



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB O MITOXANTRONE
EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD DE DEVIC”**

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA
P R E S E N T A:
Dra. Diana Mayela Sinaí Sánchez Galván

ASESOR: DR. Luis Enrique Molina Carrión.



MÉXICO, D.F.

2011



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. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Humberto Juárez Jiménez
Jefe del Curso de Especialización en Neurología

Dra. Diana Mayela Sinai Sanchez Galván
Médico Especialista en Formación en Neurología

No de Protocolo R-2010-3501-100

INDICE

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Antecedentes Científicos	6
4. Material y Métodos	14
5. Resultados	16
6. Discusión	24
7. Conclusiones	27
8. Bibliografía	28
9. Anexos	31

RESUMEN

Eficacia de la terapia con rituximab o mitoxantrone en pacientes portadores de enfermedad de Devic.

La utilidad de rituximab y mitoxantrone se debe a la acción dirigida contra los mecanismos de inmunidad humoral. Los conceptos actuales de la patobiología de la enfermedad de Devic sugieren que la inmunosupresión es necesaria para inducir y mantener en remisión a la enfermedad.

Objetivo: Determinar la eficacia del tratamiento con rituximab o mitoxantrone en pacientes portadores de enfermedad de Devic.

Material y Método: Estudio observacional, ambispectivo, longitudinal, descriptivo. Revisión de expedientes clínicos de pacientes con enfermedad de Devic tratados con rituximab o mitoxantrone. Uso de análisis exploratorio de datos, análisis univariado y análisis bivariado.

Resultados: Se incluyeron 14 pacientes. Como primer evento 7 (50%) presentaron neuritis óptica, 6 (42.8%) mielitis transversa y 1 neuromielitis (7.1%). 7 pacientes recibieron tratamiento con mitoxantrone, 7 con rituximab. Existe diferencia estadísticamente significativa en el número de recaídas $p=0.000$, antes y después del tratamiento. No se encontró ninguna diferencia significativa en el EDSS entre ambos tratamientos en ningún momento de la evaluación. Los hallazgos en imagen tienen diferencia estadística significativa antes del tratamiento en comparación a después del mismo considerando ambos grupos, $p=0.0154$. En base a la tasa anual de recaída rituximab demostró ser discretamente más eficaz que mitoxantrone $p=0.0023$

Conclusiones: El tratamiento con mitoxantrone o rituximab en pacientes mexicanos con neuromielitis óptica resulta eficaz en cuanto a la prevención de recaídas evitando así la acumulación de discapacidad, no modifica el puntaje de EDSS previo al tratamiento y produce mejoría objetiva demostrada por resonancia magnética posterior al mismo. No se encontraron efectos colaterales significativos en este estudio.

ABSTRACT

Efficacy of rituximab or mitoxantrone in patients with Devic's disease.

The usefulness of rituximab and mitoxantrone is due to the action directed against the mechanisms of humoral immunity. Current concepts of the pathobiology of Devic's disease suggest that immunosuppression is necessary to induce and maintain remission of the disease.

Objective: To determine the efficacy of rituximab or mitoxantrone in patients with Devic's disease.

Material and Methods: observational, ambispective, longitudinal and descriptive trial. Review medical records of patients with Devic's disease treated with rituximab or mitoxantrone. Using exploratory data analysis, univariate and bivariate analysis.

Results: 14 patients. As the first event 7 (50%) had optic neuritis, 6 (42.8%) and 1 transverse myelitis neuromyelitis (7.1%). 7 patients were treated with mitoxantrone, 7 with rituximab. Statistically significant difference in the number of relapses $p = 0,000$, before and after treatment. Found no significant difference in EDSS between the two treatments at any time of the evaluation. The image findings are statistically significant differences before treatment than after the same considering both groups, $p = 0.0154$.

Conclusions: Treatment with mitoxantrone and rituximab in Mexican patients with neuromyelitis optica is effective in preventing relapse to avoid the accumulation of disability, does not alter the EDSS score before treatment and produce objective improvement subsequent MRI demonstrated the same. There were no significant side effects in this study.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Las enfermedades idiopáticas, inflamatorias, desmielinizantes del sistema nervioso central incluyen las distintas formas clínicas de la esclerosis múltiple (EM), mielitis transversa aguda (MT), neuritis óptica (NO) recurrente, la variante de Marburg de la EM, la esclerosis concéntrica de Balo, y neuromielitis óptica NMO, síndrome de Devic o enfermedad de Devic (1). Series de casos actuales han expandido el espectro actual de la NMO. La nosología de NMO se complica por el hecho de que las personas con enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico, pueden desarrollar NMO (4-6). Además, muchas personas con EM presentan NO o mielitis, y algunos pueden tener clínicamente enfermedad opticospinal restringida durante varios años. El curso clínico, imagenología, y resultados de laboratorio ayudan a diferenciar a la NMO de las formas típicas de la EM. (4-7). La característica clínica central de la NMO es la enfermedad restringida opticospinal. Los pacientes suelen presentarse con ataques agudos unilaterales o bilaterales de NO o mielitis, ésta puede llegar a ser fulminante, se asocia a dolor e importante deterioro neurológico residual. La NMO puede seguir un curso monofásico (unilateral o bilateral en estrecha asociación temporal con mielitis, seguida de la remisión clínica al parecer, permanente), pero al menos el 80% de los pacientes tienen recaídas. (3,8). Aunque los ataques graves de NO o mielitis sugieren NMO, existe una superposición sustancial en la gravedad clínica entre NMO y EM, por lo tanto, el diagnóstico se apoya en la presencia de imágenes y laboratorio que son característicos de NMO, y no de la EM típica. Aunque un anticuerpo sérico recientemente descubierto, (IgG-NMO), parece una herramienta prometedora de diagnóstico, los indicadores más

