



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA  
MANUEL VELAZCO SUÁREZ

## USO DE CICLOFOSFAMIDA MÁS METILPREDNISOLONA MENSUAL EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE RÁPIDAMENTE PROGRESIVA. ESTUDIO PILOTO

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:  
GEORGINA ARRAMBIDE GARCÍA

TUTOR DE TESIS:  
TERESA CORONA VÁZQUEZ



MÉXICO, 2008



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.

Dr. Ricardo Colin Piana

Director de Enseñanza

Firma

Dr. Fernando Zermeño Pöhls

Profesor titular del curso de Neurología

Firma

Dra. Teresa Corona

Tutora de la investigación

Firma

Título: Uso de ciclofosfamida más metilprednisolona mensual en Esclerosis Múltiple rápidamente progresiva. Estudio piloto.

**Investigador principal:** Dra. Georgina Arrambide García

Servicio al que pertenece: Neurología

Firma

**Coautores:**

Dr. José de Jesús Flores Rivera

Servicio al que pertenece: Clínica de Enfermedades Desmielinizantes

Firma

Dra. Vanessa Jennifer Alatraste Booth

Servicio al que pertenece: Neurología

Firma

**Tutor:** Dra. Teresa Corona Vázquez

Firma

**Dedicatoria.**

A mis padres, por su paciencia y por su apoyo incondicional en todas mis decisiones, aún y cuando no siempre han estado de acuerdo con ellas.

A mis hermanos Tati y Hugo, por enseñarme a ver el lado divertido de la vida aún en las situaciones más serias, y por mostrarme cómo reírme de mí misma.

A Steven, por ser una de las personas con mejor sentido común (la mayor parte del tiempo) que he conocido, quien me ayudó durante las temporadas difíciles de la residencia y con quien he compartido buenos y malos momentos.

A Pepe, gran compañero de trabajo y amigo, por su muy particular visión sobre “el plan de vida”.

A Juan, Álvaro, Nelson, Alberto, Liz, Luis “Ñoñis” Bermúdez, Elmer, Mónica y Laliana, por los momentos compartidos tanto dentro como fuera de la residencia.

A mis compañeros Luis Carlos, Graciela y Mónica: si bien no fuimos los grandes amigos, nos apoyamos lo suficiente para terminar la residencia con un buen nivel académico a pesar de ser una generación pequeña. Suerte en todas sus empresas.

A mis maestros: Dr. Fernando Zermeño Pöhls, Dr. Enrique Otero Siliceo †, Dr. Vicente Guerrero Juárez, Dr. Antonio Arauz Góngora, Dr. Adolfo Leyva Rendón, Dr. Mario López Gómez, Dr. Eduardo Briceño González.

A Blanquita, por su disposición para administrar el tratamiento a los pacientes del presente estudio, y por su paciencia para hacer que los médicos involucrados llegaran a tiempo y llenaran indicaciones y formularios.

Dr. Ricardo Colin Piana

Director de Enseñanza

Firma

Dr. Fernando Zermeño Pöhls

Profesor titular del curso de Neurología

Firma

Dra. Teresa Corona

Tutora de la investigación

Firma

Título: Uso de ciclofosfamida más metilprednisolona mensual en Esclerosis Múltiple rápidamente progresiva. Estudio piloto.

**Investigador principal:** Dra. Georgina Arrambide García

Servicio al que pertenece: Neurología

Firma

**Coautores:**

Dr. José de Jesús Flores Rivera

Servicio al que pertenece: Clínica de Enfermedades Desmielinizantes

Firma

Dra. Vanessa Jennifer Alatraste Booth

Servicio al que pertenece: Neurología

Firma

**Tutor:** Dra. Teresa Corona Vázquez

Firma

**Índice.**

1. Resumen	6
2. Antecedentes	8
3. Planteamiento del problema	16
4. Hipótesis	16
5. Objetivo	17
6. Justificación	17
7. Metodología	17
8. Criterios de selección del estudio	19
9. Variables	20
10. Análisis estadístico	20
11. Consideraciones éticas	20
12. Aporte financiero	21
13. Recursos con los que se cuenta	21
14. Recursos a solicitar	21
15. Cronograma de actividades	22
16. Resultados	24
17. Discusión	30
18. Conclusiones	31
19. Referencias bibliográficas	32
20. Anexos	36



**Índice de tablas y figuras.**

a. Tabla 1	24
b. Tabla 2	25
c. Tabla 3	26
d. Tabla 4	27
e. Tabla 5	27
f. Tabla 6	28
g. Tabla 7	28
h. Figura 1	29

**Dedicatoria.**

A mis padres, por su paciencia y por su apoyo incondicional en todas mis decisiones, aún y cuando no siempre han estado de acuerdo con ellas.

A mis hermanos Tati y Hugo, por enseñarme a ver el lado divertido de la vida aún en las situaciones más serias, y por mostrarme cómo reírme de mí misma.

A Steven, por ser una de las personas con mejor sentido común (la mayor parte del tiempo) que he conocido, quien me ayudó durante las temporadas difíciles de la residencia y con quien he compartido buenos y malos momentos.

A Pepe, gran compañero de trabajo y amigo, por su muy particular visión sobre “el plan de vida”.

A Juan, Álvaro, Nelson, Alberto, Liz, Luis “Ñoñis” Bermúdez, Elmer, Mónica y Laliana, por los momentos compartidos tanto dentro como fuera de la residencia.

A mis compañeros Luis Carlos, Graciela y Mónica: si bien no fuimos los grandes amigos, nos apoyamos lo suficiente para terminar la residencia con un buen nivel académico a pesar de ser una generación pequeña. Suerte en todas sus empresas.

A mis maestros: Dr. Fernando Zermeño Pöhls, Dr. Enrique Otero Siliceo †, Dr. Vicente Guerrero Juárez, Dr. Antonio Arauz Góngora, Dr. Adolfo Leyva Rendón, Dr. Mario López Gómez, Dr. Eduardo Briceño González.

A Blanquita, por su disposición para administrar el tratamiento a los pacientes del presente estudio, y por su paciencia para hacer que los médicos involucrados llegaran a tiempo y llenaran indicaciones y formularios.

**Resumen.**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central y es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes en jóvenes. A pesar de los esfuerzos en la investigación básica y clínica para dilucidar la etiología de esta enfermedad, ésta aún se encuentra pendiente. A la fecha, los estudios histopatológicos parecen involucrar a la autoinmunidad en conjunto con algún agente infeccioso que resulta en una subsecuente activación de las células T cooperadoras que median el ataque a las proteínas de la mielina.

