



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO  
TRATAMIENTO COMBINADO CON MITOXANTRONA Y ACETATO DE  
GLATIRAMER PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE MUY ACTIVA: REPORTE DE 5  
CASOS

R- 2012-3601-169

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA  
DR. MOISÉS FERNÁNDEZ BRAVO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

ASESORES  
DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS



México, D.F.

Febrero 2013



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. DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DRA. NORMA ARÉCHIGA RAMOS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, mi esposa y mis hermanos

A mis maestros y especialmente a la Dra. Brenda Bertado Cortés por haberme conducido  
y apoyado en esta tarea

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México



## **1. DATOS DE ALUMNO**

Fernández

Bravo Moisés

55 3226 1695

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad en Neurología

## **2. DATOS DE LOS ASESORES**

Bertado

Cortés

Brenda

## **3. DATOS DE LA TESIS**

TRATAMIENTO COMBINADO CON MITOXANTRONA Y ACETATO DE  
GLATIRAMER PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE MUY ACTIVA: REPORTE DE 5  
CASOS

50 páginas

2013

## ÍNDICE

<b>CONTENDO</b>	<b>PÁGINA</b>
Introducción	04
Justificación	13
Planteamiento del problema	15
Objetivos	15
Material y métodos	15
Resultados	20
Discusión	33
Conclusiones	38
Bibliografía	40

## **RESUMEN**

### **TRATAMIENTO COMBINADO CON MITOXANTRONA Y ACETATO DE GLATIRAMER PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE MUY ACTIVA: REPORTE DE 5 CASOS**

**Dr. Moisés Fernández Bravo**

**Asesores: Dra. Brenda Bertado Cortés**

**IMSS UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Servicio de Neurología**

**INTRODUCCIÓN:** La EM es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente con una compleja fisiopatología y un tratamiento con efectividad parcial. Es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes. En México hay poca información reportada sobre el tratamiento de la EM comparado con otros países y nada hasta donde nosotros sabemos sobre terapia combinada. Consideramos importante reportar la experiencia en los primeros 5 pacientes con alta tasa de recaídas tratados con terapia combinada en nuestra unidad.

**OBJETIVOS:** Presentar 5 casos que fueron tratados con terapia combinada con MTX y AG.

**MÉTODOS:** Se revisaron retrospectivamente los expedientes de 5 pacientes que fueron tratados con esta terapia combinada.

**RESULTADOS:** 5 pacientes varones con EM recurrente con 2 o más recaídas en el año previo y con falla terapéutica a fármacos de primera línea. Se trataron con 3 pulsos mensuales de MTX a 8mg/m<sup>2</sup>/SC seguidos de AG SC diario por 6 meses. Todos los pacientes permanecieron libres de crisis en esos 12 meses. 1 mejoró en 2 puntos la escala de EDSS. 3 permanecieron estables y 1 al final desarrolló EM SP. 1 paciente presentó una infección grave en este tiempo de observación. En los demás solo se reportaron efectos adversos menores.

**CONCLUSIONES:** La revisión sugiere mejoría en la tasa de recaídas con inducción a la remisión con inmunosupresor seguido de terapia de mantenimiento con AG

## INTRODUCCION

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante adquirida más frecuente del sistema nervioso central (SNC), caracterizándose por ser un proceso crónico en la que participan mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos. Representa un particular interés en neurología por su frecuencia, fisiopatología, impacto clínico y social, pero sobre todo por representar un reto terapéutico importante <sup>(1-3)</sup>.

La EM es una enfermedad crónica caracterizada por recurrencias y remisiones de alteraciones neurológicas asociadas a episodios de inflamación y desmielinización en el SNC (brote-remisión) en etapas iniciales, que en la mayoría de los casos evoluciona cambiando desde el punto de vista fisiopatológico hacia un proceso más difuso de daño axonal y pérdida neuronal, comportándose como una enfermedad degenerativa en etapas tardías con un empeoramiento clínico progresivo. El 80-85% de los casos inician en esta forma y a su vez el 85% de estos pacientes posteriormente progresa a la siguiente fase, llamada secundaria progresiva (SP), en especial si no se está recibiendo tratamiento inmunomodulador <sup>(4,5)</sup>.

En EU la incidencia se calcula en 12000 casos por año <sup>(6,9)</sup>. La prevalencia es alta en países de Norte América y del norte de Europa como Canadá, Reino Unido (prevalencia de 60000 casos) <sup>(10)</sup>, E.U. (aproximadamente 35000 casos) <sup>(9)</sup>. Es más frecuente entre las mujeres (dos veces más que en el masculino), sin embargo se sabe que cuando los hombres la padecen el curso en ellos es más maligno <sup>(8,12,13,14)</sup>. Clínicamente la enfermedad suele iniciar sus manifestaciones entre los 18-45 años de edad <sup>(6,12,13)</sup>.

La etiología de la enfermedad aún es desconocida. La importancia de los factores genéticos ha sido reconocida <sup>(9,14,18,19,20)</sup>; al igual que la de factores ambientales <sup>(20,21,22,25)</sup>. Además una de cada cuatro recaídas se asocia con una infección intercurrente <sup>(23-26)</sup>. Se ha encontrado relación genética con el HLA, en específico el HLA-DR2 <sup>(27,28,29)</sup>. Por lo

tanto actualmente se cree que el origen de la enfermedad se debe a una interrelación no bien entendida de factores genéticos complejos (poligénico) con una serie de influencias ambientales y de igual forma se mantiene y perpetua por la interacción de procesos endógenos y externos <sup>(1,17,19,26,28)</sup>.

Las variaciones individuales de la respuesta inmunológica del sujeto al propio tejido nervioso y la regulación de esta parecen jugar el papel central en la patogenia de la enfermedad. Hay un proceso inmunológico aberrante celularmente orquestado por linfocitos y dirigido contra autoantígenos, tampoco bien establecidos, del sistema nervioso central, y podría deberse a un fenómeno de mimetismo molecular entre antígenos externos y componentes del sistema nervioso central. <sup>(1,19,26,30,31,32)</sup>. La EM es una entidad dinámica con la formación casi constante de lesiones, reportándose que sin tratamiento aparecen de 5 – 10 lesiones nuevas por año identificadas por IRM y 1-2 manifestaciones clínicas, lo que indica una mayor proporción de lesiones subclínicas. <sup>(19,34,35)</sup>.

A los 15 años de haberse iniciado la enfermedad, 50% de los enfermos tienen alguna limitación funcional para deambular y solo 10% de estos individuos permanece libre de limitaciones funcionales después de 25 años de padecer EM <sup>(36,37)</sup>. Los factores de mal pronóstico se han definido según la observación y los estudios clínicos e incluyen el sexo masculino, inicio tardío, alta tasa de recaídas desde etapas tempranas, e inicio con síntomas piramidales, del tronco encefálico o cerebelosos <sup>(37)</sup>. Según el curso de la enfermedad se habla de distintas formas de EM <sup>(38)</sup>:

Remitente – recurrente (RR): forma de inicio más frecuente. Cursa con "brotos", que se definen por la presencia de síntomas neurológicos producidos por una nueva lesión desmielinizante. Los síntomas presentan una duración de más de 24 horas, son de instauración aguda y evolución espontánea (en días) hacia la mejoría o la remisión. La duración media de un brote típico es de 6-8 semanas. Dichos brotes alternan con periodos de estabilidad clínica o ausencia de síntomas.

Secundariamente progresiva: tras un inicio en forma RR, la enfermedad empeora de forma progresiva como una patología neurodegenerativa.

Primariamente progresiva: cursa con empeoramiento clínico progresivo desde el diagnóstico, sin brotes. Cursando con una gran discapacidad desde etapas precoces con un tiempo de progresión aproximado de 7-13 años.

Recurrente - progresiva: progresiva desde el inicio, cursa con brotes entre los cuales la enfermedad continúa progresando.

Maligna: curso rápidamente progresivo que lleva a la incapacidad en un periodo corto de tiempo.

Desde el punto de vista histopatológico se han descrito 4 patrones diferentes en las lesiones desmielinizantes <sup>(39)</sup>. Todo lo anterior sugiere que hay múltiples mecanismos de daño, donde están implicados los mecanismos inflamatorios y procesos neurodegenerativos <sup>(40)</sup>. Estas consideraciones son importantes para el tratamiento ya que es de esperar que para ser efectivo deba cubrir los diferentes aspectos de la patogénesis y esto hace más probable que el tratamiento ideal sea muy complejo. Además, hasta no desarrollarse un medicamento que detenga el proceso de la enfermedad y sea resolutivo, las formas actuales de tratamiento deben instaurarse por un largo periodo en la vida del paciente. Por el momento no es posible ajustar algún tipo de tratamiento a alguna forma clínica e histopatológica específica de EM, con excepción tal vez de plasmaféresis para el patrón II. La terapia actual es esencialmente empírica y guiada por la experiencia clínica obtenida en las décadas pasadas. Guías de tratamiento consensadas han sido desarrollados en muchos países, con recomendaciones basadas en evidencia de estudios clínicos categorizados por la calidad de su metodología <sup>(41)</sup>.

Las guías de tratamiento recomiendan iniciar el tratamiento tan pronto como el diagnóstico sea hecho. El diagnóstico temprano ha sido facilitado por el desarrollo de la

imagen por resonancia magnética (IRM), por lo que es incluida en los criterios diagnósticos <sup>(42)</sup>. Hay algunas guías que recomiendan iniciar tratamiento desde el síndrome neurológico aislado, es decir el primer evento clínico, en situaciones particulares en las que hay evidencia de alta carga de enfermedad o progresión subclínica en IRM, bajo la concepción de que si la enfermedad ha iniciado mucho antes de dar manifestaciones clínicas no se debe perder la oportunidad del beneficio del tratamiento más precoz <sup>(41)</sup>.