útiles son la neuroimagen y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La IRM de encéfalo revela un parénquima cerebral normal o con sólo unas pocas anomalías de la sustancia blanca que no cumplen con los criterios radiológicos para la EM (3). El resultado de diagnóstico más específico para NMO es una lesión longitudinal amplia que abarca tres o más segmentos vertebrales en la resonancia magnética de la médula espinal (3). Estas lesiones casi nunca son vistas en la EM típica, en la que las placas son visibles como pequeñas lesiones dorsales de menos de un segmento vertebral en la longitud cráneo-caudal (9,10). Durante los ataques de NMO, estas largas lesiones de la médula generalmente son captantes de gadolinio. En el seguimiento, el área afectada puede desarrollar un siringx, con o sin atrofia focal. Sólo el 20-40% de los pacientes con NMO presentan bandas oligoclonales en el LCR, en comparación con 80 a 90% de las personas con EM (3, 11, 12). Durante las exacerbaciones de mielitis en NMO, el LCR puede revelar una pleocitosis (más de 50 leucocitos/mm³), un hallazgo infrecuente en la EM típica (3). El recuento diferencial de las células en LCR es también muy útil, mientras que en la EM todos los leucocitos del LCR son mononucleares, en NMO una minoría de los casos se asocia con un predominio de células polimorfonucleares. La determinación de NMO-IgG puede tener una excelente especificidad y sensibilidad para distinguir a la NMO de la forma típica de EM (13). Una vez que se diagnostica la NMO, el siguiente elemento importante a considerar es el curso de la enfermedad. Los pacientes con recaídas requieren intervenciones destinadas a la prevención del ataque, aquellos con enfermedad monofásica no. Los hallazgos de imagen y anomalías en el LCR no son predictivos de forma independiente, pero algunas características clínicas son útiles. Los pacientes que experimentan un curso similar a la definición histórica de NMO (NO y mielitis aguda que ocurren simultáneamente o dentro de unos pocos días) es mucho más probable que tengan un curso monofásico. El riesgo de recaídas se

incrementa en 2,16 por cada mes transcurrido posterior al primer ataque, haciendo de este el predictor clínico más fuerte del curso de la enfermedad. Otras importantes variables independientes son el sexo femenino y menor gravedad de la discapacidad motora en caso de iniciar con mielitis. Estas variables de pronóstico pueden ser de utilidad al considerar la aplicación de inmunoterapia agresiva de forma temprana en el curso de la enfermedad. A largo plazo, el deterioro neurológico y la discapacidad es menor en pacientes con NMO de curso monofásico, los pacientes con enfermedad recurrente acumulan discapacidad visual, motora, sensorial, y de esfínteres en forma escalonada. La NMO recidivante sigue un curso impredecible que consiste en grupos de ataques espaciados por meses o años de diferencia. La NMO recidivante suele ser evidente relativamente pronto, la recaída ocurre en el 55% dentro del primer año, 78% a tres años, y el 90% hasta 5 años (3). El tiempo y la frecuencia de recaídas son impredecibles. Muchos pacientes experimentan varios ataques durante unos pocos meses, mientras que otros disfrutan de las remisiones que duran más de una década. La supervivencia en un tercio de pacientes con NMO puede ser limitada por la insuficiencia respiratoria como consecuencia de los ataques de graves de mielitis cervical (3,8). Los predictores de mortalidad en NMO recidivante incluyen una historia de enfermedad autoinmune sistémica (RR = 4,15) y mayor frecuencia de exacerbaciones durante los 2 primeros años de la enfermedad (RR = 1,21 por ataque). Con la ampliación del espectro de NMO, se enfatiza la importancia de terapias agresivas para prevenir las recaídas de NMO. La prevalencia de la NMO en la población general y en comparación con las formas típicas de la EM no se conoce. El trastorno es poco reconocido y generalmente mal diagnosticado como EM. Las mujeres constituyen al menos dos tercios de los pacientes con NMO y quizás más del 80% de los casos de recaídas. La edad media de inicio en los casos de América del Norte es la

cuarta década, cerca de 10 años mas tarde que para la EM típica. Aunque la mayoría de los pacientes de América del Norte son de raza caucásica, hay una clara representación de las personas con ascendencia asiática y africana en comparación con EM típica (3). Los factores raciales y genéticos pueden desempeñar un papel importante en la susceptibilidad al fenotipo de NMO. Un estudio retrospectivo realizado **en México** demostró que la tasa de prevalencia en este país es de 1 por 100.000 habitantes, el comportamiento clínico parece ser mas grave en esta población que en otras grandes series publicadas (14). Aunque los casos familiares han sido reportados en América del Norte, la NMO es en gran medida una enfermedad esporádica (15-17). La detección de auto-anticuerpos de la NMO es de gran interés. El objetivo antigénico no es conocido. Con frecuencia, las pruebas serológicas detalladas ponen de manifiesto la presencia de uno o más autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, antígeno nuclear extraíble (ENA) y anticuerpos anticardiolipina. Esta evidencia apoya la afirmación de que la NMO puede ser consecuencia de un trastorno de células B, en contraste con la EM, que es mediado por células T. Muchos estudios han replicado la conclusión de que las bandas oligoclonales son menos frecuentes en NMO que en la EM convencional. La razón de la ausencia de bandas oligoclonales en la mayoría de los pacientes con NMO no está clara.

Muchos pacientes con NMO se diagnostican durante o poco tiempo después de un episodio grave de mielitis, las opciones terapéuticas pueden ser la consideración más importante. La evidencia apoya la utilización en primera línea de **corticosteroides** por vía parenteral, 1000 mg de metilprednisolona al día durante 5 días. Después de la dosis parenteral, es razonable comenzar prednisona oral, aproximadamente 1 mg / kg / d, para iniciar la inmunosupresión crónica a largo plazo como profilaxis de nuevos ataques. Se necesitan opciones de tratamiento de segunda línea porque el empeoramiento clínico de

la mielitis a menudo se produce a pesar del tratamiento con metilprednisolona. Las únicas pruebas existentes de los ensayos controlados apoya la intervención con **plasmaféresis** en estas circunstancias (siete bolsas, cada una de alrededor de 55 ml / kg, administrados cada dos días). Otras intervenciones con base inmune, como la **inmunoglobulina intravenosa**, se han utilizado con éxito anecdótico pero en la actualidad representan terapia de tercera línea.