Desde el punto de vista epidemiológico es una enfermedad interesante, pues existen diferencias geográficas en la incidencia, prevalencia, frecuencia y tipos clínicos. Desde 1967, Leibowitz publicó que la frecuencia de la EM aumentaba con las latitudes norte y sur por lo que se han sugerido factores ambientales en la etiología de la enfermedad. Uno de los hechos que más llaman la atención es el incremento en la prevalencia de la enfermedad conforme se incrementa la latitud geográfica. Kurtzke en 1964 señaló la prevalencia de la enfermedad en diferentes áreas geográficas y sugirió que las facilidades médicas, número de médicos entrenados en el diagnóstico de la enfermedad y el modo de vida varían de región en región por lo que la comparación de los datos epidemiológicos no es posible y se requieren estudios poblacionales regionales para definir la prevalencia en cada lugar. En cuanto al tratamiento, cabe mencionar que las terapias se pueden clasificar como inmunomoduladoras o inmunosupresoras y son recomendadas de acuerdo al fenotipo clínico de la enfermedad; es en este contexto que al enfrentarnos a un curso primariamente progresivo nos encontramos con que no existe un tratamiento basado en

evidencia y sólo se hace referencia a la experiencia del centro. En la esclerosis múltiple brote remisión (EM BR) con rápida progresión y brotes graves se recomienda el uso de mitoxantrona y como 2ª línea el uso de ciclofosfamida, mientras que en la esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EM SP) se sugiere el uso de mitoxantrona y como 2ª línea nuevamente ciclofosfamida. En estos últimos casos, cuando hablamos de mitoxantrona, nos enfrentamos a un medicamento que tiene alta cardiotoxicidad irreversible y existe una dosis total acumulada de por vida de 140 mg/m<sup>2</sup>sc, siendo ésta la principal causa de limitación para su uso. Ya que la mitoxantrona puede ser utilizada únicamente durante un tiempo limitado a lo largo de la vida del paciente, está justificada la búsqueda de terapias alternativas más efectivas. En nuestro medio, la baja disponibilidad de este fármaco ocasiona una limitación importante para el uso del mismo, de tal forma que la opción del uso de ciclofosfamida en el grupo de pacientes con EMBR rápidamente progresiva y brotes graves así como en pacientes con fenotipo SP se torna más viable, por lo que proponemos protocolizar su uso en nuestro medio siguiendo los lineamientos definidos en estudios previos y estableciendo un programa de seguimiento.

**Antecedentes.**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica que afecta al sistema nervioso central y es una de las enfermedades neurológicas más discapacitantes en jóvenes. A pesar de los esfuerzos en la investigación básica y clínica para dilucidar la etiología de esta enfermedad, ésta aún se encuentra pendiente. A la fecha, los estudios histopatológicos parecen involucrar a la autoinmunidad en conjunto con algún agente infeccioso que resulta en una subsiguiente activación de las células T cooperadoras que actúan en contra de la mielina. (1,2)

Existe evidencia que sugiere el hecho de que agentes infecciosos juegan un papel fundamental como desencadenante en personas genéticamente susceptibles. (1)

Si uno o varios agentes infecciosos son desencadenantes para el inicio de la enfermedad, el estado de las células T cooperadoras al inicio de la infección y al momento del inicio de la autoinmunidad se hace relevante para entender los eventos que culminan con el establecimiento de la enfermedad y probablemente el curso que ésta seguirá. (2)

Desde el punto de vista epidemiológico es una enfermedad interesante, pues existen diferencias geográficas en la incidencia, prevalencia, frecuencia y tipos clínicos. Desde 1967, Leibowitz publicó que la frecuencia de la EM aumentaba con las latitudes norte y sur por lo que se han sugerido factores ambientales en la etiología de la enfermedad. Uno de los hechos que más llaman la atención es el incremento en la prevalencia de la enfermedad conforme se incrementa en la latitud geográfica. (3,4,5)

Se ha reportado que el síntoma de presentación puede ser: motor, sensorial, visual, vestibular-cerebral y esfinteriano, siendo el más común (59%) la presentación motora y

en segundo lugar el déficit sensorial; en cuanto al curso clínico y grado de discapacidad se ha identificado que el 43% con curso remisión-exacerbación alcanzan un grado de discapacidad severo y el 57% de los que tienen un curso crónico-progresivo alcanzan dicho grado de discapacidad. (6,7)

Kurtzke en 1964 señaló la prevalencia de la enfermedad en diferentes áreas geográficas y sugirió que las facilidades médicas, número de médicos entrenados en el diagnóstico de la enfermedad y el modo de vida varían de región en región y la comparación de los datos epidemiológicos no es posible por lo que se requieren estudios poblacionales regionales para definir la prevalencia en cada lugar. En Israel en los 60's se reportó una prevalencia de 15/100000 habitantes con una población de 1,859,000; se reportó una edad media de inicio de 32.6 años siendo en mujeres de 31.9 años y en hombres de 33.4 años. La mayoría de los pacientes (56%) inició entre los 20-39 años, el 22% entre los 40-49 años, 7% eran mayores de 50 años y 15% menores de 20 años (7). La duración de la enfermedad se basa en el seguimiento de los pacientes hasta su muerte y fue de 11.5 años en promedio; los que presentaron un curso con exacerbaciones tuvieron una duración de 11.4 años y los de curso progresivo crónico, 11.7 años. (6,7) En Europa y Estados Unidos los estudios sugieren diferencias geográficas que se han interpretado como influencias ambientales (tiempo de exposición a la luz solar) (3,8,11) que varían con la latitud y que incluyen factores infecciosos (de la familia herpes virus, *Chlamydia spp.* y retrovirus linfotróficos). (9)

Los análisis recientes indican que la variación geográfica en la EM, al menos en Norte América puede resultar de una compleja interrelación de factores genéticos y ambientales. (10) En estudios realizados en Australia se ha relacionado la prevalencia en

forma inversamente proporcional con la exposición a la radiación solar. (8) Sin embargo, tal relación carece de estudios metodológicamente adecuados para poder establecer causalidad.

En América Latina las observaciones recientes señalan que su frecuencia está en aumento. Además, las poblaciones latinoamericanas con EM presentan características únicas, como una prevalencia más alta entre mestizos y caucásicos de ascendencia europea, mientras que en los grupos indioamericanos no mezclados la enfermedad no ha sido identificada. (13) Brasil, Cuba y Martinica tienen prevalencias más altas en afroamericanos y mulatos que en grupos similares en Estados Unidos y África. Los cubanos y cubano-americanos residentes en La Florida tienen prevalencias de 40/100000 y presentan un porcentaje mayor de las formas primariamente progresivas, mientras que los cubanos que viven en la isla muestran una tendencia idéntica. En México se ha experimentado un aumento de 29 veces desde los informes de la década de 1970, aumentando la prevalencia de 1.6/100000 a 12/100000. Argentina y Uruguay tienen la influencia genética caucásica más importante en Latinoamérica y muestran prevalencias nacionales de 15.6-17.5/100000 y 20/100000, respectivamente. (13)

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) se ha reportado un aumento en la frecuencia de la enfermedad en una población relativamente cautiva. De Enero 1972 a Diciembre 1992 se tuvieron 272 pacientes con diagnóstico definitivo de EM, con una relación hombre-mujer de 0.6:1 con una edad media de inicio de 27 años. El síntoma más frecuente de inicio al ser atendidos en el Instituto fue neuritis óptica (28%) mientras que en el largo plazo el cuadro clínico predominante fue el síndrome piramidal (65%) con una escala de discapacidad al final del seguimiento de 6.0. (5, 12)