Se recomienda iniciar el tratamiento con medicamentos de primera línea, los cuales pueden intercambiarse en caso de reacciones adversas. En caso de haber una falla terapéutica o de reacciones adversas intolerables se debe considerar cambio a una alternativa. La escalada terapéutica a más intensivos régimen es recomendado en muchas guías. Esta estrategia puede ser reversible, reinstaurando un fármaco de primera línea una vez logrado el control deseado de la actividad de la enfermedad <sup>(41,45)</sup>. Por otro también comienzan a surgir recomendaciones sobre la utilización de medicamentos en combinación desde etapas tempranas del tratamiento en casos específicos, sobre todo cuando la enfermedad se muestra agresiva. Esta idea se sustenta sobre la complejidad y probable heterogeneidad de la patología lo que sugiere que una combinación de estrategias terapéuticas que se enfoquen en varios puntos dentro del rango de mecanismos fisiopatológicos puede ser más efectiva que la monoterapia <sup>(43,44,46)</sup>. La evidencia que sustente la fuerza de la recomendación está siendo activamente buscada hoy en día.

La terapéutica dirigida hacia el sistema inmunitario, especialmente durante la fase de inflamación, pueden modificar el comportamiento de la enfermedad y lentificar su progresión, sin embargo debe iniciarse en etapas tempranas cuando la inflamación mediada por células T es prominente. Estos tratamientos se dividen en inmunosupresores e inmunomoduladores. La evidencia de ensayos clínicos controlados aleatorios

sugiere que todos los agentes modificadores de la enfermedad que están aprobados para el tratamiento de la EM disminuyen la tasa de recaídas clínicas y la inflamación que las acompaña en el SNC <sup>(47,48,49,50)</sup>.

El primer agente que se aprobó en 1993 para el tratamiento de la EM RR fue interferón (INF)  $\beta$ 1b y posteriormente se demostró en otros estudios similares la eficacia del INF  $\beta$ 1a en la tasa de recaídas y la actividad medida por IRM <sup>(47,48,51,60,61)</sup>.

El AG es una mezcla aleatoria de un polipéptido sintético compuesto de L-ácido glutámico, L-lisina, L-tirosina y L-alanina <sup>(55)</sup>. Reduce las recaídas y las lesiones en IRM. En un subgrupo de individuos los estudios de IMR demostraron que además de reducir el porcentaje anual y el volumen de las lesiones, también mostró un efecto sobre la reducción de la atrofia cerebral. <sup>(50-57)</sup>.

En un estudio multicéntrico aleatorizado y placebo controlado AG redujo significativamente la tasa anual de recaídas (TAR) en un 29% con un beneficio más profundo en sujetos con los puntajes más bajos, de 0-2, en la escala de discapacidad extendida (EDSS). Los efectos adversos relacionados con la aplicación fueron: reacciones en el sitio de inyección y síntomas generales transitorios y autolimitados caracterizados por escurrimiento nasal, dolor torácico, palpitaciones, ansiedad y disnea <sup>(54)</sup>. En el estudio de extensión AG probó un beneficio similar en la TAR (32%) y demostró beneficio en la progresión de la discapacidad, definida como un empeoramiento de 1.5 o mayor en la escala extendida de discapacidad o EDSS <sup>(55)</sup>. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, hay evidencia de que el beneficio de la AG es mediado por linfocitos T de memoria implicados en la regulación de la inmunidad, sin evidencia de inmunosupresión sistémica. También afecta a las células presentadoras de antígeno y e influye sobre la inmunidad humoral, incrementando los niveles séricos de anticuerpos que reaccionan GA <sup>(58,59)</sup>.



La terapia inmunosupresora fue la primera en intentarse para combatir la enfermedad, sin embargo después de los estudios que demostraron efectividad de los INF y del AG, está paso a segundo término ya que los fármacos previamente utilizados demostraron también efecto parcial en el curso natural de la enfermedad. El interés en los inmunosupresores resurge en últimas fechas, por la necesidad de encontrar una forma de añadir efectividad a la terapia inmunomoduladora y porque esta última no ha mostrada utilidad en otras formas diferentes a la RR.

Mitoxantrona (MTX) es una anthracinediona utilizada ampliamente en oncología, inicialmente desarrollada para este uso <sup>(63)</sup>. En 2002, fue el primer agente aprobado para el tratamiento de la MS-SP, así como en el curso RR que empeora rápidamente y en EM recurrente progresiva <sup>(65,66)</sup>. En un ensayo aleatorio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, MTX redujo la progresión sostenida de la enfermedad en un 64% y el número de recaídas tratadas en un 69%. En el subset de pacientes evaluados con IRM también se demostró reducción en el número de nuevas lesiones captantes de gadolinio hasta 18% <sup>(62)</sup>. En algunos estudios multicéntricos se ha comprobado su eficacia en combinación con metilprednisolona. También se ha comprobado en estudios contra placebo la eficacia al limitar la progresión, discapacidad y las exacerbaciones clínicas <sup>(64,66,68,69)</sup>. En un estudio placebo controlado se observó disminución de la proporción de pacientes que entraron en fase progresiva tras 24 meses con MTX <sup>(64)</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes reportados son náuseas, infección de vías urinarias y vías respiratorias superiores, cefalea y diarrea. También se reportaron amenorrea, alopecia y posteriormente efectos más severos y preocupantes: Leucemia y cardiopatía <sup>(62-65)</sup>. Disfunción sistólica ocurre en el 12% de los pacientes con EM tratados con MTX, insuficiencia cardíaca congestiva se produce en el 0,4%, y la leucemia se presenta en el 0,8% <sup>(65)</sup>.

MTX suprime las células T y B en experimentos in vitro; también se ha observado que produce apoptosis en células presentadoras de antígeno y desactiva los macrófagos. Para evitar complicaciones del tratamiento, la dosis máxima recomendada es de 140mg x m<sup>2</sup> de SC <sup>(67)</sup>.

Las opciones terapéuticas actuales para la primera línea de inmunoterapia en EM-RR son INF b1 Y A.G. Sin embargo, estos son sólo parcialmente eficaces y algunos pacientes pueden no responder. Por esta razón, es importante para la elaboración de estrategias alternativas de tratamiento. Las estrategias de inducción o en escalada han demostrado su eficacia en otras enfermedades autoinmunes, y también puede resultar beneficioso en EM. El concepto actual de la terapia de escalamiento consiste en pacientes que no respondieron y cambian de terapia de primera línea a cualquiera de natalizumab o mitoxantrona, aunque ninguno de estos agentes ha sido evaluado rigurosamente en estos grupos de pacientes. En pacientes con actividad severa desde el inicio que se encuentran en riesgo de acumulación temprana de discapacidad, la terapia de inducción con un potente inmunosupresor seguida por terapia de mantenimiento con A.G. o INFβ puede ser considerado <sup>(73)</sup>.

El enfoque de "tratamiento temprano" en el tratamiento de la enfermedad se basa en la suposición, particularmente durante la fase temprana de la enfermedad, de que la reducción de la tasa de recaídas como de los procesos inflamatorios en curso puede retrasar daños neurológicos irreversibles. Tan pronto como el diagnóstico de la EM es cierta o incluso en los pacientes con un primer episodio sugestivo de EM, con factores pronósticos negativos y una presentación típica, "la terapia de inducción", que es más agresiva en el sistema inmunológico, parece tener efectos más relevante a corto y beneficiosos a largo plazo. Sin embargo, si el curso de la enfermedad está controlada subóptimamente, se sugiere una "estrategia de escalonada", usando mitoxantrona, ciclofosfamida, otros varios agentes inmunoactivos o una combinación de diferentes

drogas. El reto actual consiste en identificar el fármaco o combinaciones más eficaces, durante una fase específica de la enfermedad en cada paciente individual. De todos modos, la decisión de adoptar una terapia de combinación en pacientes con baja respuesta a la monoterapia no se debe retrasar hasta que una discapacidad irreversible severa sea evidente <sup>(75)</sup>.

El concepto de tratamiento de inducción seguida de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo ha atraído mucha atención para el tratamiento de la esclerosis múltiple. En particular, la combinación de la terapia de inducción con mitoxantrona seguido por la terapia de mantenimiento con un tratamiento inmunomodulador es de particular interés. Este enfoque es adecuado para pacientes con enfermedad especialmente agresiva, que se caracteriza por frecuentes recaídas tempranas con recuperación incompleta y múltiples lesiones que realzan con gadolinio en IRM-T1. Estudios a largo plazo muestran que un corto ciclo de MTX proporciona una rápida reducción de la actividad de la enfermedad y el control de la enfermedad sostenida hasta por lo menos cinco años de terapia de mantenimiento con un inmunomodulador <sup>(74)</sup>. Vollmer y colegas describieron los resultados de seguridad y tolerabilidad de un tratamiento combinado con MTX y AG. El tratamiento fue bien tolerado y ninguno de los pacientes abandonó el estudio debido a un evento adverso o falta de tolerancia. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de MTX y GA: los más comunes fueron las infecciones y reacciones en el lugar de aplicación en el grupo de AG y de MTX + AG, respectivamente. Las evaluaciones de laboratorio no revelaron ningún efecto adverso clínicamente relevante o persistente con cualquiera de los fármacos de estudio, y en nadie hubo alteraciones evidentes de la FEVI <sup>(72)</sup>.

Fueron publicados también los resultados de otro ensayo abierto sin grupo control paralelo fue publicado por Ramtahal et al. y también mostró efectos favorables de la MTX seguido por la terapia a largo plazo GA. Ese estudio incluyó a 27 pacientes con EMRR

muy activa. Las dosis acumulativas de MTX variaron desde 48 hasta 74 mg/m<sup>2</sup>, y los pacientes fueron seguidos durante una media de 36 meses después de la primera dosis de MTX. Los datos de resonancia magnética de un pequeño grupo (n = 9) de los pacientes tomados una media de 27 meses después de finalizar MTX indicaron una reducción en el número total de lesiones en T2 y en su volumen en comparación con las exploraciones pretratamiento existente. Este régimen fue también asociado con una disminución del 90% en la tasa de recaídas <sup>(70)</sup>.

En 2008 se publicó un estudio de 44 pacientes con lesiones activas en IRM que comparó el tratamiento con MTX + AG o sólo con AG. La reducción de las lesiones y la mejoría en el número de recaídas a favor de MTX + GA se acompañó de diferencias significativas en el volumen de lesiones en IRM T2, en el volumen en T1 de lesiones hipointensas y la proporción de lesiones reforzantes con Gd que evolucionaron en agujeros negros en comparación con el GA solo. Mostrando tendencia hacia la disminución de la actividad clínica se acompañó de efectos positivos importantes en las medidas de IRM <sup>(71)</sup>.