EM y NMO requieren diferentes enfoques en cuanto al tratamiento a largo plazo (2,4). Los conceptos actuales de la fisiopatología de la NMO, así como las observaciones anecdóticas con respecto al tratamiento sugieren fuertemente que la inmunosupresión es necesaria para mantener la remisión clínica. La terapia combinada de **azatioprina y prednisona** es un régimen comúnmente utilizado para inducir inmunosupresión en pacientes con recaídas de NMO, estos pacientes no necesitan terapia de inducción inmediata al no cursar con ataques graves o permanecer libres de ataques durante algunos meses. Los corticoesteroides son usados para obtener una inmunosupresión más rápida en el tiempo que la azatioprina es completamente activa. La dosis objetivo de azatioprina es 2.5-3.0 mg/kg/día. Los niveles de tiopurina metiltransferasa deberán ser medidos antes del inicio del tratamiento, una deficiencia incrementa el riesgo de toxicidad por azatioprina (ante este escenario deberá considerarse el uso de micofenolato de mofetil). Se requerirán ajustes de dosis si la cuenta de leucocitos disminuye por debajo de 3.000/mm³ o la de plaquetas cae por debajo de 100.000/mm³. Las contraindicaciones para su uso incluyen antecedente de tratamiento con agentes alquilantes (incremento en el riesgo de linfoma), hipersensibilidad a la droga, embarazo. Las interacciones incluyen a los IECA, alopurinol, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetil y warfarina. Existe un pequeño incremento del riesgo de malignidad con el uso a largo plazo. El inicio de la inmunosupresión se retrasa por 1-6

meses en asociación con una leve reducción en la cuenta de leucocitos e incremento del volumen corpuscular medio (18). **Micofenolato** suprime la proliferación de células T y B mientras que teóricamente deja la hematopoyesis y número de neutrófilos sin cambios, potencial ventaja sobre la azatioprina. Carece de reacciones gastrointestinales, las cuales llegan a presentarse con el uso de azatioprina. En un reciente estudio controlado en transplante de órganos la droga fue bien tolerada (la leucopenia fue más común con azatioprina y no existió evidencia objetiva de toxicidad sobre la médula ósea). El micofenolato es un buen sustituto para pacientes con riesgo de toxicidad por azatioprina a causa de deficiencia de tiopurina metiltransferasa. El inicio de la acción puede no ser mas rápido que con azatioprina. Es una buena opción para pacientes que no toleran la azatioprina y no requieren de un inicio inmediato del efecto de la terapia. La dosis es 1000 mg dos veces al día. Los efectos adversos incluyen constipación, diarrea, náusea, vómito, hipertensión, edema periférico, cefalea, confusión, temblor, sangrado gastrointestinal, incremento de la susceptibilidad a infecciones, sepsis, mielosupresión, riesgo incrementado para desarrollo de linfomas y otras malignidades (19). **Rituximab**, anticuerpo monoclonal, anti-CD20, bloqueador de células B, está indicado para uso en Linfoma de células B y Artritis Reumatoide. Dos recientes series de casos demostraron que la mayoría de los pacientes experimentaron estabilización de su enfermedad durante al menos algunos meses después de la administración de Rituximab incluso ante el fracaso previo de una o más terapias inmunosupresoras, reduce la frecuencia de ataques y mejora la discapacidad. Es una buena elección para una enfermedad agresiva y progresiva y puede considerarse su uso como primera línea de tratamiento en estas circunstancias. Un curso de tratamiento consiste de 1000 mg IV que se repiten 2 semanas después. Las contraindicaciones incluyen hipersensibilidad tipo I, reacción anafiláctica al Rituximab o proteínas murinas. Los principales efectos

adversos incluyen reacciones a la infusión (fiebre, náusea, urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión), astenia, mareo, cefalea, náusea, vómito, prurito, rash, angina, arritmia cardíaca, bronquiolitis obliterante, neumonitis, linfopenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, anemia hemolítica, anemia aplásica transitoria, neutropenia, trombocitopenia, infección, sepsis, pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Steven Johnson, toxicidad renal y necrosis epidérmica tóxica. La premedicación con acetaminofén 1000 mg y Difenhidramina 50-100 mg reducen los efectos adversos. Las reacciones de hipersensibilidad son comunes y pueden ser severas, responden a una reducción en la velocidad de infusión. El tratamiento deberá suspenderse en caso de arritmias cardíacas. La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a Rituximab apareció en pacientes tratados por malignidades linfoides y Lupus Eritematoso Sistémico. La combinación con otras drogas inmunosupresoras teóricamente incrementa el riesgo de LMP. El bloqueo de linfocitos B dura en promedio 8 meses para la mayoría de los pacientes, un nuevo ciclo de tratamiento puede proporcionarse cuando el monitoreo de la citometría de flujo muestre una cuenta de CD19 mayor de 1% en cuanto al recuento total de linfocitos (20,21). **Mitoxantrone**, aprobado por la FDA para tratamiento de Esclerosis Múltiple remitente recurrente y secundaria progresiva. Inhibe células B, células T, proliferación de macrófagos y deteriora la presentación de antígenos. Una serie de casos prospectiva con duración de 2 años reportó que 4 de 5 pacientes con NMO con recaídas experimentó estabilidad y mejoría en RM después de la terapia con Mitoxantrone utilizando 12 mg/m² mensualmente por seis meses, seguida de 3 pulsos adicionales cada 3 meses. Las contraindicaciones incluyen hipersensibilidad a Mitoxantrone, daño hepático, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% y enfermedad cardiovascular. Los principales efectos adversos incluyen alopecia, diarrea, náusea, vómito, mielosupresión

