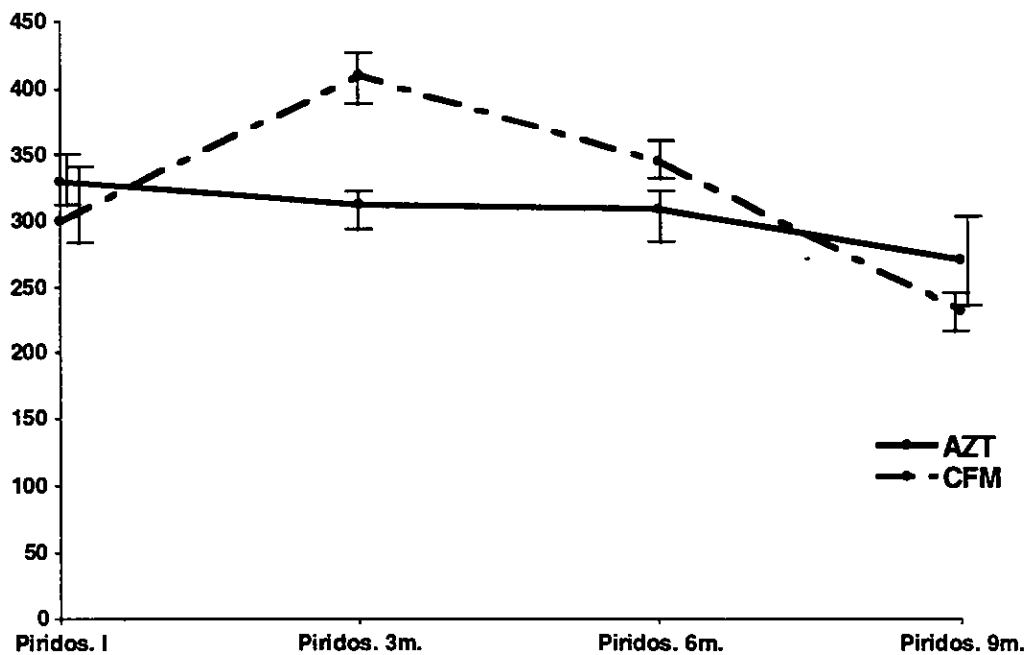


Figura 2.-Número de leucocitos totales durante el seguimiento

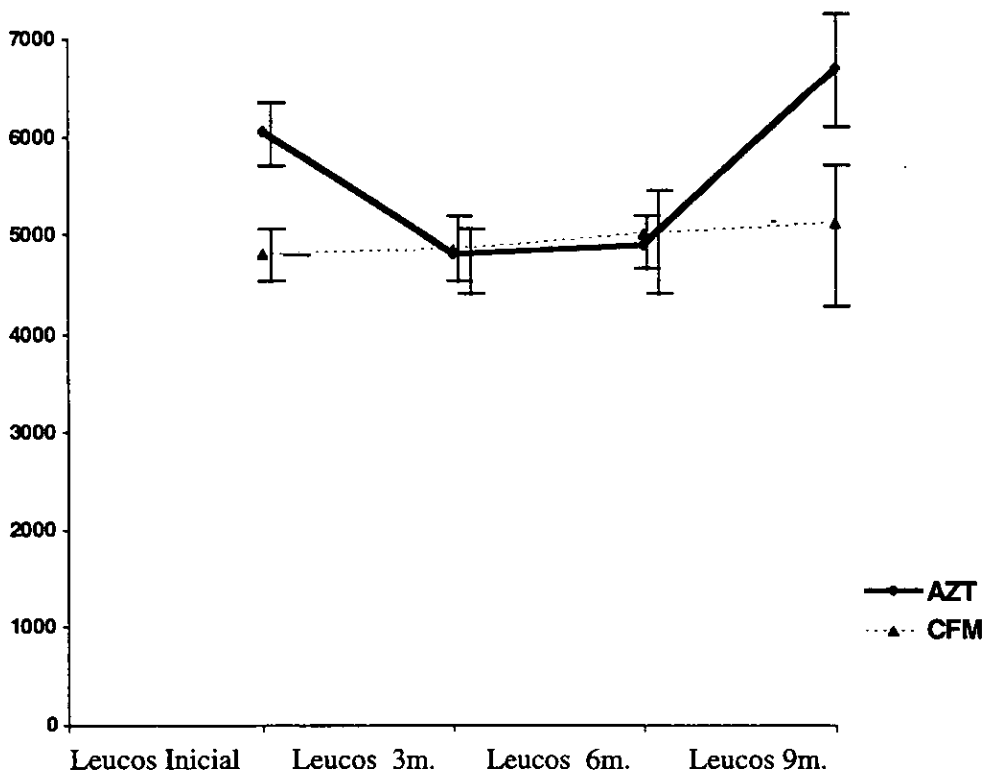