## JUSTIFICACION

Sabemos que la EM es la enfermedad desmielinizante del SNC más frecuente, afecta predominantemente a adultos jóvenes en las etapas más productivas de la vida desde el punto de vista económico y social. Es también la causa más frecuente de discapacidad en los adultos jóvenes después del traumatismo craneoencefálico <sup>(1-6)</sup>.

Los costos estimados anualmente son de más de 4000 dólares por paciente, con 2.2 millones de dólares por paciente durante todo el curso de la enfermedad, representando un total de 6.8 miles de millones tan solo en E.U <sup>(11)</sup>. En México se estima una prevalencia de 15-18 por 100000 habitantes <sup>(7,22)</sup>. El impacto social de la EM es considerable por su efecto en el individuo, en su familia y en la comunidad. El costo de la enfermedad es definitivamente relevante, desde su diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos.

En los últimos 20 años se ha avanzado de manera importante en el conocimiento de la inmunopatogénesis, diagnóstico, neuroimagen y tratamiento. La efectividad de los recursos terapéuticos de tipo inmunomodulador de primera línea es parcial, quedando mucho por hacer en el desarrollo de una terapéutica satisfactoria para la enfermedad. La necesidad de encontrar estrategias que amplíen la eficacia de los fármacos disponibles es una situación prioritaria para el campo clínico. La terapia de combinación, como en otras áreas de la medicina y de la inmunopatología es un interesante campo de investigación y desarrollo de estrategias más eficaces, sobre todo en las formas agresivas de la enfermedad y en las que los fármacos de primera línea no demuestran utilidad. Teóricamente combinando drogas con diferente mecanismo de acción podría agregarse efectividad, como es el caso de un inmunosupresor y un inmunomodulador, reduciendo dosis de ambos y evitando efectos adversos inaceptables. Es por ello que se han probado y publicado los informes sobre la eficacia de la terapia combinada con inducción de

mitoxantrona seguido por AG diario con la intención de limitar la actividad frecuente de la enfermedad minimizando los efectos adversos de la quimioterapia, es decir encontrar un mejor perfil de eficacia y seguridad con los medicamentos aprobados para estas presentaciones de la EM RR. En conjunto, los resultados de los estudios publicados que combinan inmunosupresión con un inmunomodulador son alentadores y sugieren que la inducción con mitoxantrona seguida de terapia a largo plazo con AG es segura y más efectiva que el AG solo. Este régimen puede ser atractivo para los pacientes que no responden a la terapia de primera línea, o que tienen una enfermedad muy activa y requieren un tratamiento más agresivo.

En México hay poca información reportada sobre el tratamiento en general de la EM, comparado con otros países, y aún no se ha publicado nada, hasta dónde nosotros sepamos, sobre tratamiento combinado.

Consideramos importante reportar sobre el efecto de esta forma de terapia combinada sobre la frecuencia de recaídas y EDSS en pacientes de nuestra institución que presentaban alta actividad de recurrencias, ya que es un tratamiento novedoso, reportado como efectivo en las formas muy activas o que empeoran rápidamente y que teóricamente está sustentado sobre la adición de efectividad, ya que se combinan 2 medicamentos de diferente grupo y mecanismos de acción.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál fue la evolución y efectos adversos en 5 casos de esclerosis múltiple con alta tasa de recurrencias que recibieron tratamiento combinado con inducción a base de 3 pulsos mensuales intravenosos de 8mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de mitoxantrona seguido de terapia de sostén con acetato de glatiramer subcutáneo diario?

## **OBJETIVO**

Describir la evolución y efectos adversos en 5 casos de esclerosis múltiple con alta tasa de recurrencias que se trataron combinando inducción a base de 3 pulsos mensuales intravenosos de 8mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal de mitoxantrona seguido de terapia de sostén con acetato de glatiramer subcutáneo diario en el Hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio tipo reporte de casos los cuales tuvieron en común una forma novedosa de tratamiento en una unidad hospitalaria de tercer nivel.

Los casos fueron tratados con una forma de inducción con el inmunosupresor I.V. mitoxantrona, con 3 pulsos mensuales de 8mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por infusión, seguido por establecimiento de acetato de glatiramer subcutáneo a dosis diaria de 20mg. Todos los pacientes tenían diagnóstico establecido de E.M. recurrente que continuaron

con alta tasa de recaídas a pesar de estar bajo algún tratamiento de primera línea aprobado.

Para documentar los casos se revisaron los expedientes correspondientes del servicio de neurología del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI. La obtención de datos se basó en la revisión de las notas médicas de sus citas de seguimiento en consulta externa, así como de las notas de hospitalización de los mismos durante los ingresos para recibir tratamiento inmunosupresor I.V.

#### CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes masculinos o femeninos de 18 a 55 años que cumplan criterios diagnósticos de McDonalds para E.M. con curso recurrente-remitente, que continuaron presentando recaídas a pesar de tratamiento de primera línea con algún agente modificador de la enfermedad: Interferón  $\beta$ 1a I.M. o S.C.; Interferon  $\beta$ 1b I.M. o acetato de glatiramer S.C.

Se consideró para su inclusión E.M. muy activa a los casos con más de 2 recurrencias/año desde el primer año del curso clínico o con síntomas residuales severos (recuperación incompleta) tras cualquiera de ellos. Se consideró síntomas severos a cualquiera de los siguientes: síntomas motores en forma de hemiparesia o paraparesia con FM = o < de 3 en escala de Daniels para alguna extremidad; síntomas cerebelosos, síntomas de tallo encefálico (síndrome alterno; disartria, disfagia, etc.) o déficit visual de algún lado de = o < de 20/100.

Los pacientes debieron tener una enfermedad activa (recurrente) indicada por 2 o más recaídas en el año previo al inicio del tratamiento antes del inicio de la primera fase de tratamiento.

Para ser incluidos en la serie de casos los pacientes debieron haber recibido un esquema de inducción con MTX a base de 3 pulsos mensuales I.V. a dosis de  $8\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal; además de continuar con 20 mg de A.G. diario S.C. por lo menos 6



historia clínica completa, nota de ingreso o nota inicial del servicio; notas de hospitalización y de alta del servicio pre y post-infusión mensual y para cada una de las 3 dosis de MTX; así como notas de evolución hospitalaria durante los días de cada hospitalización; además de contar con laboratorios pre-infusión y a los 10 y 20 días post-infusión con MTX; notas de consulta externa por cada cita de seguimiento donde se asienten resumen de síntomas, número, características y tratamiento de recaídas en caso de haberlas presentado; exploración física y puntaje de EDSS.

Pacientes de sexo femenino que no estén embarazadas o en periodo de lactancia y que presentaron una prueba de detección de embarazo negativa.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

Tratamiento previo con mitoxantrona u otro inmunosupresor. Tratamiento con interferón beta o inmunoglobulina intravenosa dentro de 4 semanas previas al inicio de mitoxantrona. Tratamiento con radiación mediastinal o recepción de irradiación linfode total. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos del 50%. Pacientes que durante su tratamiento desarrollaron o se diagnosticaron con alguna condición inmune, sistémica o por laboratorio que contraindicó el uso de MTX o A.G. y que suspendieron en algún momento por esta razón médica o voluntariamente cualquiera de las 2 fases del tratamiento.

Además se excluyen casos con expedientes con información mal asentada, incompleta o no entendible en la historia clínica y/o notas médicas; y pacientes que perdieron seguimiento en algún momento en cualquiera de las 2 fases del esquema de tratamiento o que dejaron de acudir a alguna cita de revisión durante la etapa de inducción o de sostén.

#### OBTENCION DE DATOS

Para la selección de casos y la obtención de datos se revisó de manera retrospectiva la historia clínica y notas de seguimiento de los expedientes clínicos del servicio de neurología del H.E. del C.M.N. siglo XXI. Se seleccionaron los casos de los pacientes que cumplían con criterios de inclusión y se descartaron los casos con algún criterio de exclusión.

Para la documentación se revisaron los expedientes de los pacientes que se hospitalizaron en el servicio para iniciar y completar 3 pulsos mensuales de MTX durante el periodo de Junio a Diciembre de 2011 y posteriormente dichos expedientes se revisaron 6 meses después de terminar los 3 meses de infusión con MTX para recolectar datos basándose en las notas médicas de sus citas de seguimiento programadas en consulta externa realizadas por médico tratante. En base a la historia clínica se recabó EDSS y el promedio anual de recaídas que presentaron los pacientes antes del inicio de la terapia de inducción. De las notas de hospitalización y seguimiento se recabó el número de recaídas, EDSS en cada exploración física y efectos adversos documentados durante las infusiones de mitoxantrona y aplicación de A.G.

Las notas correspondientes a las revisiones de los sujetos en consulta externa se realizaron cada mes posterior a la infusión de MTX, donde se asentaron la ocurrencia de recaídas, su número y características, así como efectos adversos clínicos y los resultados de laboratorio pre-dosis, 10 y 20 días post-dosis de MTX. Posteriormente los pacientes acudieron a cita de seguimiento en 2 ocasiones (cada 3 meses) durante la etapa de mantenimiento con A.G., asentándose en cada nota de revisión síntomas, recaídas, EDSS, exploración física, posibles eventos adversos al tratamiento y resultados de laboratorio.

Por último se revisó y recabó la interpretación de estudio de IRM dentro de un mes previo al inicio de la primera fase del tratamiento. No se volvieron a revisar estudios de IRM realizados durante el tratamiento de inducción o modificador de la enfermedad.

## **RESULTADOS**

A continuación se presenta un resumen de las características, historia y evolución de los casos seleccionados para reportarse. Se mencionan las variables más importantes, con especificación del puntaje de la escala del EDSS y tasa anual de recaídas previo a la

terapia combinada; junto con las recaídas y efectos adversos que presentaron durante cualquiera de las fases del tratamiento, en caso de haber ocurrido. Y finalmente el EDSS al final del periodo contemplado para la documentación de los casos: 6 meses de haber concluido inducción con MTX y manteniéndose con A.G. Se anexan imágenes representativas de los estudios de IRM.