La esclerosis múltiple es una alteración del sistema inmunológico con afectación al sistema nervioso central y que potencialmente puede producir una constelación de síntomas y signos que pueden ocurrir como consecuencia de una o varias lesiones en diferentes localizaciones del encéfalo. El conocimiento actual permite afirmar que el daño tisular en la EM es debido a un proceso autoinmune mediado por células T; sin embargo los anticuerpos, la vulnerabilidad de la mielina, los oligodendrocitos y axones también contribuyen a los diferentes fenotipos de la EM (14,15). La etiología de la enfermedad permanece aún desconocida, sin embargo, el aspecto histológico de las lesiones, los datos genéticos, los datos que ha arrojado la investigación en el modelo murino y la respuesta de los pacientes al tratamiento inmunosupresor apoyan el concepto de que la EM es una enfermedad autoinmune mediada por células T CD4+ activadas con especificidad por los componentes de la vaina de mielina (15). No se puede negar el papel fundamental que juegan las células T en el inicio y perpetuación de la enfermedad pero otros tipos celulares como los macrófagos, anticuerpos y diversos mediadores inmunológicos contribuyen también al daño de la mielina, de los oligodendrocitos y de los axones (15).

A pesar de que los signos y síntomas de la enfermedad son impredecibles en la EM, existen ciertas presentaciones que ocurren de manera frecuente dentro del amplio espectro de la enfermedad y que son el reflejo de la afección primaria a la sustancia blanca. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los enfermos presentarán recaídas agudas seguidas de periodos de recuperación; sin embargo, con el paso del tiempo muchos experimentarán progresión de la enfermedad con la discapacidad asociada. Se conoce que el deterioro y la progresión de la discapacidad ocurre por 2 mecanismos: 1.-



empeoramiento progresivo debido a la recuperación incompleta de los períodos de exacerbación y 2.- un deterioro gradual que caracteriza a las formas progresivas (16).

En 1995-1996 se codificó la nomenclatura actual que define los cursos clínicos de la EM y que ha sido dividida en 4 tipos (17):

- 1) Brote-remisión (BR): Definida por episodios de recaídas con recuperación clínica completa o bien que deja secuelas funcionales después de la recuperación. Durante los períodos entre las recaídas no hay progresión de la enfermedad.
- 2) Progresiva primaria (PP): Definida con empeoramiento clínico desde el inicio con periodos de meseta clínica temporales con nula o escasa mejoría. Estos pacientes no tienen episodios de exacerbaciones agudas.
- 3) Progresiva secundaria (SP): Definida como empeoramiento clínico progresivo intercurrente con episodios de recaídas, remisiones mínimas y, en ocasiones, períodos de meseta cortos en los que existe progresión de la discapacidad; este curso clínico sigue a un periodo claro de RR.
- 4) Progresiva-recurrente (PR): Definida como progresión clínica desde el inicio de la enfermedad intercurrente con periodos claros de exacerbaciones entre los cuales no existe una recuperación clínica completa y sí existe un claro déficit funcional.

El concepto de “enfermedad benigna” requiere que los pacientes permanezcan completamente funcionales en todos sus sistemas neurológicos a 15 años de distancia del inicio de la enfermedad. El concepto “enfermedad maligna” requiere indicadores de un

curso clínico rápidamente progresivo que lleva a discapacidad significativa en varios sistemas funcionales neurológicos en el corto plazo (17).

En cuanto al tratamiento modificador del curso de la enfermedad, se define como aquél que en ensayos clínicos controlados ha demostrado eficacia para modificar la actividad de la enfermedad (disminuir el número y gravedad de los brotes o prevenir o posponer la progresión y la discapacidad). En la actualidad disponemos de cuatro fármacos cuya indicación aprobada es la EM y que podemos agrupar en inmunomoduladores: interferón (IFN)  $\beta$  en sus diferentes formas y el acetato de glatirámico, e inmunosupresores como la azatioprina y la mitoxantrona.

Las recomendaciones de tratamiento en EM-BR con IFN  $\beta$  1a y 1b se basan en estudios clase I donde el IFN  $\beta$  ha demostrado reducir la tasa de brotes en pacientes con EM (recomendación de tipo A). Los tratamientos con IFN  $\beta$  producen un efecto beneficioso en las medidas de actividad evaluada por IRM (18,19,20).

Los criterios actuales para iniciar tratamiento con IFN  $\beta$  son: presencia de al menos 2 brotes en los últimos 3 años sin incluir brotes sensitivos subjetivos y tener una puntuación en el EDSS entre 0-5.5. En la EM-SP (21,22,23) el IFN  $\beta$  -1b probablemente enlentece la progresión de la discapacidad (recomendación tipo B) y es apropiado tratar con 1b ó 1a (44mcg) a los pacientes con EM-SP que todavía presentan brotes (grado de recomendación A).

La ciclofosfamida (CFM) tiene propiedades antimitóticas e inmunosupresoras. Los mecanismos propuestos para explicar el efecto sobre el sistema inmunitario de la CFM son, entre otros, el descenso del número absoluto de células T o una normalización del porcentaje en sangre periférica de células T colaboradoras respecto de las células T

supresoras, a través de la reducción de las células T colaboradoras, reducción de las células B circulantes y descenso en la síntesis de IgG en el SNC (24). Los resultados de los ensayos aleatorizados, simples o doble ciego y controlados con placebo han sido modestos y demuestran que el régimen de inducción única no produce remisiones duraderas y que es necesario algún tipo de terapia de mantenimiento (25). Los efectos adversos son múltiples: alopecia, náusea, vómito, tos y hematuria, y un riesgo elevado de neoplasias (leucemia, cáncer vesical) durante el tratamiento a largo plazo por lo que debe reservarse para pacientes jóvenes con EM progresiva que no han respondido a otros tratamientos (26). También se ha demostrado que en pacientes bajo tratamiento con IFN- $\beta$ , los pulsos de ciclofosfamida disminuyen la carga lesional más efectivamente que los pulsos de metilprednisolona solos. (36). El metotrexate tiene una recomendación grado C para el tratamiento de la EM (27).

La mitoxantrona es un derivado de la antraciclina con elevada actividad antitumoral y menor toxicidad cardiaca en comparación con sus predecesores como la daunorrubicina y la doxorrubicina. La mitoxantrona ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de las formas progresivas de EM; la cardiotoxicidad está relacionada con la dosis, de modo que el tratamiento a largo plazo con mitoxantrona requerirá especial atención y actualmente se recomienda no sobrepasar los 140 mg/m<sup>2</sup>sc en dosis total (28,29). Los efectos secundarios más importantes son hepatotoxicidad, mielosupresión, leucemia, falla cardiaca, neumonitis intersticial, síndrome de lisis tumoral, falla renal aguda, hemorragias a diferentes niveles, hipotensión arterial, predisposición a infecciones, alopecia, arritmias cardiacas y estomatitis. Sin embargo, llama la atención que en siete reuniones ECTRIMS se han presentado pósters sobre tratamiento inmunosupresor en EM, observando que a

pesar de los lineamientos existentes sobre mitoxantrona como primera elección antes de ciclofosfamida, en la mayoría de los casos se utilizaron otros medicamentos. (38).