(frecuente), alteraciones menstruales (amenorrea, períodos irregulares), mucositis, fertilidad reducida, infecciones de tracto urinario, anormalidades en pruebas de función hepática, toxicidad cardíaca (relacionada a dosis total acumulada), hepatotoxicidad, mielodisplasia. Se requiere conocer la fracción de eyección cardíaca antes del tratamiento y en cada dosificación subsecuente o si existen síntomas y signos de desarrollo de falla cardíaca congestiva. El uso de Mitoxantrone requiere un plan de transición a otra terapia porque existe un tiempo limitado para su utilización (22-24). Futuras investigaciones terapéuticas dirigidas al mecanismo de modulación humoral parecen rentables basadas en la comprensión actual de los mecanismos inmunopatológicos. (25)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, ambispectivo, longitudinal, descriptivo. Pacientes pertenecientes a la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza fueron considerados para la realización del mismo. La selección de los participantes se llevó a cabo en base a los siguientes criterios de inclusión: (1) Pacientes de cualquier sexo mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Devic (criterios de Wingerchuck), (2) Puntaje de EDSS de 7 ó menos, (3) tratados con mitoxantrone ó rituximab. Mediante la revisión de expedientes clínicos se obtuvo información acerca de la evolución de la enfermedad. Los 14 pacientes seleccionados recibieron terapia inmunosupresora, siete a base de Rituximab y siete con Mitoxantrone, el tratamiento con cualquiera de estos dos fármacos se decidió en base a los siguientes criterios: puntaje de EDSS de 7 o menos, fracaso con otras terapias o como tratamiento de primera línea en pacientes con inicio agresivo de la enfermedad. El régimen usado para los pacientes que recibieron Rituximab consistió en una primera dosis de 375 mg/m² SC, vía intravenosa, administrándose nuevamente 15 días después de la primera infusión. Para el grupo de Mitoxantrone, la dosis fue de 12 mg/m² SC administrada vía intravenosa de forma trimestral hasta una dosis total acumulada de 100 mg, en ellos se realizó evaluación de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía transtorácica previo al inicio de tratamiento y antes de acumular 80 mg. Los pacientes fueron evaluados de forma trimestral por un período de 12 meses y durante las recaídas, se registraron los efectos adversos relacionados a la medicación, al

termino del tratamiento se realizó Resonancia Magnética de columna para su comparación con el basal.

ANALISIS ESTADÍSTICO: Análisis exploratorio de datos, análisis univariado: frecuencias simples y relativas, medias, desviación estándar. Análisis bivariado: análisis inferencial a través de X^2 o prueba exacta de Fisher para evaluar asociación entre variables y prueba t de student para muestras independientes, evaluación de diferencia entre medias.

RESULTADOS

Dado que la naturaleza de la enfermedad es infrecuente, se realizó un estudio piloto observacional con 14 pacientes. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De estos, 12 fueron del sexo femenino (85.7%) y 2 del masculino (14.3%). El promedio de edad al momento del inicio de los síntomas de la enfermedad fue de 30.4 años (mínima 11, máxima 45 años). La forma de inicio de la enfermedad en 7 pacientes fue como neuritis óptica unilateral o bilateral (50%), en 6 como mielitis transversa (42.8%) y en 1 como neuromielitis (7.1%). El segundo episodio estuvo constituido por mielitis en 9 pacientes (64%) y por NO en 5 pacientes (35%).

Antes del inicio del tratamiento con mitoxantrone o rituximab los 14 pacientes recibían alguna otra terapia a base de diferentes inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, inmunoglobulina intravenosa) en monoterapia o combinación de ellos. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad antes del inicio del tratamiento con mitoxantrone o rituximab fue de 5.36 años, (mínimo 0, máximo 12 años). El número promedio de recaídas antes del inicio de tratamiento con mitoxantrone o rituximab fue de 5.57, (mínimo 2, máximo 9), la media de EDSS fue de 5.57 (mínimo 2.0, máximo 8.0), el número promedio de segmentos vertebrales afectados fue de 5.07 (mínimo 0, máximo 12), 9 pacientes (64%) no tuvieron realce tras la administración de gadolinio y 5 (35%) si lo presentaron.

Se decidió iniciar tratamiento con mitoxantrone ó rituximab en pacientes con EDSS de 7.0 o menos, ante el fracaso con otras terapias o como tratamiento de primera línea en pacientes con inicio agresivo de la enfermedad, se asignó un número de 7 pacientes para recibir mitoxantrone y 7 para recibir rituximab. El tratamiento con mitoxantrone consistió en infusiones trimestrales en dosis de 12 mg/m² (nunca excediendo los 20 mg)

dándose seguimiento durante 1 año. Todos los pacientes (n=7) recibieron un total de 5 infusiones con una dosis total acumulada de 100 mg. El tratamiento con rituximab utilizado consistió en 2 infusiones de 1000 mg con intervalo de administración de 2 semanas entre cada una. Las infusiones siguientes fueron planeadas a intervalos de 6-12 meses, ó fueron administradas durante las recaídas. El seguimiento se llevó a cabo durante y después del tratamiento en un período de 12 meses, los catorce pacientes concluyeron el mismo.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

Característica	No
Curso monofásico	0
Curso con recaídas	14
H/M	2/12
Promedio de edad al inicio	30.4
Evento inicial	
Neuritis óptica unilateral/bilateral	7 (50.0%)
Mielitis Transversa	6 (42.8%)
Otros síndromes medulares	0
Neuromielitis óptica	1 (7.1%)

Durante y después del tratamiento con mitoxantrone la **tasa promedio de recaída** en un período de 12 meses fue de 1.0 (mínimo 0, máximo 4), y para el grupo de rituximab de 0.71 (mínimo 0, máximo 2). El número de recaídas antes y después del tratamiento considerando ambos grupos tiene diferencia estadística significativa $p=0.0000$, considerados por separado se obtuvo $p=0.0032$ para mitoxantrone y $p=0.0023$ para rituximab. Para el **grupo de mitoxantrone la EDSS** promedio a los tres meses después de iniciado el tratamiento fue de 4.5 (mínimo 3.0, máximo 7.0, rango 4.0), a los 6 meses de 5.0 (mínimo 2.0, máximo 8.0, rango 6.0), a los 9 meses 5.0 (mínimo 2.0, máximo 7.0, rango 5.0) y a los 12 meses 5.0 (mínima 2.0, máxima 7.0, rango 5.0).