### **Caso 1.**

Masculino de 25 años, soltero, diestro, originario del D.F., escolaridad de secundaria; madre finada por CaCu y antecedentes familiares de epilepsia por parte de rama paterna (tía y primo). Tabaquismo y alcoholismo negados. Toxicomanías: Probó marihuana y cocaína a la edad de 15 años y desde hace 9 años sin volver a consumir. No alérgicos, quirúrgicos ni traumáticos.

La enfermedad inició a la edad de 21 años con debilidad aguda de MPD y 1 semana después debilitándose MTD, conservando la capacidad de deambulación y que mejoró espontáneamente en plazo de 3 meses. Se le diagnosticó EM hasta 1 año después, al presentar síndrome hemisférico cerebeloso izquierdo. Inició tratamiento con interferón  $\beta$ 1a de 12 millones de unidades I.M., estabilizándose la frecuencia de recaídas a una por año, que fueron tratadas con esteroides IV, con recuperación importante tras las mismas. 3 años después presenta 2 recaídas con 6 meses de diferencia, manejadas con 5 bolos de 1g de metilprednisolona IV. Se cambia el manejo entonces a AG 20mg S.C. diarios pero tuvo 2 recaídas más de índole motor, el primero con hemiparesia izquierda a los 4 meses de estarse aplicando AG y el segundo, 3 meses después con cuadro medular completo con nivel T10. En ambas ocasiones también se administraron esteroide IV por 5 días.

Fue referido en esas fechas a nuestra unidad, donde ha continuado atención y seguimiento. En la RM de encéfalo realizada 1 mes y medio después se identifican

nuevas lesiones hiperintensas en T2 tanto infra como supratentoriales, ninguna de las cuales captó gadolinio en T1 contrastada (imagen 1). Inició tratamiento inductor con mitoxantrona tras corroborar que no existía contraindicación, seguido nuevamente de AG S.C. 20mg c/24 hrs. debido a la frecuencia de recurrencias y a la severidad y repercusión funcional de las mismas. Durante los 3 meses de tratamiento con mitoxantrona y 6 meses después no se presentaron efectos adversos graves. El hallazgo más frecuente tras cada aplicación de mitoxantrona fue leucopenia asintomática y sin infecciones asociadas.

Desafortunadamente la recuperación de los últimos cuadros fue incompleta, sobre todo tras el último, a pesar del tratamiento con metilprednisolona y terapia física, quedando con déficit residual motor importante (paraparesia espástica más síndrome cerebeloso hemisférico izquierdo) y determinándose a los 9 meses un EDSS de 6.5. Durante las infusiones mensuales de mitoxantrona y hasta 6 meses de seguimiento el paciente se mantiene libre de recaídas y con EDSS estable (tablas 1-5).

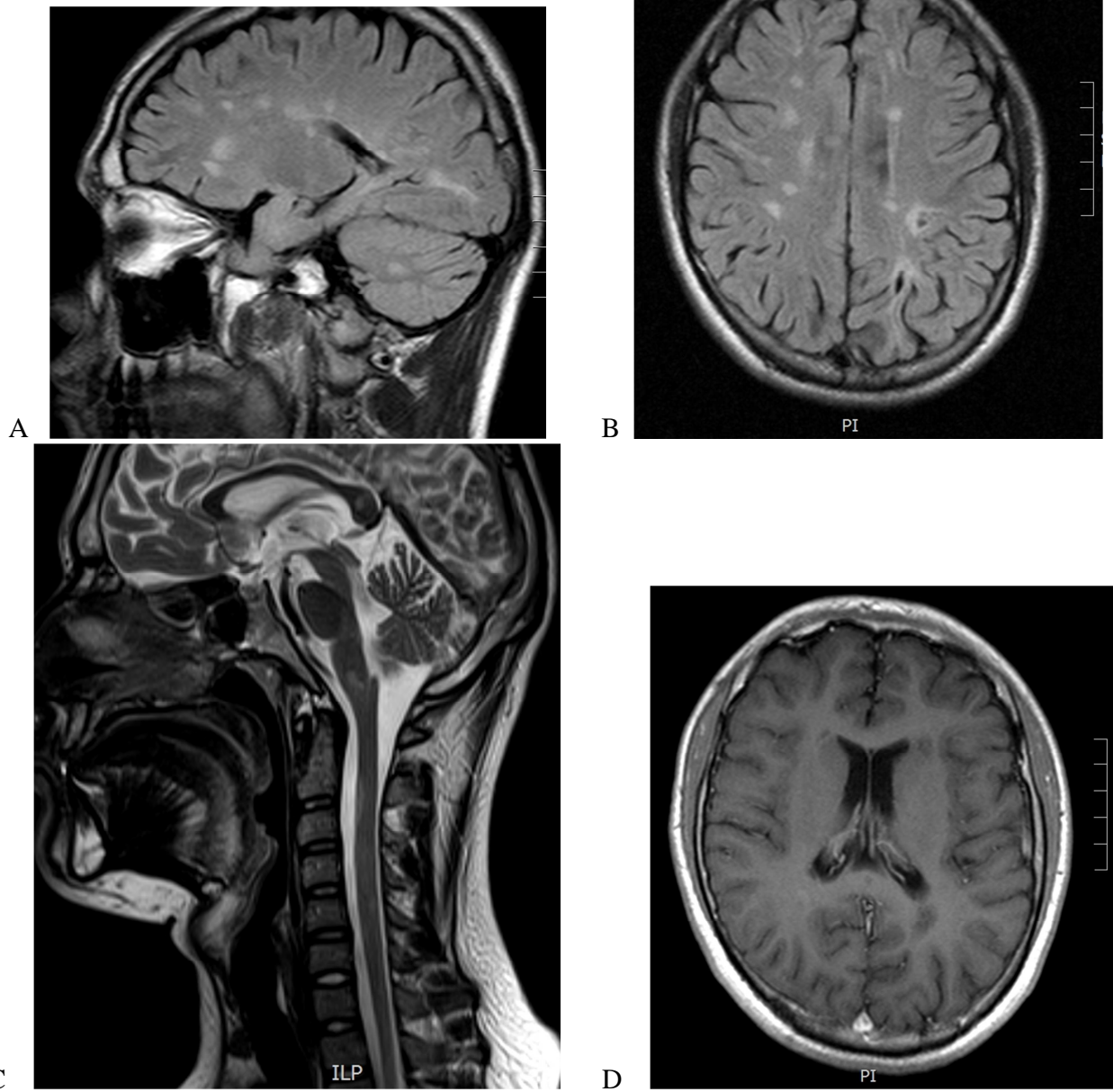


Figura 1. IRM del caso 1 previo al inicio de tratamiento de inducción con MTX. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes en FLAIR supratentoriales (A y B) e infratentoriales en T2 (C). Ninguna con reforzamiento con medio de contraste (C).

## **Caso 2.**

Masculino de 38 años, soltero, diestro, escolaridad hasta licenciatura, originario y residente del D.F. Sin antecedentes familiares de enfermedades generales o neurológicas. Tabaquismo inactivo, fumó por 5 años a razón de 2 cigarros diarios. Negó alcoholismo y toxicomanías. No alérgicos, quirúrgicos ni traumáticos.

Inició hace 4 años con marcha atáxica, con recuperación casi completa de manera espontánea. Durante ese mismo año se le hizo el diagnóstico de EM en otra unidad y se le dio manejo con interferón  $\beta$ 1b de 8 millones de unidades por 2 años. Durante este tiempo se reportaron 2 brotes por año, con afección a nivel cerebeloso y piramidal, manejados con esteroide IV y buena recuperación subsecuente. Se cambió a interferón  $\beta$ 1a de 12 millones de unidades por 1 año más, pero la actividad de la enfermedad continuó con 2 recaídas por año, en una ocasión con hemiparesia izquierda y la otra con paraparesia sin compromiso sensitivo ni autonómico (Sx. medular incompleto) también manejadas en ambas ocasiones con esteroide IV. Por continuar con alta actividad fue enviado a nuestra unidad para continuar su tratamiento. Tras su valoración inicial y al no haber contraindicación se decide manejar de forma combinada con inducción a base de mitoxantrona por 3 pulsos IV de 8mg/m<sup>2</sup> de SC y seguir modificador de la enfermedad tipo AG 20mg SC c/24 hrs. Anterior al inicio del tratamiento se corrobora un síndrome pancerebelosos, hemiparesia izquierda desproporcionada de predominio faciobraquial, con un EDSS de 5. Además se realizó IRM de encéfalo y médula donde se encontraron múltiples lesiones supratentoriales y a nivel de hemisferios cerebelosos, vermis, bulbo y puente, así como disminución del volumen cerebral global, y una lesión más a nivel de médula cervical, ninguna de las cuales tuvo captación de contraste (imagen 2).

Durante el tiempo en manejo con mitoxantrona y durante 9 meses que ha continuado con AG no se han vuelto a presentar recaídas. El EDSS ha permanecido estable, en 5 puntos y la exploración neurológica también muestra estabilidad de las alteraciones en los

sistemas afectados. En este caso no se registraron eventos adversos graves debido a la administración de mitoxantrona, vigilándose con analítica sanguínea y ecocardiograma de seguimiento. El efecto más frecuente, que ocurrió después de las 3 infusiones fue leucopenia asintomática que no requirió medidas adicionales (tablas 1-5).