Los estudios iniciales con CFM datan de 1983 (32) en los cuales se demostró que el 80% de los pacientes mejoraron o se estabilizaron a 12 meses de tratamiento; en otro estudio (33) se observó retraso en la progresión de la enfermedad a 24 y 30 meses siendo más notable este beneficio en sujetos jóvenes que en adultos mayores. En otro reporte se logró demostrar mayor beneficio del tratamiento si los pacientes tenían un menor tiempo de duración en la etapa progresiva (34); de tal forma que en pacientes jóvenes con menor duración de la etapa progresiva, en una escala de discapacidad entre 3.0 y 6.0 y con evidencia clínica/paraclínica de actividad se obtienen los mejores beneficios.

De acuerdo a estos parámetros y opciones de tratamiento, los pacientes con EM que no responden, o responden de una manera subóptima al tratamiento con inmunomoduladores que continúan experimentando el mismo o mayor número de brotes y una progresión en la discapacidad de al menos 1 punto en los últimos 6 meses sin relación a brotes ó 2 puntos en relación a brotes son los candidatos óptimos a esta terapéutica; sin embargo no existen criterios claros de falta de respuesta o de respuesta subóptima al tratamiento modificador de la enfermedad en EM. Dos consensos recientes (30,31) señalan considerar como respondedores subóptimos a los pacientes que documentaran uno o más brotes, aumento sostenido de la progresión medido en la Expanded Disability Status Scale (EDSS) como 1 punto durante 6 meses a un año tras el inicio del tratamiento y considerar como EM rápidamente deteriorante a los pacientes que estén o no recibiendo inmunomodulador y que presenten al menos 2 brotes en un periodo de 6 meses con aumento en la EDSS de al menos 1 punto no relacionado a brote ó 2 puntos relacionado a

brote. En este grupo de pacientes que no cumplan con los requisitos para iniciar tratamiento con mitoxantrona como está recomendado sugerimos la inclusión de los mismos a un programa mensual de administración de CFM (800mg/m<sup>2</sup>sc) (35) más metilprednisolona (MPN) (1gr) durante al menos 12 meses, tomando en cuenta el menor número de efectos secundarios comparado con mitoxantrona y la posibilidad de combinar la CFM con otro tipo de terapia inmunomoduladora si es que está disponible.

### **Planteamiento del problema.**

Tomando en cuenta el perfil de seguridad de mitoxantrona y ciclofosfamida, consideramos que el uso de este último fármaco en asociación con MPN en administración mensual es una mejor opción para pacientes jóvenes con progresión de la discapacidad medida por EDSS de 1 punto en los últimos 6 meses sin relación a brotes o de 2 puntos en relación a brote. Tomamos como referencia 6 meses pues el mayor beneficio de la ciclofosfamida se ha demostrado en sujetos con una menor duración de la etapa progresiva. En esta forma proponemos que la CFM (800mg/ m<sup>2</sup>sc) IV + MPD (1 gr IV) mensual en pacientes con EM rápidamente progresiva disminuye el índice de progresión (IP) de la discapacidad a menos de 0.6 comparado con el índice de progresión esperado a un año.

### **Hipótesis.**

H1: En pacientes con EM rápidamente progresiva o con falla al tratamiento con IFN  $\beta$  el uso de CFM + MPD mensual disminuye el IP de la discapacidad a menos de 0.6 comparado con el índice de progresión esperado a un año. 2

H0: El uso de CFM + MPD mensual en pacientes con EM rápidamente progresiva o con falla al tratamiento con IFN  $\beta$  no tiene impacto en el IP de la discapacidad esperado a un año.

### **Objetivo.**

Demostrar que el uso de CFM + MPD mensual en pacientes con EM rápidamente progresiva o con falla a tratamiento inmunosupresor disminuye el índice de progresión de la discapacidad a menos de 0.6 a 1 año de tratamiento.

### **Justificación.**

En base a que EM es una enfermedad inflamatoria, mediada por el brazo de inmunidad celular principalmente y que existen cerca de 40 estudios reportados en la literatura que demuestran el efecto benéfico de la CFM en sujetos con EM SP proponemos que su uso protocolizado en sujetos seleccionados, en asociación con MPD, enlentece la progresión de la enfermedad y permite ofrecer una terapia a este grupo de pacientes que tienen *per se* un mal pronóstico funcional en el corto plazo.

### **Metodología.**

Planteamos un estudio piloto con un mínimo de 10 pacientes.

Población y muestra. Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluirán pacientes con EM definida con al menos 2 años de diagnóstico, que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador y que cumplan criterios de falla a tratamiento con IFN  $\beta$ , o rápidamente progresiva que sean vistos por consulta externa y urgencias del

INNN. Todos los pacientes deberán tener una resonancia magnética de encéfalo (IRM) y laboratorios generales incluyendo biometría hemática, funcionamiento hepático y general de orina antes de iniciar el tratamiento. En forma mensual, una semana previa al siguiente ciclo de tratamiento se valorarán nuevos exámenes de laboratorio para observar si existen contraindicaciones para la aplicación de los medicamentos. Se repetirán dichos exámenes antes de cumplir el mes de acuerdo a los resultados y el estado clínico de cada paciente. En caso de efectos adversos (elevación de enzimas hepáticas más de tres veces lo normal, leucopenia, hematuria) se disminuirá la dosis un 25-30%, eliminando al paciente del estudio si a pesar de la modificación de la dosis continúa con datos de falla hepática. Se repetirán los sistemas funcionales, EDSS, y EDSS en caso de brotes cada tres meses, y se realizarán nuevamente IP y el multiple sclerosis severity score (MSSS) al cumplir el año de tratamiento. Las escalas al seguimiento se realizarán por dos neurólogos ajenos a este estudio. Se repetirá una IRM a los seis y a los 12 meses de tratamiento. Para medir y comparar la carga lesional en las resonancias, debido a que no contamos con el software para realizar volumetría (38), se tomará el corte axial en T2 a nivel de los ventrículos laterales, cada hemisferio cerebral se dividirá en cuadrantes, y se contará el número de lesiones totales por cuadrante, así como el número de lesiones captantes de gadolinio por cuadrante. El tratamiento se planeará a seis meses y de acuerdo a la respuesta clínica y por imagen, se decidirá si se aplican 3-6 bolos más. Para valorar esto, se utilizarán nuevamente los criterios de inclusión en cuanto a progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los resultados se evaluarán a seis y a doce meses de tratamiento.

**Criterios de selección del estudio.**

## Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de EM BR o comportamiento SP con al menos dos años de diagnóstico por criterios de McDonald modificados.

Al menos un brote en los seis meses previos.

EDSS menor de 7.0

Falla al tratamiento con IFN  $\beta$  definido como tres o más brotes objetivos en un año o dos brotes o más en seis meses que ameriten tratamiento con metilprednisolona.