Para el grupo de rituximab la EDSS promedio a los 3, 6, 9 y 12 meses después de iniciado el tratamiento fue de 5.0 (mínimo 3.0, máximo 6.5 rango 3.5), 5.0 (mínimo 3.0, máximo 6.5 rango 3.5), 5.0 (mínimo 3.0, máximo 7.5 rango 4.5) y 4.5 (mínimo 3.0, máximo 6.5, rango 3.5), respectivamente.

Tabla 2. Puntaje en la Escala Expandida de Discapacidad durante el estudio.

Paciente No	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	7.0	4.5	2.0	2.0	2.0
2	7.0	5.0	6.5	6.5	6.5
3	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0
4	5.0	4.5	6.0	7.0	5.0
5	7.0	7.0	8.0	7.0	7.0
6	8.0	7.0	6.5	6.5	6.5
7	3.5	3.5	3.5	3.0	3.5
8	3.5	3.5	4.0	3.0	3.0
9	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0
10	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
11	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
12	6.5	6.5	3.5	7.5	5.0
13	8.0	8.0	6.5	6.5	3.0
14	6.0	6.0	6.0	6.0	6.5

Se realizó resonancia magnética espinal al final del seguimiento, el **número promedio de segmentos vertebrales afectados** fue de 6.25 (mínimo 3, máximo 8) para el grupo de mitoxantrone y de 5.2 (mínimo 0, máximo 8) para el grupo de rituximab. Las imágenes se caracterizaron por lesiones intramedulares difusas o multifocales que involucraron los segmentos cervical y torácico, con o sin realces tras la administración de gadolinio y atrofia medular. Los hallazgos en imagen tienen diferencia estadística significativa antes del tratamiento en comparación a después del mismo considerando ambos grupos, $p=0.0154$. El número de segmentos vertebrales afectados después del tratamiento comparando ambos grupos no tiene diferencia estadística significativa, $p=0.8453$.

Tabla 3. Descripción de las variables de estudio.

Paciente No	Genero	Edad	Terapia	Recaídas antes del tratamiento	Recaídas después del tratamiento	EDSS antes del tratamiento	EDSS después del tratamiento	No de segmentos vertebrales afectados antes del tratamiento	No de segmentos vertebrales afectados después del tratamiento
1	F	41	M	5	0	7.0	2.0	3	Atrofia
2	F	24	M	8	4	7.0	6.5	6	8
3	M	33	M	4	0	3.5	3.0	12	7
4	F	45	M	4	1	5.0	5	Atrofia	3
5	F	44	M	4	1	7.0	7.0	7	7
6	F	44	M	5	0	8.0	6.5	4	Atrofia
7	F	23	M	9	1	3.5	3.5	Atrofia	Normal
8	M	36	R	9	1	3.5	3.0	7	8
9	F	25	R	2	0	5.0	4.0	0	0
10	F	17	R	5	2	5.0	5.0	5	Atrofia
11	F	28	R	6	0	3.0	3.0	4	Atrofia
12	F	39	R	8	2	6.5	5.0	4	5+Siringx
13	F	50	R	4	0	8.0	3.0	3	Atrofia
14	F	50	R	5	0	6.0	6.5	0	8

Tabla 4. Significancia estadística de los resultados obtenidos al final del tratamiento.

	No Recaídas después de 12 meses	EDSS después de 12 meses	No segmentos medulares afectados.
Mitoxantrone	p= 0.0032	p=0.1720	p=0.8453
Rituximab	p=0.0023	p=0.2139	p=0.8453

Ambas terapias fueron en general bien toleradas. En el grupo de mitoxantrone 5 pacientes (71%) desarrollaron infecciones de tracto urinario durante el período de seguimiento, 2 de ellos en dos ocasiones, todos recibieron esquema de antibiótico con resolución favorable del padecimiento. Un paciente desarrolló derrame pericárdico de aprox. 700 cc., mismo que resultó como hallazgo durante la realización de

ecocardiograma transtorácico para medición de FEVI la cual se encontró normal, no se concluyó una relación causal con la administración del fármaco, el padecimiento se resolvió de forma espontánea. El rango de FEVI durante el tiempo de estudio se encontró entre 60-75%. En el grupo de rituximab existieron efectos adversos transitorios relacionados con la administración de la infusión, 1 paciente presento rash cutáneo y sequedad de mucosas y 1 paciente parestesias linguales. Dos pacientes desarrollaron infección de tracto urinario durante el período de seguimiento, en ambos pacientes ésta se resolvió tras la administración de esquema con antibiótico.