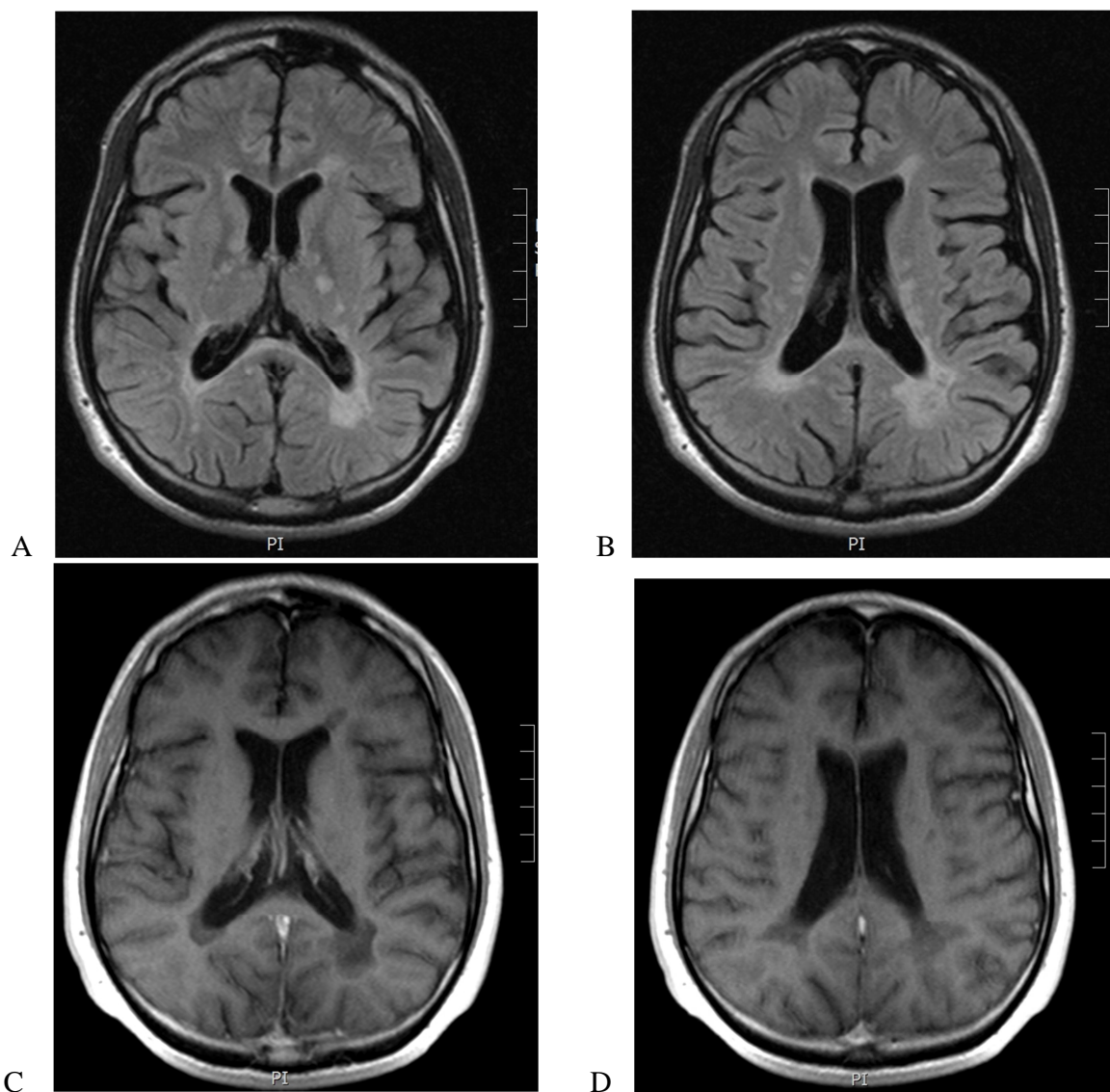


Figura 2. IRM del caso 2 previo al inicio de tratamiento de inducción con MTX. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes en FLAIR supratentoriales (A y B) e infratentoriales en T2 (C). Ninguna con reforzamiento con medio de contraste (C).

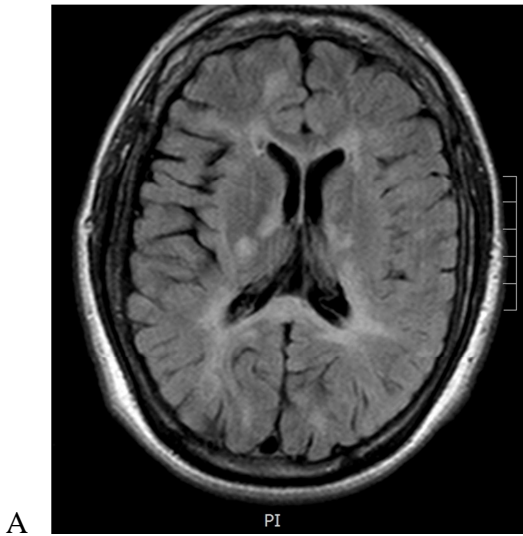


### **Caso 3.**

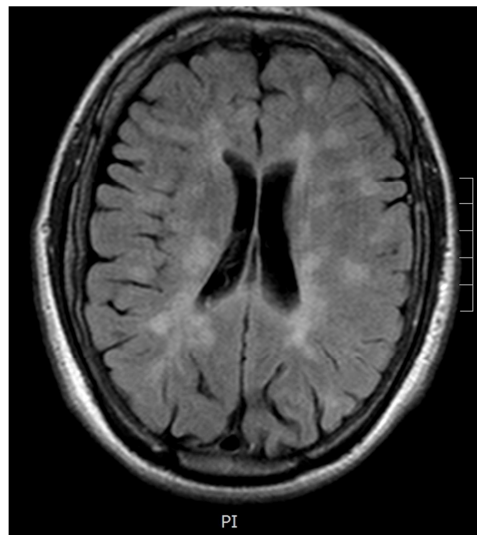
Masculino de 32 años, diestro, originario y residente del D.F., vive en unión libre, escolaridad a nivel licenciatura, se encuentra pensionado (era gestor de cobranzas). Antecedentes: 1 primo hermano con epilepsia idiopática, su madre tiene hipotiroidismo primario y un hermano con HAS. Carga genética para DM2 y cardiopatía isquémica por rama paterna y de Ca de mama por rama materna. Fumó por 1 año un cigarrillo al día y desde hace 4 años abandonó el hábito. No alcoholismo, toxicomanías, alérgicos o quirúrgicos.

Inició hace 3 años con cuadro de neuritis óptica derecha que recuperó espontáneamente de manera parcial. 1 año después presenta monoparesia de MPD y parestesias distales en ambas manos, sin embargo no busca atención hasta 6 meses después, cuando acude a esta unidad donde se realiza el diagnóstico de EM. Hasta entonces no recibió manejo con esteroides para sus recaídas y ya tenía síntomas residuales a nivel de nervio óptico y motor por paresia de MPD. Se empezó el tratamiento con interferón  $\beta$ 1a de 6 millones de unidades. Durante los 2 años siguientes el paciente presenta 5 recaídas que fueron manejadas con 5 bolos de esteroides IV, las más importantes de las cuales fue en forma de hemiparesia izquierda y síndrome medular incompleto con nivel torácico. Por lo anterior se decide protocolizar para manejo inmunosupresor inductor con mitoxantrona, mismo que se aplica por tres dosis IV a 8mg/m<sup>2</sup> de SC cada una y posteriormente AG a 20mg SC c/24 hrs. 3 meses previos a iniciar esta forma de tratamiento se encontró en la IRM de encéfalo una lesión captante de gadolinio a nivel periventricular izquierdo (imagen 3), por lo que recibió un ciclo más de 5 dosis IV de 1g de metilprednisolona. Así mismo antes del inicio de la terapia combinada se corrobora clínicamente afección del II NC derecho, paraparesia espástica y debilidad espástica de MTD, síndrome cerebeloso hemisférico bilateral y alteración de sensibilidad exteroceptiva en hemicuerpo derecho, calificándose con un EDSS de 5.0.

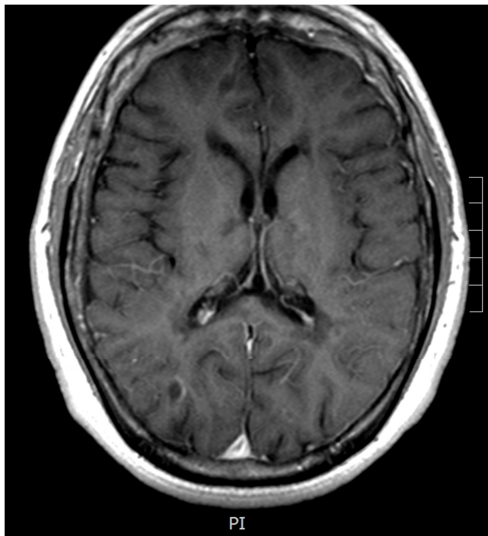
En este caso tampoco se han reportado nuevas recaídas durante la terapia con mitoxantrona y la subsecuente con AG durante 6 meses (9 meses en total). De igual forma no se reportan efectos adversos severos tras esta forma de tratamiento a nivel cardiológico ni hematológico, solo leucopenia durante las dosis del inmunosupresor y revertida tras terminar las dosis programadas. Ha cursado con infecciones del tracto urinario de repetición, durante el seguimiento en manejo con AG, secundarios a orina residual por vejiga neurógena que han sido tratados con antibióticos orales, y en su 3er mes de AG cursa con orquiepididimitis que fue manejada hospitalariamente con antibióticos parenterales que se resolvió de manera satisfactoria. Por otro lado EDSS ha permanecido estable (tablas 1-5).



A



B



C



D

Figura 3. IRM del caso 3 previo al inicio de tratamiento de inducción con MTX. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes en FLAIR supratentoriales (A y B) e infratentoriales en T2 (D). Una lesión capta gadolinio (C).

#### **Caso 4.**

Masculino de 31 años de edad, originario y residente del D.F., diestro, pensionado (cobrador), divorciado, con escolaridad de bachillerato incompleto. No cuenta con antecedentes familiares de enfermedades neurológicas. Su padre padece DM, su madre HAS y tuvo un tío paterno con Ca de estómago. Tabaquismo activo desde los 14 años a razón de 6 cigarrillos/día. No alcoholismo ni toxicomanías. Dermatitis atópica desde los 12 años. Tuvo cirugía de reparación de meniscos de rodilla derecha a los 24 años y sufrió fractura de peroné a los 14 años.