Figura 3.- Polimorfonucleres durante el seguimiento

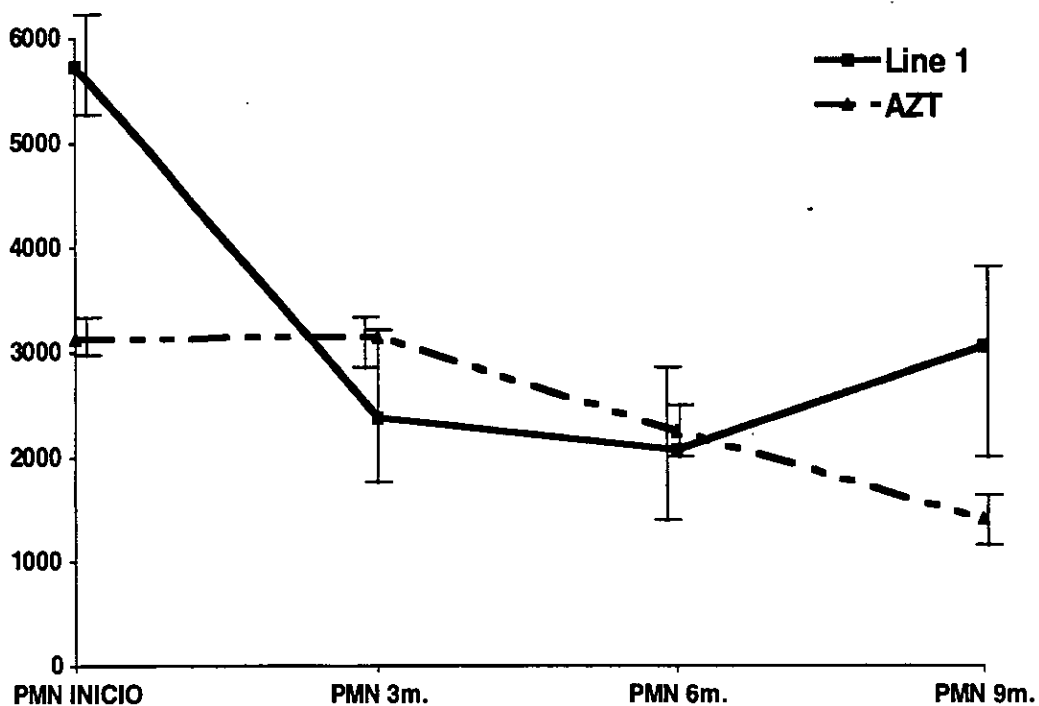
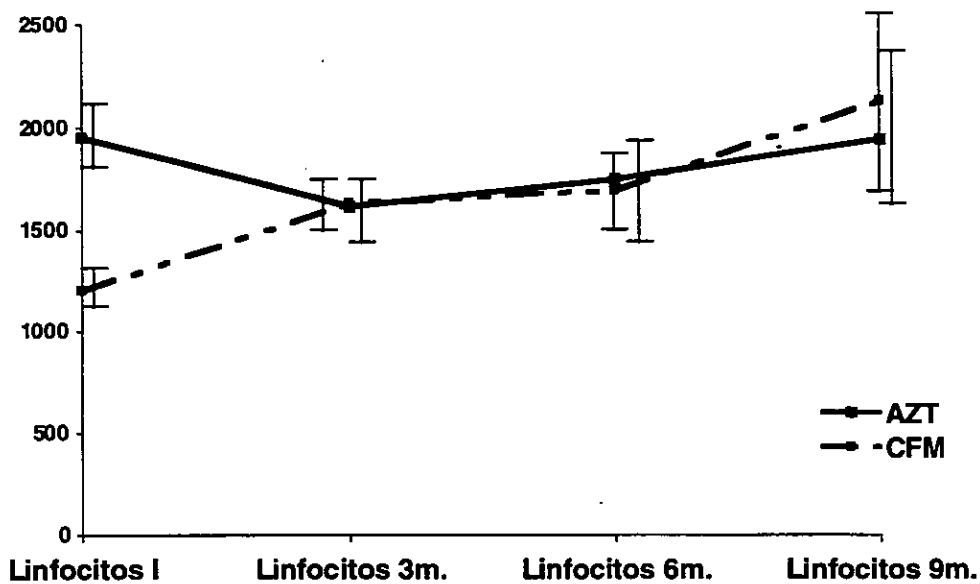