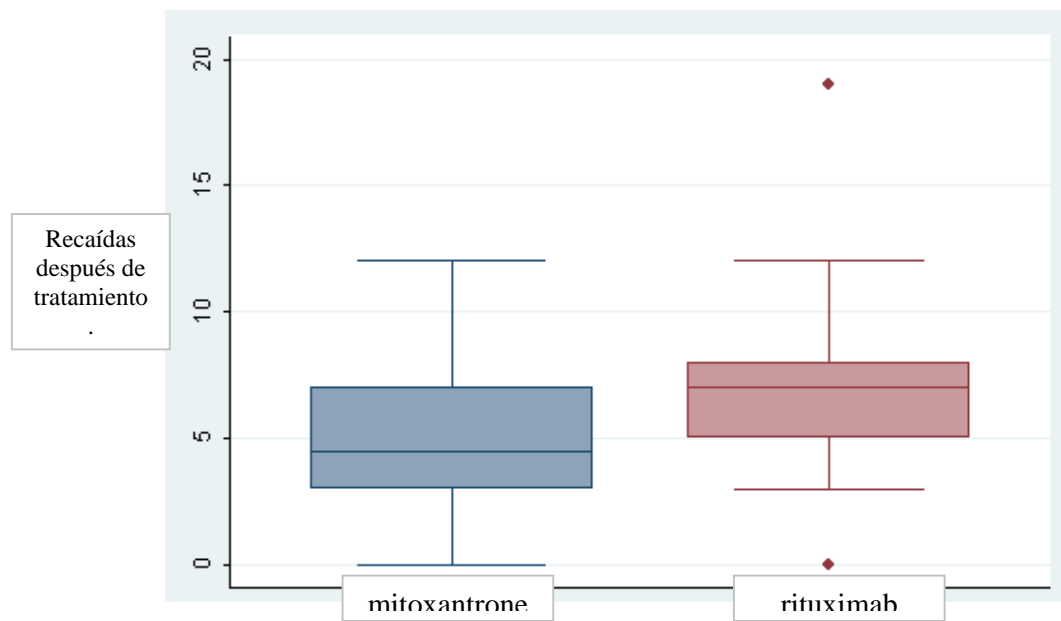


Figura 1. Grafica que compara el número de recaídas posterior al tratamiento con mitoxantrone y rituximab en pacientes con Enfermedad de Devic.

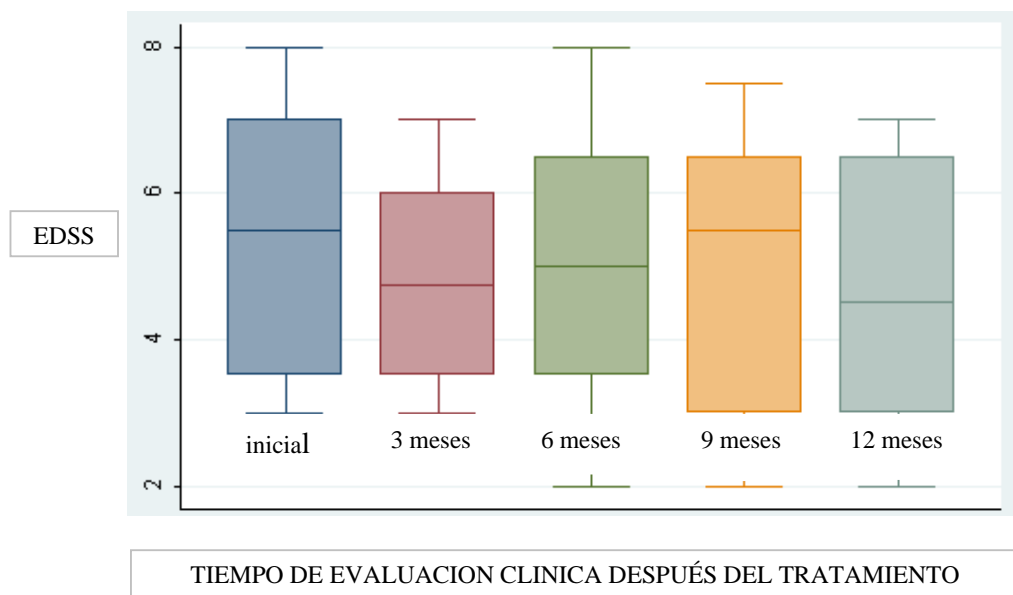


Figura 2. Grafica que compara las diferencias entre tratamientos en el EDSS a lo largo de las evaluaciones clínicas en el tiempo. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon mostró que el EDSS a los 3 meses no tiene diferencia significativa entre rituximab y mitoxantrona con una $z = 0.065$ y $\text{Prob} > |z| = 0.9484$, a los 6 meses tiene $z = 0.387$ y $\text{Prob} > |z| = 0.6989$, a los 9 meses $z = 0.065$ y $\text{Prob} > |z| = 0.9481$, a los 12 meses tiene $z = 0.652$ y $\text{Prob} > |z| = 0.5145$ por lo tanto no se encuentra ninguna diferencia significativa en el EDSS entre ambos tratamientos en ningún momento de la evaluación.

A.



B.



Figura 3. Mielitis Transversa Longitudinal Extensa en paciente con enfermedad de Devic. A) Antes del tratamiento con mitoxantrone y B) posterior al tratamiento, obsérvese la resolución casi completa de la hiperintensidad medular así como la atrofia residual en secuencia T2.