Incremento de al menos 1 punto en la EDSS en los 12 meses previos no relacionado a brote o incremento en 2 puntos en la EDSS en relación a brotes con progresión de la discapacidad medida por EDSS de 1 punto en los últimos 6 meses sin relación a brotes o de 2 puntos en relación a brote para EMBR rápidamente deteriorante. EM secundariamente progresiva con brotes cercanos: al menos un brote en los seis meses previos.

## Exclusión:

No cumplir con los criterios diagnósticos de McDonald modificados.

Enfermedades concomitantes (neoplasias intracraneales, enfermedades autoinmunes asociadas) al momento del diagnóstico.

Embarazo

Antecedente de hipersensibilidad al medicamento

Infección en el último mes previo al tratamiento



Eliminación:

Efectos secundarios graves: leucopenia, elevación persistente de enzimas hepáticas más de tres veces lo normal

Infecciones

Embarazo

### **Variables.**

Independiente.

Ciclofosfamida más metilprednisolona IV administración mensual

Dependiente.

EDSS y sistemas funcionales, carga lesional por IRM, índice de progresión, número de brotes durante el año de tratamiento, MSSS (multiple sclerosis severity score).

### **Análisis estadístico.**

Comparación de medias por t pareada,  $\chi^2$  para variables dicotómicas. Paquete estadístico: SPSS versión 12.0.

### **Consideraciones éticas.**

La CFM y la MPN se han utilizado en forma exitosa en pacientes con esclerosis múltiple tipo clínico brote remisión con falla al tratamiento inmunomodulador. Sus beneficios son: enlentecimiento de la progresión de la discapacidad medida por EDSS, disminución de la carga lesional medida por lesiones captantes de gadolinio en la IRM; si bien es

considerado un fármaco de segunda línea en el tratamiento de estos pacientes, su no cardiotoxicidad, no límite acumulado de medicamento (a diferencia de mitoxantrona) de por vida ha demostrado su beneficio en algunos ensayos no controlados. El uso en pacientes con EMBR rápidamente progresiva y con falla al tratamiento convencional no está contraindicada y en nuestro estudio se establecerá dicho tratamiento en base a las recomendaciones en posología hecha por la FDA, la norma oficial vigente de nuestro país y la declaración de Helsinki en su última revisión. El que nuestros pacientes sean valorados por un Neurólogo, en forma intrahospitalaria y frecuente por consulta externa, nos permitirá determinar que el medicamento se mantenga únicamente si no pone en riesgo la salud de cada paciente.

**Aporte financiero.**

No

**Recursos con los que se cuenta:**

Archivo clínico, registro de pacientes en Urgencias, Consulta externa y el servicio de Neurología del INNN.

**Recursos a solicitar.**

Ciclofosfamida frasco ampula de administración IV

Metilprednisolona frasco ampula de 1 gr IV



progresión														
Cuadro clínico *	x													
Tratamiento **		x	x	x	x	x	x	x †	x	x	x	x	x	
Laboratorio ***	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EDSS	x				x				x					x
MSSS	x													x
IP	x													x
IRM	x							x						x

\* Sintomático

\*\* Bolos de ciclofosfamida y metilprednisolona

† De acuerdo a la progresión se valorará después de seis meses si se aplican tres a seis bolos más de tratamiento

\*\*\* Examen general de orina, biometría hemática, funcionamiento hepático

## Resultados.

Se reportan resultados preliminares.

Al momento actual del estudio, enero 2008, se han incluido 16 pacientes (tabla 1), (tabla 2, medias iniciales).

Paciente	Género	Edad	Tiempo de evolución †	Tiempo de diagnóstico	Indicación de inclusión	Índice de progresión	Tratamiento recibido
1	Mujer	16	10	8	BR RD*	0.60	Bolos de MPN
2	Mujer	36	3	2	SP BC**	2.00	Azatioprina
3	Hombre	34	2	2	BR RD	3.00	Bolos de MPN
4	Hombre	29	13	13	BR RD	0.38	Combinación***
5	Hombre	21	2	2	BR RD	2.25	Bolos de MPN
6	Hombre	26	2	2	BR RD	1.75	Bolos de MPN
7	Mujer	32	19	16	SP BC	0.31	Combinación
8	Hombre	28	8	7	SP BC	0.81	Combinación
9	Mujer	29	5	2	SP BC	1.40	Combinación
10	Hombre	25	7	7	SP BC	0.64	Combinación
11	Mujer	28	5	3	SP BC	1.10	Bolos de MPN
12	Mujer	39	3	3	BR RD	2.50	Azatioprina
13	Mujer	28	13	5	SP BC	1.25	Bolos de MPN
14	Hombre	19	3	2	BR RD	2.00	Azatioprina
15	Mujer	23	3	2	Falla a IFN	2.00	IFN $\beta$ -1a
16	Mujer	26	2	2	BR RD	3.00	Bolos de MPN

Tabla 1. Datos epidemiológicos de los pacientes incluidos inicialmente.

\*BR RD: brote remisión rápidamente deteriorante

\*\* SP BC: Secundariamente progresiva con brotes cercanos

\*\*\* Combinación de cualquier inmunosupresor con inmunomodulador

† Cada vez que se utiliza la variable tiempo, ésta es en años

<b>Variab</b> les	<b>Media</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
Edad	27.4	26.0	28.5
Índice de progresión inicial	1.56	1.54	1.57
Tiempo de evolución	6.25	5.28	7.0
EDSS inicial	5.65	5.12	6.05

Tabla 2. Medias para edad, índice de progresión, tiempo de evolución y EDSS inicial totales, y divididas por género. Nuevamente el tiempo de evolución y la edad son en años.

De estos, 10 han terminado los primeros 6 meses de tratamiento y 7 el año. Dos pacientes más completarán sus primeros 6 meses de tratamiento en febrero del 2008. Cuatro pacientes se perdieron en el seguimiento. Se eliminó un paciente por efectos adversos (paciente 3). Dicho paciente presentó hepatitis con elevación de enzimas hepáticas a más de tres veces lo normal. La paciente 12 presentó también elevación de enzimas hepáticas, lo cual no ha vuelto a suceder al modificar su dosis a 600 mg/m<sup>2</sup>sc.

Evaluación a seis meses de tratamiento.

Diez pacientes han completado los primeros seis meses de tratamiento. En la tabla 3 se desglosan los criterios de inclusión, tanto en el total de pacientes, como dividido por género.

<b>Indicación de CFM y MPN</b>	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
EM BR rápidamente progresiva	8	4	4
EM SP con brotes cercanos	2	1	1

Tabla 3. Pacientes que han completado 6 meses de tratamiento, divididos por género y por indicación del tratamiento. Hasta este momento no se han valorado pacientes con falla al IFN.