Figura 4.- Linfocitos durante el seguimiento



FALTA PAGINA

No.

15

BIBLIOGRAFÍA

1. Simón HE: Myasthenia grave: Effect of treatment whit anterior pituitary extract. JAMA 1935; 104:2065-2066
2. Mertens, H.G.; Hertel, G.; Reuther, P.; Ricker, K. Effect of immunossupressive drugs (azathioprine). Ann NY Acad Sci. 1981; 377: 691
3. Matell, G.; Bergström, K.; Franksson, C.; Hammartröm, L.; Levfvert, A.K.; Müller, E.; Effects of some immunossupressive procedures on myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci.1976; 274:659
4. De Assis JL, Manchiori PE, Scaff M, Zambon AA,: Treatment of myasthenia gravis by inmunosuppressive non-steroidal drugs, Arquivos de Neuro-Psiquiatria 1986; 44(2):109-16.
5. Skinner MD. Schwartz RS. Immunossupressive therapy, New England Journal of Medicine. 1972; 287(6):281-6, .
6. Cendrowski W. Riekkinen PJ. Rinne UK. Inmunossupressive therapy in neurological diseases, Annals of Clinical Research.1974; 6(6): 323-9
7. Hofield R, Michels M, Heininger K, et al: Azathioprine toxicity during long-term inmunosupression of generalized myasthenia gravis, Neurology. 1988; 38:258-261
8. Badurska B, Ryniewick B, Strugalska H: Immunossupressive treatment for juvenile myasthenia gravis. Eur J Pediatr 1992; 151:215-217
9. Pérez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C,; Bagabaldo, Z.g. & Renales, L.D. - Stable remissions in myasthenia gravis, Neurology. 1981; 31 (1):32-37
10. Niakan E. Harati Y. Rolak LA. Inmunossupressive drug therapy in myasthenia gravis. Archives of Neurology. 1986;43(2):155-6
11. Mary D. Skinner, M.D., and Robert S. Schwartz, M.D. Immunossupressive therapy (Second of Two Parts). The New England Journal of Medicine. 1972;287(6):281-286
12. Pérez MC. Buot WL. Mercado-Danguilan C. Bagabaldo ZG.Renales LD. Stable remissions in myasthenia gravis. Neurology.1981; 31 (1):32-7
13. Reinherz El., Schlossman SF: Current concepts in immunology: Regulation of immune responde-Inducer and supressor T-lymphocyte subsets in human beings. N Engl J Med. 1980, 303:370.
14. Niakan E. Haratu Y. Rolak LA. Immunossupressive drug therapy in myastehnia gravis. Archives of Neurology. 1986;43(2):155-6