Inicia a hace 5 años con inestabilidad de la marcha y lateropulsión a la izquierda, síntomas que duraron 6 meses y remitieron espontáneamente. 1 año después se le hace el diagnóstico de EM al realizársele en otra unidad IRM. Inició tratamiento con Interferón  $\beta$ 1a de 12 millones de unidades. Permanece asintomático hasta hace 2 años cuando presenta otro brote caracterizado por inestabilidad de la marcha y hemiparesia izquierda de predominio braquial, entonces fue medicado con metilprednisolona en forma de bolos de 1g, con mejoría pero seguido de una recuperación parcial. Se cambia la medicación a INF  $\beta$ 1b debido a la aparición de nuevas lesiones hiperintensas en FLAIR y constatándose actividad inflamatoria por realce con contraste (imagen 4). Hace 1 año tuvo cuadro de paraparesia que también se maneja con esteroides IV, sin embargo presenta mayor déficit residual a nivel motor, lo que limita la marcha a requerir apoyo bilateral. Además posteriormente recae en forma de neuropatía óptica bilateral, con recuperación parcial. A lo anterior se agrega cuadro de depresión tratada medicamente.

Ya que continuó con recaídas y dado los déficit residuales, se valora y protocoliza para terapia combinada iniciando con 3 dosis de mitoxantrona mensuales de 8mg/m<sup>2</sup> de SC para continuar con AG diario. Se suspendió manejo con interferones. Previo al inicio del tratamiento no se corroboran lesiones que reforzaran con contraste en la IRM y se calificó

con un EDSS de 6.5, con afección principal a nivel motor (paraparesia espástica) y nervios ópticos con AV 20/100 bilateral.

Durante los 3 meses de terapia con mitoxantrona y durante 6 meses más de manejo con AG SC diario el paciente no ha vuelto a tener brotes, sin embargo en la última evaluación se corrobora EDSS de 7.5, lo cual indica progresión de la enfermedad. Durante la terapia con inmunosupresión inicial no se produjeron efectos adversos graves, solo se documentó leucopenia asintomática y reversible tras terminar la última dosis. El seguimiento con laboratorios y ecocardiograma 6 meses después de terminada la inducción con mitoxantrona no revela complicaciones hasta ahora (tablas 1-5).

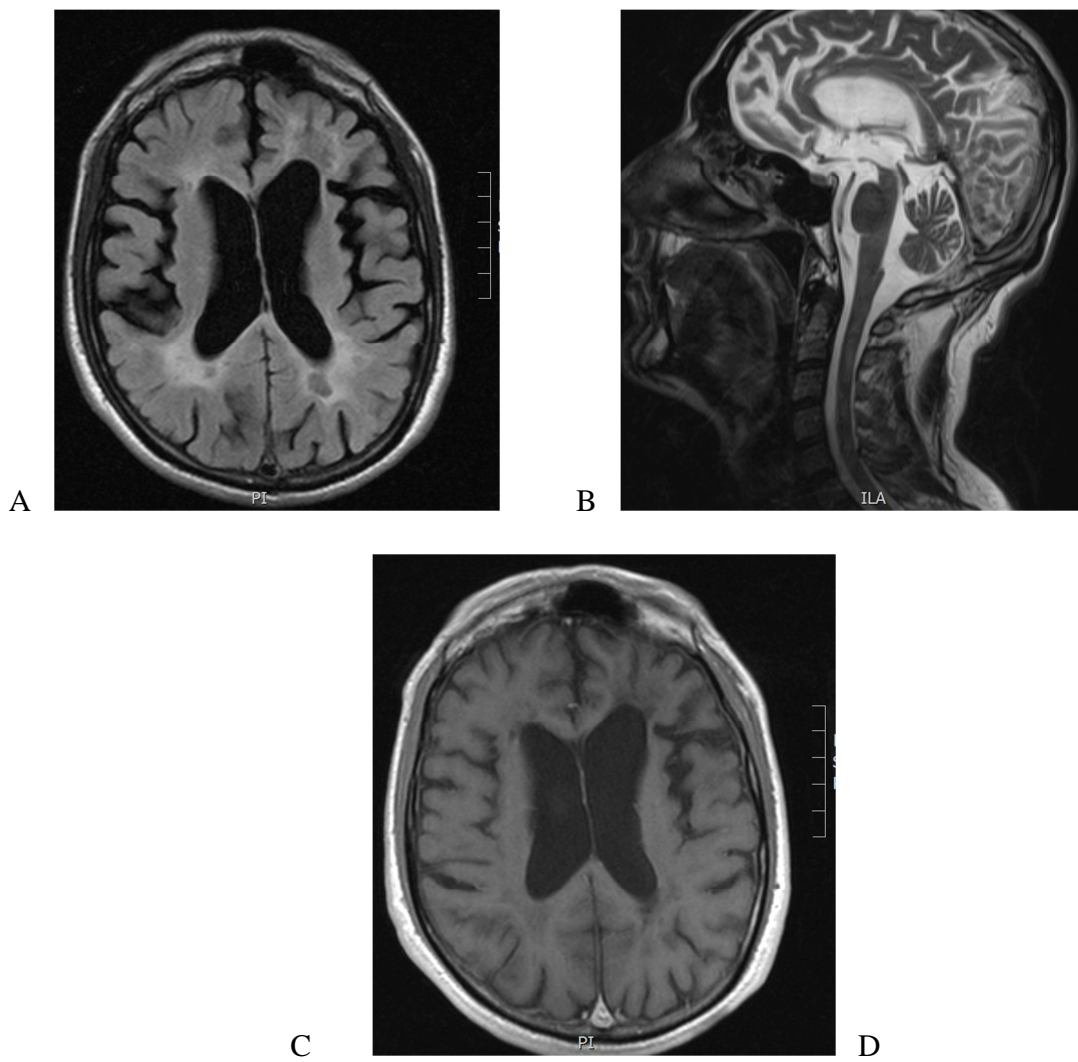


Figura 4. IRM del caso 3 previo al inicio de tratamiento de inducción con MTX. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes en FLAIR supratentoriales (A) e infratentoriales en T2 (B). Ninguna lesión capta gadolinio (C).

## **Caso 5.**

Masculino de 19 años de edad, diestro, originario y residente de Cuernavaca Morelos, testigo de jehová, vive en unión libre, escolaridad de secundaria completa, labora en mantenimiento en una fábrica de cartón. AHF: Abuelo paterno padeció Ca broncogénico; negativa para enfermedades neurológicas. Tabaquismo activo desde hace 2 años por 1 cigarrillo diario. No alcoholismo ni toxicomanías. No alérgicos, quirúrgicos o traumáticos. Inició hace 2 años con lateropulsión de la marcha a la derecha seguido de franca ataxia y síndrome pancerebeloso, posteriormente paraparesia que imposibilitó la deambulacion en una semana, así como urgencia urinaria. Fue diagnosticado como síndrome de Guillain Barré y referido a rehabilitación. 5 meses después presenta mejoría parcial en la fuerza y en la coordinación y se le realiza IRM de encéfalo encontrando múltiples lesiones hipointensas en T1, hiperintensas en T2 y algunas captantes de gadolinio por lo que fue manejado como neurocisticercosis con albendazol y prednisona por 4 meses. Hace 1 año presenta cuadro de neuritis óptica derecha, manejada con prednisona a 1mg/kg/día por 2 semanas y mejoría parcial en la agudeza visual. Posteriormente es referido a nuestra unidad. Se protocoliza y se inicia tratamiento combinado con mitoxantrona por 3 pulsos seguido de AG como en los casos previos. En el momento de la revisión inicial se encuentra con EDSS de 4 por mayor afección en sistema visual, con AV en OD de 20/100. No tuvo debilidad, solo signos y también signos leves en apartado cerebeloso, como de tallo cerebral, así como síntomas moderados referentes al área autonómica. La IRM realizada 1 mes previo al inicio del tratamiento mostro múltiples lesiones hiperintensas en T2, hipointensas en T1 tanto supra como infratentoriales que cumplían con criterios para EM, sin reforzamientos con el contraste en ninguna de ellas (imagen 5). Durante el tratamiento en los 3 primeros meses con mitoxantrona y el seguimiento por 9 meses con AG no ha habido recaídas. Además mejoró la función visual a 20/50 en OD, por lo que el EDSS actualmente es de 2. Tampoco se reportaron efectos adversos von

cualquiera de los 2 fármacos. El efecto más común fue leucopenia asintomática también en su caso tras dosis de mitoxantrona y dolor local en sitio de aplicación con el AG (tablas 1 – 5).