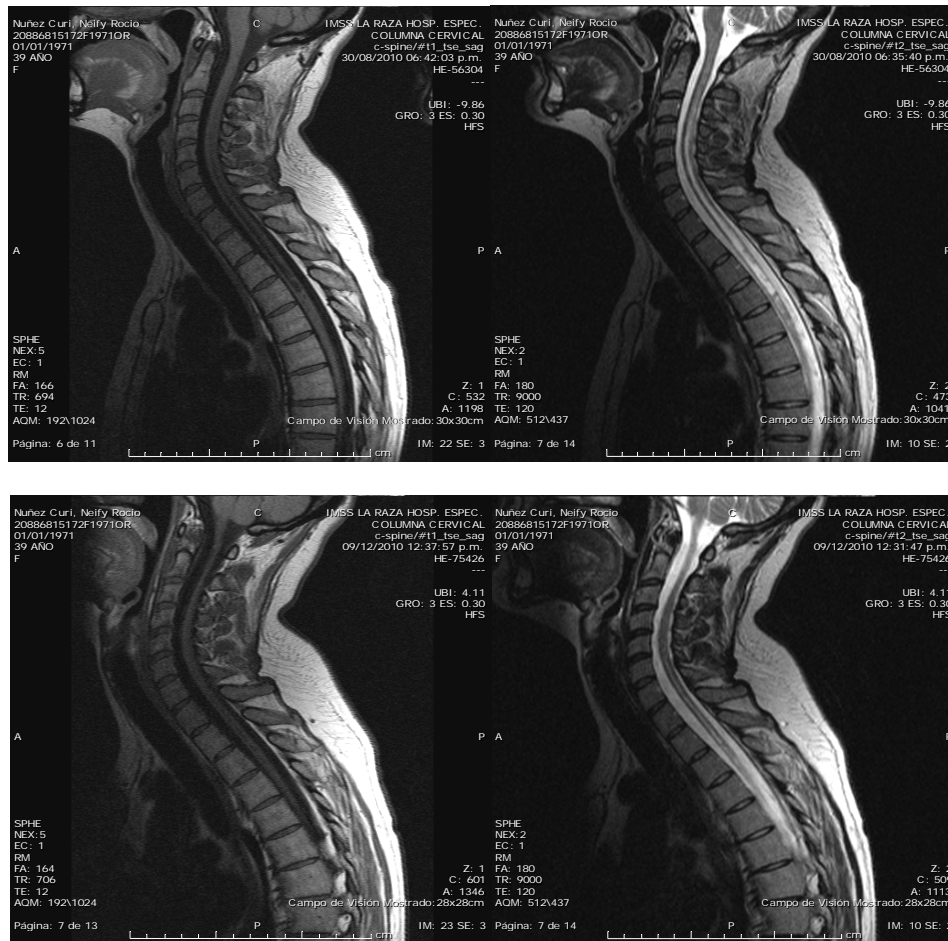


Figura 4. Siringomielia cervicotorácica en paciente con Enfermedad de Devic (arriba), la cuál mejora de forma notable tras la administración de Rituximab (abajo).

DISCUSIÓN

La neuromielitis óptica es un trastorno recurrente que da lugar con cada recidiva a acumulación de discapacidad. La mortalidad general es de 30 a 50 % dentro de 5 años, con mortalidad de 20% en estadios agudos. La prevalencia en México es de 1 por 100.000 habitantes, en esta población la enfermedad parece más severa que en otras. La experiencia terapéutica para pacientes con neuromielitis óptica se encuentra limitada. Estudios controlados de tratamiento para la prevención de las recaídas no están disponibles, el tratamiento se basa en series de casos y opiniones de expertos. La medicación inmunomoduladora (interferon beta y acetato de glatiramer) no parece benéfica en largas series de casos. Las drogas inmunosupresoras son la base del tratamiento para la neuromielitis óptica. Azatioprina es la más ampliamente utilizada, ciclofosfamida, mitoxantrone y micofenolato de mofetil también se utilizan.

Mitoxantrone se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de esclerosis múltiple secundaria progresiva y remitente recurrente con empeoramiento rápido. El estudio prospectivo de Weinstock con duración de 2 años reportó que 4 de 5 pacientes con neuromielitis óptica recurrente experimentaron estabilización de la enfermedad y mejoría por RM después de la terapia con mitoxantrone, utilizando 12mg/m² mensualmente por seis meses seguido por tres infusiones adicionales cada 3 meses. Una estrecha vigilancia para la prevención de efectos secundarios tales como cardiotoxicidad mediante la realización de una evaluación cardiaca regular antes de cada tratamiento con mitoxantrone puede aumentar el perfil de seguridad de este tratamiento.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20, disminuye las células B, está indicado para uso en linfoma de células B y artritis reumatoide. Dos recientes series de casos demuestran que la mayoría de los pacientes experimenta estabilidad de la

enfermedad por al menos algunos meses después de la administración de rituximab. Actualmente se recomienda su uso en caso de falla de otras terapias y en algunas ocasiones como terapia de primera línea. Hasta ahora los estudios existentes del uso de rituximab concluyen que la ocurrencia de infecciones aumenta de forma importante tras el uso del fármaco, el riesgo de infecciones de rituximab vs. otros tratamientos inmunosupresores es desconocido. El tratamiento con rituximab es más caro que otras drogas inmunosupresoras genéricas como azatioprina. De cualquier forma el alto costo puede compensar el costo de hospitalizaciones por recaídas y plasmaféresis.

En este estudio piloto observacional, ambispectivo se evaluó la eficacia del tratamiento inmunosupresor con mitoxantrone o rituximab como estrategia para la prevención de recaídas en pacientes con neuromielitis óptica quienes habían presentado refractariedad a otros tratamientos. El número de recaídas disminuyó y la discapacidad se estabilizó en los 14 pacientes (100%). La EDSS mejoró sustancialmente en 1 paciente del grupo que recibió mitoxantrone, de 7.0 al inicio del tratamiento a 2.0 al final del mismo, otro paciente mejoró, sin embargo no consiguió la independencia completa para la realización de actividades de la vida diaria permaneciendo al final del tratamiento con EDSS de 6.5 (inicial 8.0). De los 7 pacientes que recibieron rituximab 1 disminuyó de forma paulatina el valor de EDSS a los 3, 6 9 y 12 meses. Dos mejoraron aunque no de forma continua. Los hallazgos de imagen posterior al tratamiento resultaron estadísticamente significativos en comparación al inicio considerando ambos grupos, sin embargo no existieron diferencias al comparar los tratamientos por separado. No se encontraron efectos colaterales significativos tras la administración del tratamiento en ninguno de los dos grupos. En base a estos resultados se demuestra que la eficacia de rituximab es discretamente superior a mitoxantrone en cuanto a la prevención de recaídas en pacientes con enfermedad de Devic.

Estos resultados son similares a los encontrados hasta ahora y que han sido reportados en la literatura por Cree, Jacob y Weinstock (20, 21, 24). Estas publicaciones concluyen que existe efecto benéfico del tratamiento con mitoxantrone y rituximab en pacientes con neuromielitis óptica.