Se valora comparativamente el EDSS inicial con el EDSS a 6 meses por grupo según indicación de CFM y MPN. La tabla 4 muestra los resultados, observando progresión de la discapacidad según los sistemas funcionales en el grupo de EM BR rápidamente deteriorante, sugiriendo una evolución más lenta para las formas secundariamente progresivas con brotes cercanos. Sin embargo, esto se valorará mejor por medio del índice de progresión cuando los pacientes cumplan el año de seguimiento. En cuanto a los resultados de las imágenes de resonancia magnética, no se observaron cambios.

Evaluación a un año de tratamiento.

Siete pacientes han completado el protocolo. La tabla 5 desglosa los datos de los pacientes según la indicación de CFM y MPN así como el género. El 57.1% de los pacientes presentan EM BR rápidamente deteriorante y el 42.9% son pacientes con EM SP con brotes cercanos. La edad mínima fue de 16 años y la máxima de 32, con una media de 25.

<b>Discapacidad e indicación de CFM y MPN</b>	<b>Media</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	<b>Intervalo de confianza 5%</b>
EDSS inicial BR RD	5.0	3.8277-6.3723	5.1389-5.0000
EDSS inicial SP BC	6.0	4.9058-7.2942	6.1389-6.5000
EDSS a 6 meses BR RD	5.5	3.9930-7.2070	5.6389-6.0000
EDSS a 6 meses SP BC	6.0	4.7707-7.6293	6.2222-6.0000

Tabla 4. Evaluación del EDSS al inicio y a los seis meses según la indicación de CFM y MPN. Se observa mayor progresión en las formas definidas como brote remisión rápidamente deteriorante.

<b>Indicación de CFM y MPN</b>	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
EM BR rápidamente deteriorante	4	3	1
EM SP con brotes cercanos	3	2	1

Tabla 5. Pacientes que han completado el año de tratamiento, divididos por género y según indicación de ciclofosfamida y metilprednisolona

La media del MSSS inicial fue de 7.4414 y la final de 7.5585. La media del EDSS inicial de este grupo fue de 5.0. La media del EDSS al año de los siete pacientes fue de 6.5, con intervalos de confianza (IC) de 95% 5.4502-7.4069, y del 5% 6.3651-6.0000, cuando el inicial fue de 5.3571, con IC 95% de 4.3684-6.3458, y con IC 5% de 5.3968-6.0000. En la tabla 6 se muestran las medias del índice de progresión al inicio y al año de tratamiento, siendo la media del IP inicial de 0.93.

Para determinar si realmente existe una disminución en la velocidad de progresión de la discapacidad, se toma en cuenta el valor descrito en la metodología dado como corte al IP que es 0.6. Valores mayores se consideran rápida progresión, y los iguales o menores a 0.6 se consideran como enlentecimiento o mantenimiento de la velocidad de progresión.



<b>Índice de progresión de discapacidad</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
Índice de progresión inicial	0.31	3.00	0.93
Índice de progresión al año	0.27	2.83	1.01

Tabla 6. Comparación de las medias de los índices de progresión al inicio y al año de tratamiento, donde de manera inicial parece haber una disminución en la progresión.

De acuerdo a este parámetro, tres pacientes tuvieron un aumento en la velocidad de progresión y los otros cuatro se mantuvieron iguales o tuvieron una disminución en la velocidad de progresión. Sin embargo, de acuerdo a lo observado en la tabla 7, al utilizar la Prueba exacta de Fisher y la  $\chi^2$ , el resultado es no significativo estadísticamente.

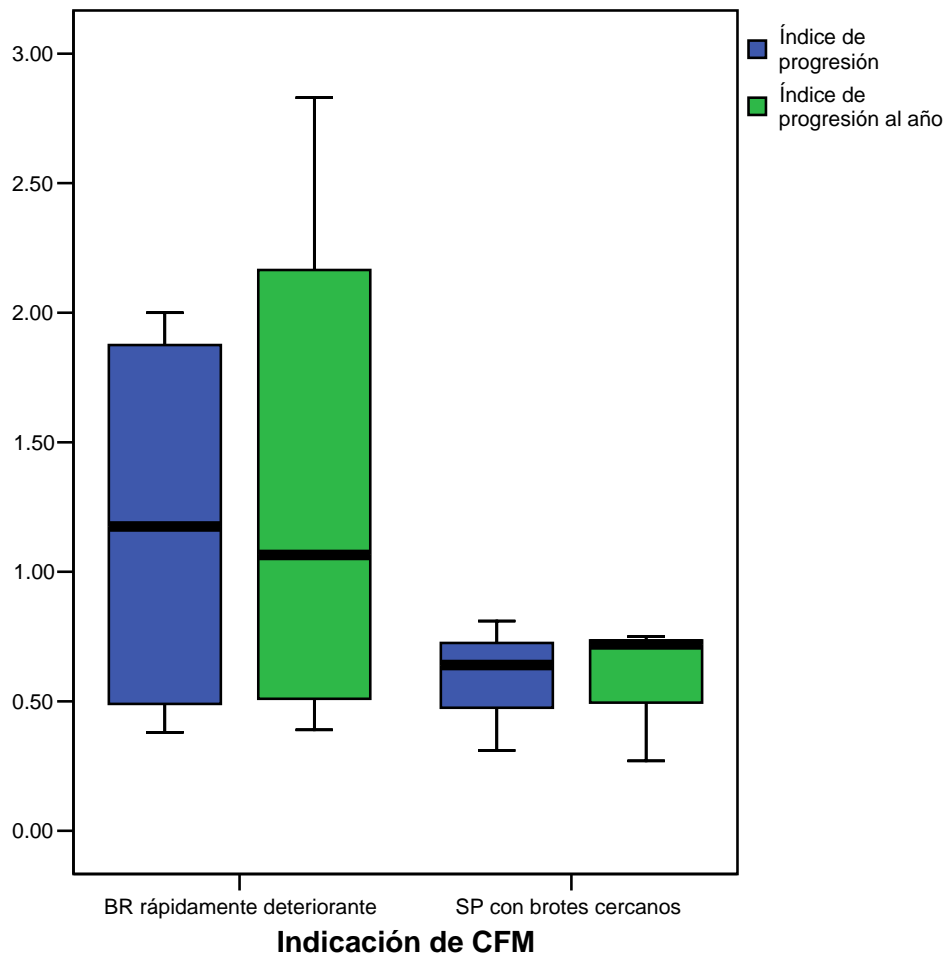
<b>Género</b>	<b>Total</b>	<b>Aumento en velocidad de progresión</b>	<b>Enlentece o mantiene velocidad de progresión</b>	<b><i>p</i></b>
Masculino	5	2	3	
Femenino	2	1	1	
Total	7	3	4	0.809

Tabla 7. División de los siete pacientes que han completado el año de tratamiento por género y por aumento o enlentecimiento/mantenimiento de la velocidad de progresión de acuerdo a los índices de progresión inicial y al año de tratamiento. El resultado es estadísticamente no significativo.