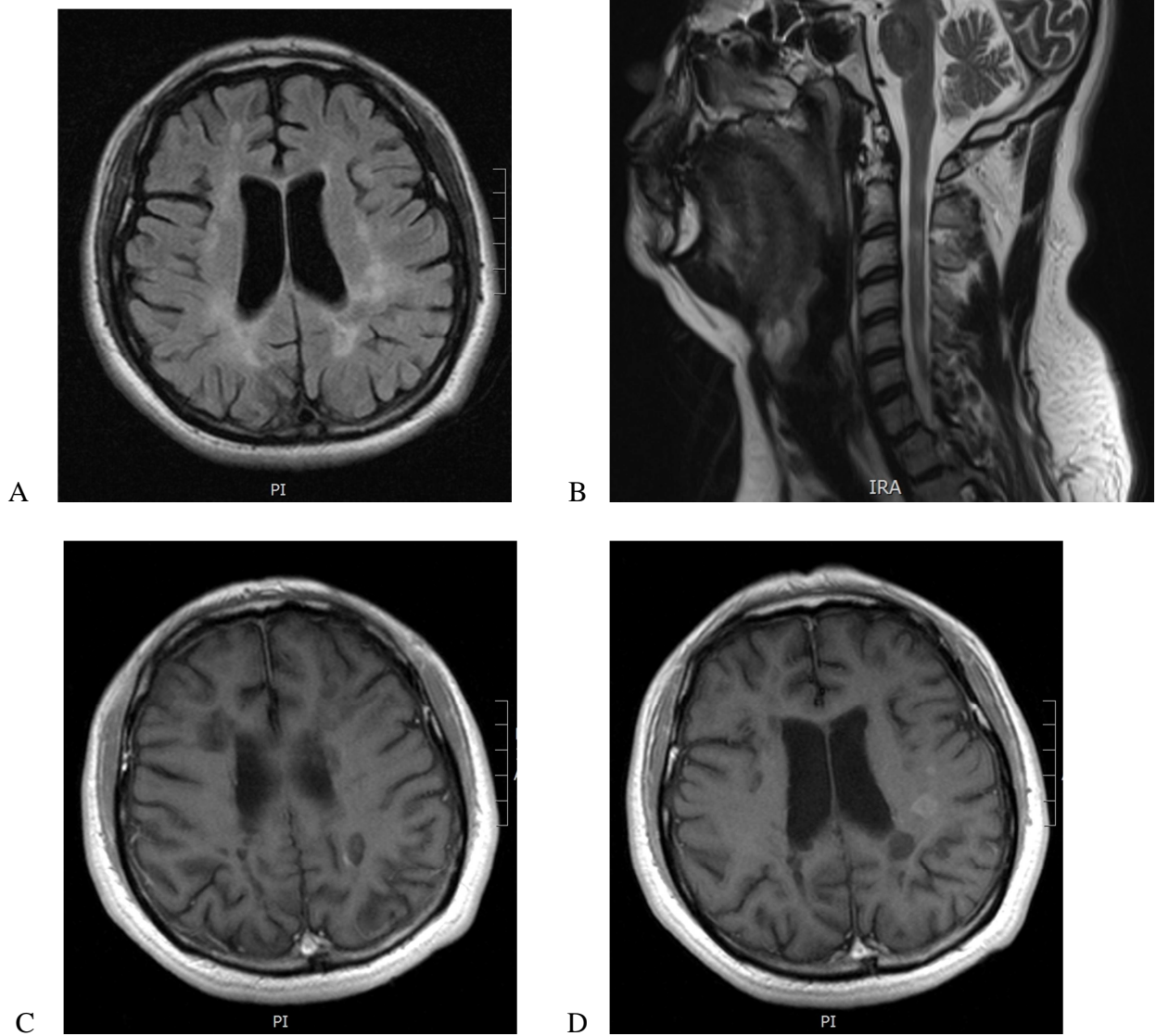


Figura 5. IRM del caso 3 previo al inicio de tratamiento de inducción con MTX. Se observan múltiples lesiones desmielinizantes supra e infratentoriales en FLAIR y T2 (A y B). 3 de ellas captan contraste (C y D).



## DISCUSION

Se trata de 5 pacientes referidos a nuestra unidad con enfermedad activa a pesar de fármacos de primera línea y con síntomas residuales tras las recaídas y desde etapas tempranas de la enfermedad. Todos son hombres jóvenes, con edad que va de 19 a 38 años, con un promedio de 29 años. 4 son del D.F. y uno del estado de Morelos. El tiempo promedio con la enfermedad es de 3.6 años y el EDSS antes del inicio del tratamiento combinado es de 5.5, teniendo 4 puntos el caso con menos afección y 2 con 6.5. Todos los pacientes tuvieron 2 o más recaídas anuales un con tratamiento modificador de primera línea; siendo el promedio de recaídas 2.4 por año. En cuanto a tratamiento previos, a la mayoría se le administró interferones y solo a uno A.G. Ninguno recibió medicamentos inmunosupresores previamente como parte de sus esquema terapéutico (tabla 1).

Los síntomas iniciales concuerdan con los descritos como esperados de mal pronóstico (4): Afección cerebelos y piramidal principalmente. 3 pacientes presentaron síndrome medular y 3 neuropatía óptica como parte de su evolución. La mayoría tuvo síntomas residuales tras los primeros brotes. 4 casos empeoraron más de 1 punto de EDSS por año por lo que deben considerarse como formas progresivas por definición, aunque continuaban con recaídas (tabla 2). La razón por la que se decidió iniciar tratamiento combinado fue precisamente porque continuaron con recaídas.

Tras 9 meses (3 meses con MTX mensual) y 6 meses con A.G. ningún paciente volvió a tener recaídas confirmadas. El EDSS mejoró en uno paciente (de 4 a 2 puntos), en 3 permanece estable y uno ha progresado de manera definitiva, considerándose en fase secundaria progresiva sin recurrencias. Por lo anterior esta forma de tratamiento aparentemente cuando menos estabilizó el grado de discapacidad en la mayoría de los pacientes, la totalidad de los cuales venían empeorando rápidamente desde el inicio de la

enfermedad. En todos mejoró el número de recaídas sugiriendo una tendencia hacia la disminución de la actividad clínica. Esto podría estar en concordancia con los resultados de los estudios publicados en formas muy activas de EM con MTX inducción + A.G., los cuales han arrojado resultados positivos en cuanto a la actividad clínica. Estos estudios también resultaron en mejoría en la carga de lesiones en IRM. En este trabajo sin embargo no se documentaron los cambios y evolución de las manifestaciones imagenológicas de la enfermedad tras esta forma de tratamiento (tabla 5 y gráfico 1).

Los efectos adversos más comunes de la terapia con MTX concuerdan con los reportados: Leucopenia asintomática e infecciones del tracto urinario. En un paciente la infección urinaria se complicó con pielonefritis que mejoró con antibióticos y fue después de terminar los pulsos de MTX. En cuanto a los efectos adversos del tratamiento con A.G. solo se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección, sin alteraciones en las pruebas de laboratorio. Se realizó ecocardiograma a todos los pacientes antes del inicio de la terapia y 6 meses después, así como Rx de tórax inicial. Ningún paciente presentó deterioro de la fracción de eyección mayor del 10% de sus basal o hasta una FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) de 60% (tabla 3 y tabla 4). En general los fármacos fueron bien tolerados y sin efectos adversos considerados graves en la mayoría de los sujetos.

Tabla 1. Características de los casos previo al inicio de MTX + A.G.

CASO	EDAD	GENERO	TIEMPO CON LA ENFERMEDAD	TRATAMIENTO PREVIO	EDSS	RECAIDAS/AÑO
1	25 AÑOS	MASCULINO	4 AÑOS	INF B1A 12 MILLONES I.M. ACETATO DE GLATIRAMER	6.5	2
2	38 AÑOS	MASCULINO	4 AÑOS	INF B1B 8 MILLONES S.C. INF B1A 12 MILLONES S.C.	5.0	2
3	32 AÑOS	MASCULINO	3 AÑOS	INF B1A 6 MILLONES S.C.	5.0	5
4	31 AÑOS	MASCULINO	5 AÑOS	INF B1A 12 MILLONES S.C. INF B1B 8 MILLONES S.C.	6.5	1
5	19 AÑOS	MASCULINO	2 AÑOS	SIN TRATAMIENTO PREVIO	4	2

Tabla 2. Características clínicas de las recaídas en los pacientes individuales

CASO	SX. CEREBELOSO	SX. PIRAMIDAL	SX. SENSITIVO	SX. MEDULAR	AFECCION TRONCOENCEFALICA	NEURITIS OPTICA
1	X	X		X		
2	X	X				
3		X	X	X		X
4		X		X		X
5	X	X				X

Tabla 3. Efectos adversos y secundarios a la terapia MTX

EFECTO ADVERSO/SECUNDARIO	No. PACIENTES		
	1A INFUSION	2A INFUSION	3A INFUSION
NAUSEA/VOMITO	2	2	1
CEFALEA	2	1	0
FIEBRE	0	0	0
DIARREA	0	0	0
INFECCION VIAS URINARIAS	0	0	1
INFECCION VIAS RESPIRATORIAS	0	0	0
NEUTROPENIA LEVE	3	3	4
NEUTROPENIA MODERADA	2	2	1
NEUTROPENIA SEVERA	0	0	0
ELEVACION TRANSAMINASAS HEPATICAS (<2 VECES)	0	1	0

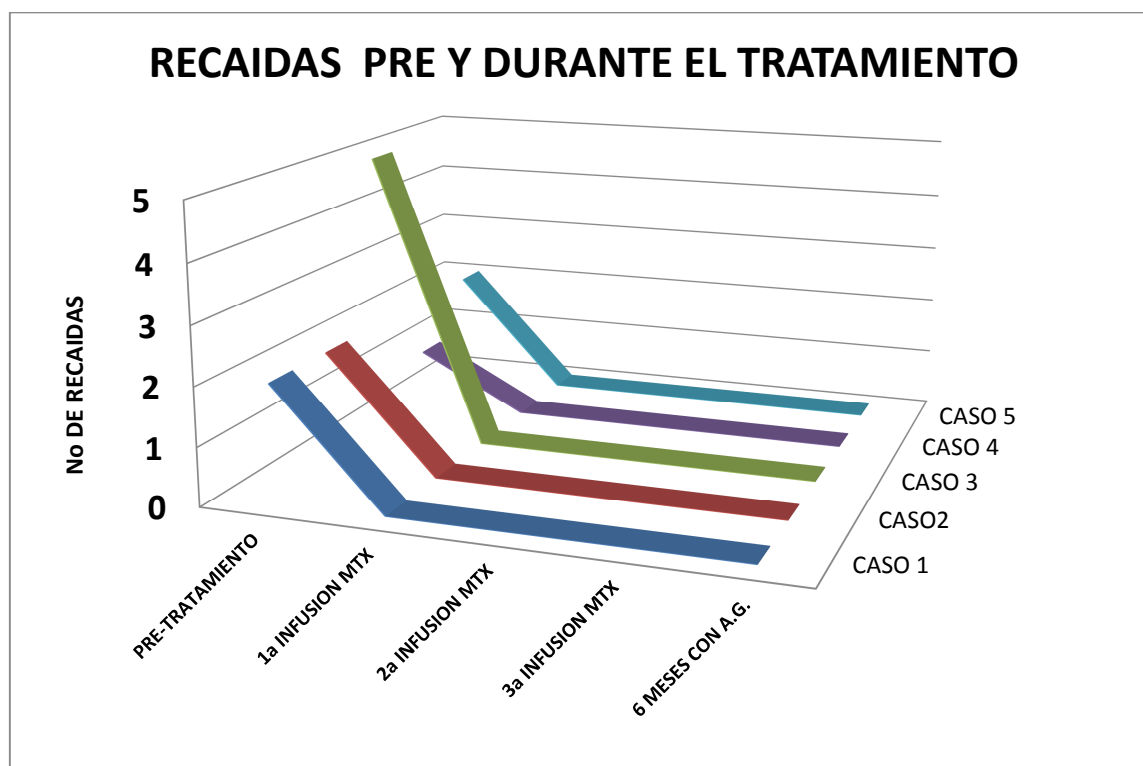
Tabla 4. FEVI pre-infusión y 6 meses post-infusión de MTX

CASO	FEVI PRE-TX	FEVI 6 MESES POST-TX
1	75%	70%
2	80%	80%
3	70%	70%
4	75%	70%
5	80%	75%

Tabla 5. Recaídas y EDSS posterior a MTX + A.G. (3 + 6 meses respectivamente)

CASO	RECAIDAS				EDSS ACTUAL
	<u>1A INFUSION MTX</u>	<u>2A INFUSION MTX</u>	<u>3A INFUSION MTX</u>	<u>6 MESES CON A.G.</u>	
1	0	0	0	0	6.5
2	0	0	0	0	5
3	0	0	0	0	6
4	0	0	0	0	7.5
5	0	0	0	0	2

Grafico 1. Recaídas pre y durante el tratamiento



## CONCLUSIONES

Reportamos nuestra experiencia inicial con los 5 primeros pacientes tratados con esta forma novedosa de terapia combinada en nuestra unidad.