La administración del tratamiento con mitoxantrone o rituximab es una buena estrategia terapéutica en pacientes con neuromielitis óptica con inicio agresivo o en quienes han presentado refractariedad a otras terapias; evita las recaídas y la consecuente discapacidad sin producir hasta ahora efectos colaterales graves, estos fármacos, especialmente rituximab tienen un alto costo y un efecto terapéutico limitado por lo que se requiere de administraciones repetidas, sin embargo es necesario considerar el también alto y probablemente mayor costo de hospitalizaciones prolongadas por recaídas y rehabilitación.

CONCLUSIONES

El tratamiento con mitoxantrone o rituximab en pacientes mexicanos con neuromielitis óptica resulta eficaz en cuanto a la prevención de recaídas evitando así la acumulación de discapacidad, no modifica el puntaje de EDSS previo al tratamiento y produce mejoría objetiva demostrada por resonancia magnética posterior al mismo. No se encontraron efectos colaterales significativos en este estudio.

El tratamiento inicial después del primer ataque de neuritis óptica o mielitis transversa longitudinal extensa es polémico. Hoy sabemos de la existencia de un espectro de trastornos relacionados a la forma clásica de neuromielitis óptica, o formas limitadas de neuromielitis óptica entre las cuales se encuentran: mielitis transversa longitudinal extensa única o recurrente, neuritis óptica recurrente o simultáneamente bilateral, EM óptico-espinal asiática, neuritis óptica o mielitis transversa asociadas a enfermedades autoinmunes, neuritis óptica ó mielitis transversa asociadas a lesiones cerebrales típicas de neuromielitis óptica. La positividad de IgG-NMO juega un papel importante en el reconocimiento de pacientes con alto riesgo de recaída y en el diagnóstico definitivo de neuromielitis óptica. Actualmente se recomienda iniciar terapia inmunosupresora que evite recaídas con drogas eficaces en pacientes con formas limitadas y por supuesto en aquellos que cumplen criterios diagnósticos de neuromielitis óptica. Estrategias que suprimen los mecanismos de inmunidad humoral son el mejor candidato para la prevención de recaídas a largo plazo. Estudios más amplios de las terapias actualmente disponibles, así como nuevos agentes con mecanismos específicos son necesarios. Si IgG-NMO es demostrada como la causa de neuromielitis, pueden desarrollarse estrategias terapéuticas más específicas. Son necesarias estrategias reparadoras para pacientes con neuromielitis óptica que enfrentan una discapacidad visual y ambulatoria prolongada.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinshenker BG, Miller D. MS: one disease or many? *In: Siva A, Kesselring J, Thompson A, eds. Frontiers in Multiple Sclerosis. London, Martin Dunitz, 1999:37–46.*
2. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *In: McDonald WI, Noseworthy JH, eds. Multiple Sclerosis 2. Woburn, MA, Butterworth-Heinemann, 2003:243–258.*
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology 1999;53:1107–1114.*
4. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet 2003;361:889–890.*
5. Bonnet F, Mercie P, Morlat P, et al. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus 1999;8:244–247.*
6. Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid-responsive Devic's variant in Sjogren's syndrome. *Neurology 2000;54:1391–1392.*
7. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: update. *Front Biosci 2004;9:834–840.*
8. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology 2003;60:848–853.*
9. Thielen KR, Miller GM. Multiple sclerosis of the spinal cord: magnetic resonance appearance. *J Comput Assist Tomogr 1996;20:434–438.*
10. Filippi M, Rocca MA, Momiola L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology 1999;53:1705–1710.*

11. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897–902.
12. Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *J Neuroimmunol* 1999;93:8–14.
13. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Lennon VA. A marker autoantibody discriminates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2003;60 (Suppl 1):A520.
14. Flores J, Kurtzke J. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in México. *J Neurol* (2008) 255:710-715.
15. McAlpine D. Familial neuromyelitis optica: its occurrence in identical twins. *Brain* 1938;61:430–438.
16. Ch'ien LT, Medeiros MO, Belluomini JJ, Lemmi H, Whitaker JN. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in two sisters. *Clinical Electroencephalography* 1982;13:36–39.
17. Keegan BM, Weinshenker B. Familial Devic's disease. *Can J Neurol Sci* 2000;27(Suppl 2), S57–S58.
18. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219–1220.
19. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004, 364:503-512. (62)

20. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An Open label study off the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005, 64:1270-1272
21. Jacob A, Weinshenker B, McLinskey N, et al. Retrospective analysis of rituximab treatment of 24 cases of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007, 68 (Suppl 1):1A206.
22. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002;360:2018–2025.
23. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:1332–1338.
24. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of Mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease) *Arch Neurol* 2006, 63:957-963.
25. Wingerchuk D. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Mayo Clinic*.

Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke
 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
 Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

0.0	Examen neurológico normal, grado 0 en sistema funcional (FS)
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en un FS
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un FS
2.0	Incapacidad mínima en un apartado FS (al menos uno con puntuación de 2).
2.5	Incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
3.0	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
3.5	Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
4.0	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
4.5	Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro 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. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. 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. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
5.5	Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
6.0	Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
6.5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
7.0	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.
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 motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
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. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
8.5	Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
9.0	Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
9.5	Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
10	Muerte por esclerosis múltiple.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente: _____

No. de Afiliación:

Domicilio: _____ Estado: _____ C.P. _____

Teléfono: _____ Ocupación: _____

Edad: Años

Sexo: Masculino
Femenino

Terapia administrada:

ESCALA EXPANDIDA DE DISCAPACIDAD

Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses

IRM DE COLUMNA

	Inicial	Final
No de segmentos vertebrales afectados		
Realce de la lesión con gadolinio		

RECAÍDAS-BROTE

Fecha	Neuritis Óptica	Mielitis

EFECTOS ADVERSOS

Fecha	Descripción	Severidad	Relación causal	Acción y Resultado	Fecha de resolución.