Para valorar si existe diferencia en la velocidad de progresión de acuerdo a la indicación para tratar con CFM y MPN, estos siete pacientes se dividieron EM BR rápidamente deteriorante y EM SP con brotes cercanos. Para el primer grupo, la media del IP inicial fue de 1.18 con IC de 95% de -0.1081-2.4731, mientras que la del IP al año fue de 1.34 con IC del 95% de -0.4182-3.0932. En el grupo de EM SP con brotes cercanos, la media del IP inicial fue de 0.59, con IC 95% de -0.449-1.2182, mientras que la del IP al año de tratamiento fue de 0.58, con IC 95% de -0.0880-1.2480 (Fig. 1). Para determinar si estos

cambios son significativos, se realizaron la Prueba exacta de Fisher y la  $\chi^2$ , obteniendo un valor de  $p$  de 0.714.

Fig. 1. Valoración del IP por grupos. En el eje de las x de acuerdo a la indicación de CFM y MPN, y en el de las y, de acuerdo al IP. Se observa por columnas para cada grupo el IP inicial y el obtenido al año de tratamiento.



En cuanto a los resultados de las imágenes de resonancia magnética al año, solamente en un caso disminuyó cualitativamente el volumen lesional y el resto se mantuvo sin cambios.

**Discusión.**

Se trata de un estudio diseñado a un año. Se observa que el tratamiento en general es bien tolerado, presentando como principal efecto adverso hasta el momento la hepatitis medicamentosa, que en ninguno de los dos casos ha sido severa y que ha cedido al suspender el tratamiento.

Al realizar el análisis del seguimiento de los 10 pacientes que han completado seis meses de tratamiento, se observa ya una tendencia a disminuir la velocidad de progresión de discapacidad según las comparaciones entre el EDSS inicial y el EDSS a seis meses, principalmente para el grupo de pacientes de EM SP con brotes cercanos. Sin embargo, la discapacidad sigue aumentando, independientemente de la indicación de CFM y MPN. Hasta ese momento de la evaluación tampoco se observan cambios en la carga lesional por IRM.

En cuanto a la evaluación como grupo de los siete pacientes que han terminado el protocolo, también se observa aumento del MSSS y del EDSS iniciales con respecto a los obtenidos un año después; sin embargo, el MSSS se mantiene en la percentila 8 tanto al inicio como al final del tratamiento. El valor más relevante al año de seguimiento es el índice de progresión. Para este estudio, se tomó un IP al año de 0.6 ó menos para determinar enlentecimiento o mantenimiento del IP esperado, y más de 0.6 como aumento en la velocidad de progresión. Si bien los resultados no son estadísticamente significativos, se observa una tendencia a disminuir la velocidad de progresión en relación al IP esperado, principalmente en el grupo de EM SP con brotes cercanos en donde el IP se mantiene estable. En los casos de EM BR rápidamente deteriorante hay

una progresión o empeoramiento más rápido que en el grupo previo. Posiblemente en estos casos exista más bien un componente degenerativo mayor al inflamatorio. En cuanto al resultado de la IRM al año de seguimiento, en seis casos no hay cambios y en uno hay una discreta mejoría. De cualquier forma, no hay aumento en las lesiones activas, lo que aunado a lo observado en el grupo de EM SP con brotes cercanos, apoya el uso de estos inmunosupresores para disminuir la actividad inflamatoria.

Este estudio tiene varias limitaciones. Aunque se trata de un estudio piloto, el 25% de los pacientes se ha perdido durante el seguimiento pero se han ingresado nuevos pacientes, y estamos en espera de concluir el seguimiento para el análisis final. Además, falta dar seguimiento a los pacientes que han terminado el protocolo para determinar si la tendencia observada se mantiene a mediano y a largo plazo, para ver si se desarrollarán o no efectos adversos por uso de CFM y MPN por tiempo prolongado. De acuerdo al estado clínico y a los resultados de IRM, podría pensarse en un predominio del componente degenerativo en la mayoría de estos pacientes, por lo que el glatirámero de acetato se vuelve una opción terapéutica al concluir el calendario de aplicación de CFM y MPN programado.

### **Conclusión.**

Aunque no se ha demostrado un enlentecimiento del IP en forma estadísticamente significativa, sí se observa una tendencia a disminuir la velocidad de progresión. Para determinar si esto es real, con estos resultados se justifica aumentar el número de pacientes incluidos en el protocolo.

**Referencias.**

- 1 Swing C, Barnard CCA. Insights into the aetiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol* 1998;76:47-54.
- 2 Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;16:34-38.
- 3 Kurtzke JF. Geography in multiple sclerosis. *J Neurol* 1977;215:1-26.
- 4 Alter M, Olivares L. Multiple sclerosis in México. an epidemiology study. *Arch Neurol* 1979;23:451-459.
- 5 Corona T, Rodríguez JL, Otero E, et al. Multiple sclerosis in México: hospital cases at the Nacional Institute of Neurology and Neurosurgery, México city. *Neurología* 1996;11(5):20-23.
- 6 Leibowitz U, Sharon D, Hiter M. Geographical considerations in multiple sclerosis. *Brain* 1967;90(4):871-886.
- 7 Leibowitz U, Halperin L, Alter M. Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. *Arch Neurol* 1964; May 10:502.
- 8 Ebers GC, Sandovick AD. The geographical distribution of multiple sclerosis. A review. *Neuroepidemiology* 1993;12:1-5.
- 9 Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985 Jun 8;1(8441):1313.
- 10 Sadovnick AD, Ebers GC, Dymant DA, et al. Evidence for genetic bases of multiple sclerosis. *Lancet* 1996;347:1728-1730.
- 11 Van der Mei AF, Kilpatrick T, Butzkueven H, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003(August 9);327:316.
- 12 González O, Sotelo J. Is the frequency of multiple sclerosis increasing in México? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):528.
- 13 Rivera MV y Cabrera GJ. La esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Médico Interamericano* 2000;19(10): 458-465.
- 14 Farlin DE, McFarland HF. Multiple sclerosis. Part 2. *N Engl J Med* 1982;307:1246-1251.
- 15 Noseworthy JH, Luccinetti C, Rodríguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-952.

- 16 Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
- 17 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisor Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911
- 18 The IFN  $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group. Interferon  $\beta$  -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
- 19 Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular interferon  $\beta$  -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
- 20 PRISMS (prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
- 21 Goodkin DE, and the North American SPMS Study Group. The North American Study of interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive multiple sclerosis. 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, CA 2000; Abstract LBN.002.
- 22 Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon  $\beta$ -1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon  $\beta$ -1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-1504.
- 23 Cohen JA, Goodman AD, Heidenreich FR et al. Results of IMPACT, a phase III trial of interferon  $\beta$  -1a in secondary progressive MS. *Neurology* 2001;56(suppl. 3):A148-149.
- 24 Weinstock-Guttman B, Kinel RP, Cohen JA, et al. Treatment of fulminant multiple sclerosis with cyclophosphamide. *Neurologist* 1997;3:178-185.
- 25 Khan O, Zvartau-Hind M, Kamholz J et al. Efficacy and tolerability of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating MS patients resistant to conventional treatments. *Neurology* 2000;54:A337.