En cuanto al perfil de seguridad hasta 9 meses posterior a la conclusión de infusiones de mitoxantrona no se han reportado efectos adversos graves, en específico relativo al área cardiológica o hematológica. El efecto cardiotoxico se ha reportado en 12% de los pacientes para disfunción sistólica y hasta 0.4% de los mismos con insuficiencia cardiaca<sup>(67)</sup>. Para leucemia aguda, el reporte es de hasta 0.8% de los pacientes tratados con esta droga para EM. Los efectos más frecuentes fueron leucopenia, que ocurrió en todos los casos y todas las infusiones y en solo un paciente presentó IVU tras las administraciones, que a pesar de ser tratada se complicó con orquiepididimitis después de terminar la tercera dosis y que remitió con tratamiento antibiótico parenteral.

En cuanto a la efectividad del tratamiento fue evidente que ninguno de los pacientes presentó recaídas durante el tratamiento con MTX y hasta 9 meses con AG. Uno de los pacientes a pesar de la ausencia de recaídas progresó en el EDSS, considerandose en fase secundaria progresiva. Los 4 restantes permanecen estables en el EDSS.

En cuanto a los pacientes es notorio el número de recaídas y de discapacidad residual importante que presentaron antes de ser referidos a nuestra unidad y de tener la oportunidad de recibir la terapia de inducción. Solo un paciente inició la terapia combinada con un EDSS menor de 5 y es el que mejor parece haberse beneficiado más, ya que ahora permanece con un EDSS de 2. Probablemente se hubieran beneficiado más los otros pacientes con esta forma agresiva o muy activa de la enfermedad si la terapia hubiera iniciado más tempranamente antes de tantos brotes y disfunción residual. Por otro lado es importante hacer notar que todos los pacientes fueron hombres y la frecuencia de

inicio con sintomatología o bien cerebelosa o medular, que se han reportado como de mal pronóstico para la evolución de la enfermedad.

Es por ello que creemos que se deben incrementar nuestros esfuerzos para detectar oportunamente a los pacientes con factores de mal pronóstico, para seguirlos de manera más estrecha, y a sí mismo para la detección de formas agresivas de EM e iniciar un tratamiento de inducción oportuno para limitar el grado de secuelas y mejorar el pronóstico funcional y global de nuestros pacientes.

Por último es importante señalar que aunque este reporte es de 5 pacientes solamente, son los primeros reunidos en un año y se seguirán anexando más para esta terapia combinada, por lo que ha futuro tendremos suficientes casos para reportar un estudio de tipo analítico con el que se aportará más en evidencia para una nueva forma de tratamiento en EM.

## REFERENCIAS

1. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. In: Bradley. Neurology in clinical practice. 6a Ed. USA:Elsevier, 2012:1584-1585.
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. Multiple Sclerosis Overview. NCBI Bookshelf. USA. 2006:1-12.
3. Coyle PK, Hammad MA. Atlas of multiple sclerosis. England: Science Press Ltd. 2000:1-4.
4. Weinchenker BG, Bass B, Rice GP et al. The Natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. predictive value of the clinical course. Brain 1989;112:419-1428.
5. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders?. Neurology 2007;68:326-337.
6. Velázquez-Quintana M, Macias-islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zarate J. Esclerosis multiple en México: un estudio multicéntrico. Rev Neurol. 2003;36(11):1019-1022.
7. Shepherd DI, Downie AW. A further prevalence study of multiple sclerosis in north-east scotland. J neurol neurosurg psychiatry 1980;43:310-315.
8. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodriguez M, Silbeberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. Ann Neurol 1992;31:333-336.
9. Compston A. The dissemination of multiple sclerosis. J R coll Physicians lond 1990;24:207-218.



10. Whetten-Goldstein K. A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. *Multiple sclerosis*, 1998;4:419-425.
11. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *New England journal of Medicine* 2000; 243:938-952.
12. Kantari OH, Weinshenker BG. natural History of multiple sclerosis. *Neurol clin* 2005;23:17-28.
13. Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 199; 53:1711.
14. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: Causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* 2003; 61:1032-1034.
15. Hayes CE, Acheson DE. A unifying multiple sclerosis etiology linking virus infection, sunlight, and vitamin D, through viral interleukin-10. *Med hypotheses* 2008; 71(1):85-90.
16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61:288-299.
17. Calabresi PA. Multiple sclerosis and demyelinating conditions of the central nervous system. In: Goldman. *Cecil medicine*, 23ed. USA:Saunders,2007.
18. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. In: Bradley. *Neurology in clinical practice*. 6a ed. USA:Elsevier, 2012::1588-1590.
19. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE. epidemiology of multiple sclerosis in US veterans 1.Race, sex and geographic distribution. *neurology* 1979;29:1228
20. Rivera VM, Landero S. Multiple sclerosis in mexican-american population. *International Journal of MS care* 2005/2006;7(4):143-147.
21. Rivera VM. Multiple sclerosis in Latin America. *neuroepidemiology*. 2009;32:294-295.

22. Rivera VM. Viruses and multiple sclerosis. *J Am Med Assoc* 1977;238:1247.
23. Sotelo J. On the viral hypotheses of multiple sclerosis: participation of varicella zoster virus. *J Neurol Sci* 2007;262(1):113-116.
24. Giovanni G, Ebers G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol* 2007;20:261-268.
25. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:913-919.
26. Okesenberg J, Hauser S. Genetics of multiple sclerosis. *neurolog clin*, 23 (2005):61-75.
27. Uria DF. Epidemiología genética de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 2002;35(10):979-984.
28. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008;131:1-14.
29. Initola J, Chitnis T, Khoury SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis. Potential implications for future therapies. *Arch Neurol* 2006;63:25-33.
30. Wekerle H, Hohlfeld R. Molecular mimicry in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2003;349(2):185-186.
31. Forman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. *New Engl J med* 2006;354:942-55.
32. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006;19:248-254.
33. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. *Neurology*, 2004;62:51-59.
34. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 2006;66:172-177.

35. Kantarci O, Silva A, Erakosoy M, Karabudak R, Sutla N, et al, and the Turkish Multiple sclerosis study group. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology* 1998;51:756-772.
36. Lublin FD, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. In: Bradley. *Neurology in clinical practice*. 6a Ed. USA: Elsevier, 2012::1598-1599.
37. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis, *Neurology* 1996;46:907-911.
38. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C (2001) Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 7:115–121
39. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* (2002)359:1221–1231
40. Baumhackl U. The search for a balance between short and long-term treatment outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol* (2008) 255 (1):75–83.
41. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* (2001)50:121–12
42. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 299–308.
43. García JA, Blasco MR, Ortíz P, Puerta c. Terapia combinada en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36 (6): 545-549.

44. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P (2006) Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* 77:1506–1518
45. Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol* (2008) 255 (1):51–60.
46. FNB 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;43:655–61.
47. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownscheidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39:285–94.
48. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45:1268–76.
49. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, Monaghan E, Li D, Weinshenker B. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59:1496–506.
50. Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. *Mult Scler* 2001; 7: 33-41.

51. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317(7): 408-14.
52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
53. Copaxone® Prescribing Information. Aventis Pharmaceuticals Inc. Kansas City, MO, 2004
54. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7.
55. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57: 731-3.
56. Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003;98:245-55.
57. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, et al. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:702-8.
58. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
59. Goodkin DE, North American SPMS study group. The North American study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, CA; 2000.

60. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002;360:2018–25.
61. Mitoxantrone (Novantrone®), package insert. Rockland, MA: Serono, Inc.; April 2005.
62. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al . Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-9.
63. Marriot J, Miyasaki J, Gronseth G, O'Connor P. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74;1463-1470.
64. Hilar O, Patel priti, Lam S. Disease Modifying Agents for Multiple Sclerosis. *The Open Neurology Journal*, 2010, 4, 15-24.
65. Goodin D, Arnason B, MD, Coyle P, Frohman E, MD, Paty D. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1332–1338.
66. Buttinelli C, Clemenzi A, Borriello G, Denaro F, Pozzilli C, Fieschi C. Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis: A 5-year clinical and MRI follow-up. *Eur J Neurol* 2007;14:1281-7.
67. Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler* 2007;13:626-31.
68. Ramtahal J, Jacob A, Das K, Boggild M. Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253: 1160-4.

69. Arnold DL, Bar-Or, A, Freedman, M, Gazda, S, Panitch, H, Vollmer, T. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS *Neurology* 2007; 68: A28
70. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al. (2008) Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 14(5):663–670.
71. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. Rieckmann P. *J of the neurol sciences* 2009; (277):42-45
72. Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis. Le Page E, Edan G. *J of the neurol sciences* 2009;(277):46-49.
73. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. Comi G. *Neurol Sci.* 2008;(29 Suppl 2):253-5.