- 26 Jeffrey DR. The argument against the use of cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;223:41-46.
- 27 Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Data base syst Rev* 2004;2:CD003208.
- 28 Hartung HP, Gonsette R, Konig N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002;360(9350):2018-25.
- 29 Hartung HP, Gonsette R, the MIMS-Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized, observer-blind European phase III multicenter study: clinical results. *Mult Scler* 1998;4:325.
- 30 Freedman MS, Blumhardt LD, Brochet B et al. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(1):19-23.
- 31 Cohen BA, Khan O, Jeffrey DR et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004;12 Suppl 6:S33-S40.
- 32 Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three arm study of high dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *N Engl J Med* 1983;43:910-918.
- 33 Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993;43:910-918.
- 34 Hohal 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. *Mult Scler* 1999;5:403-409.
- 35 Zephir H, de Seze J, Duhamel A, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci* 2004;218:73-77.
- 36 Smith D. Preliminary Analysis of a trial of pulse cyclophosphamide in IFN  $\beta$ -resistant active MS. *J Neurol Sci* 2004;223:73-79.
- 37 Hommes OR, et al. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second international questionnaire. *J Neurol Sci* 2004;223:65-67

- 38 Barkhof F. Assessing treatment effects on axonal loss--evidence from MRI monitored clinical trials. *J Neurol* 2004 Sep;251 Suppl 4:IV6-12



## Anexo 1

Hoja de recolección de datos.

Folio: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Antecedentes heredofamiliares de importancia: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_Antecedentes personales patológicos de importancia: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Fecha del Diagnóstico \_\_\_\_\_:

Poser: \_\_\_\_\_ McDonald: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_Cuadro clínico al diagnóstico \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Forma clínica, fecha cuando inició (por historia) y características clínicas al momento de la consulta de primera

vez: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Estudios de imagen al momento del diagnóstico en el INNN y en la última visita asentada en el expediente

clínico. \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha de la última exacerbación \_\_\_\_\_

Estudios de laboratorio al momento del diagnóstico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Enfermedades concomitantes y tratamientos recibidos desarrollados y/o diagnosticados

en el curso de la enfermedad: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EDSS inicial \_\_\_\_\_ EDSS en la última visita \_\_\_\_\_

Tratamientos recibidos modificadores de la enfermedad/inmunosupresores, fecha de inicio, tiempo de recibirlo, motivos de suspensión y dosis\_\_\_\_\_

---

---

---

Exploración neurológica en la última visita\_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

\*\*De preferencia utilizar diagnósticos sindromáticos y/o características clínicas objetivas a la exploración física.

Anexo 2.

Carta de consentimiento informado

Nombre:

Edad:

Expediente:

Consentimiento informado.

Forma de consentimiento escrito para participar en el proyecto de investigación sobre tratamiento con ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosa de aplicación mensual como tratamiento para esclerosis múltiple rápidamente progresiva.

En la esclerosis múltiple brote remisión (EMBR) con rápida progresión y brotes graves se recomienda el uso de mitoxantrona y como 2<sup>a</sup> línea el uso de ciclofosfamida, mientras que en la EM secundaria progresiva (SP) se sugiere el uso de mitoxantrona y como 2<sup>a</sup> línea nuevamente ciclofosfamida. En estos últimos casos, cuando hablamos de mitoxantrona nos enfrentamos a un medicamento que tiene alta cardiotoxicidad irreversible y existe una dosis total acumulada de por vida de 140 mg/m<sup>2</sup> y es la principal causa de limitación para su uso. En nuestro medio, la disponibilidad del fármaco ocasiona una limitación importante para el uso del mismo, de tal forma que la opción del uso de ciclofosfamida en el grupo de pacientes con EMBR rápidamente progresiva y brotes graves así como en pacientes con fenotipo SP se torna más viable por lo que proponemos protocolizar su uso en nuestro medio siguiendo los lineamientos definidos en estudios previos y estableciendo un programa de seguimiento.

Se me ha explicado que este medicamento puede causar efectos secundarios que pueden poner en riesgo la vida de mi familiar como lo son: disminución de la presión arterial (hipotensión), náusea, vómito, dolor de cabeza, alopecia y en casos graves esterilidad.

Me han informado que en otros estudios se ha observado que el uso de ciclofosfamida disminuye la progresión de la enfermedad y la carga lesional por resonancia magnética.

Por lo anterior:

1. Autorizo a los médicos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía a administrar los medicamentos ciclofosfamida a dosis de 800 mg/m<sup>2</sup>sc y metilprednisolona 1 gramo en forma mensual durante el tiempo que el médico tratante considere necesario.

2. Estoy en pleno conocimiento de los riesgos y potenciales beneficios que implica el recibir este tratamiento y acepto de conformidad, librando de toda responsabilidad médico legal al personal médico y paramédico de este Instituto.

3. Acepto la realización de los estudios como punción lumbar, estudios de laboratorio generales y otros procedimientos invasivos que pueda requerir mi familiar en vista de las complicaciones esperadas y de las cuales tengo pleno conocimiento.

4. Me comprometo a estar pendiente de su evolución y al corriente de sus citas de seguimiento por la consulta externa de este Instituto.

La Dra. Georgina Arrambide García Residente de Neurología e investigador de este Instituto y el Dr. José Flores Rivera médico de la Clínica de Enfermedades Desmielinizantes de este Instituto solicitan mi permiso para realizar los procedimientos y planes terapéuticos mencionados antes para obtener muestras de sangre, y de líquido cefalorraquídeo por medio de punción lumbar en caso necesario, para dar seguimiento y

control del tratamiento de mi familiar y que no son estrictamente necesarios en el cuidado de su problema.

El grupo de investigadores está particularmente interesado en:

1 Conocer si el uso de ciclofosfamida más metilprednisolona de aplicación intravenosa mensual disminuye la progresión de la discapacidad y la carga lesional por resonancia magnética en pacientes con esclerosis múltiple rápidamente progresiva.

Se me ha explicado y he comprendido que el fármaco puede tener efectos secundarios que pueden causar baja de la presión arterial, náusea, vómito, dolor de cabeza, alopecia y en casos graves esterilidad; sé que mediante mi participación en el estudio podría ayudar a responder las preguntas planteadas por los investigadores y de alguna forma ayudar a que otros pacientes se vean beneficiados de este tratamiento.

Estoy conciente y se me ha explicado que podré retirarme del estudio en el momento que yo lo desee.

Beneficios.

Aunque existe la posibilidad de que aparezcan nuevas lesiones cerebrales, los beneficios potenciales de este estudio dependen de sus resultados.

He hablado con la Dra. Arrambide y con el Dr. Flores y me han aclarado todas mis preguntas; en caso de que me surgiera alguna duda más podré comunicarme con los Drs.

A los teléfonos 56063822 ext. 2550.

Con la firma en la línea de abajo acepto que mi familiar participe en el estudio del que se me ha explicado y acepto los riesgos y beneficios que esto implica.

Nombre y firma familiar responsable:

Nombre y firma testigo 1:

Nombre y firma testigo 2:

Nombre y firma médico que realizó la discusión de este documento:

Nombre y firma del investigador principal: