

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA. Estratificación del riesgo, en pacientes tratados con natalizumab, en un hospital de tercer nivel, de la Ciudad de México.

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JOSÉ GIOVANNI LÓPEZ MUCIÑO

ASESORES:

DRA. ROSILDA SANTOS MONTERO

DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. VÍCTOR GARCÍA BARRERA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
ASESOR DE TESIS

DRA. ROSILDA SANTOS MONTERO
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
I. RESÚMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	7
III. PROBLEMA	13
IV. HIPÓTESIS	14
V. OBJETIVO	15
VI. JUSTIFICACIÓN	16
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	17
VIII. RESULTADOS	20
IX. CONCLUSIONES	23
X. DISCUSIÓN	24
XI. ANEXO	25
XII. REFERENCIAS	26

AGRADECIMIENTOS

A Sofía y a Yajis por su apoyo incondicional, cariño y comprensión para lograr éste objetivo.

A mis padres y hermanos porque me han enseñado a mantener la perseverancia en momentos difíciles.

A mis maestros, especialmente a mis asesores, por sus enseñanzas y paciencia.

Al profesor Roberto Poblete, que fue el impulsor inicial de ésta carrera que es para toda la vida.

I. RESÚMEN

PALABRAS CLAVE: esclerosis múltiple, natalizumab, leucoencefalopatía.

INTRODUCCIÓN: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que afecta a aproximadamente a 2.5 millones de personas en todo el mundo. Su impacto socioeconómico es muy elevado debido a la larga duración de la enfermedad, la mayor incidencia en adultos jóvenes y la pérdida temprana de la productividad y el coste de los tratamientos y los cuidados multidisciplinarios que los pacientes precisan.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de la sustancia blanca del cerebro, causada por la infección lítica de oligodendrocitos con el poliomavirus John Cunningham (VJC).

El virus JC se encuentra latente en los riñones, epitelio tonsilar y médula ósea y es excretado en la orina en cerca de 20% a 27% de los adultos.

Natalizumab es una terapia muy efectiva para pacientes con formas remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple que fue recientemente aprobado como terapia de primera línea por la Food and Drug Administration (FDA). Es un anticuerpo monoclonal que se administra una vez mensualmente, para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

La presentación clínica de LMP asociada a natalizumab no es realmente distinta de la forma clásica observada en pacientes inmunosuprimidos, consiste en desórdenes cognitivos en más de la mitad de los pacientes, seguidos de síntomas motores, ataxia, alteraciones visuales, y disfasia o agnosia en más de 40% de los casos.

Los tres factores de riesgo básicos para desarrollar LMP en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab son: exposición al virus JC (anticuerpos anti-VJC o ADN), uso previo de drogas inmunosupresoras (e.g., mitoxantrona, metrotexate o azatioprina) y duración del tratamiento con natalizumab. El reconocimiento de estos factores de riesgo permite clasificar a los pacientes como de riesgo bajo o alto para el desarrollo de LMP.

OBJETIVO: Identificar el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente- Recurrente que reciben tratamiento

con natalizumab de acuerdo a la presencia o ausencia de los tres factores predisponentes: Anticuerpos antiviral JC, empleo previo de inmunosupresores, duración del tratamiento con natalizumab.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es una serie de casos descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo. Se revisaron expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, que recibieron terapia con natalizumab en el periodo comprendido de abril 2011 a abril de 2016. Independientemente del tiempo de duración de la terapia.

RESULTADOS: Se revisó un total de 15 expedientes, de los cuales, 3 fueron eliminados por no contar con determinación de anticuerpos anti-VJC.

De los 12 restantes, 7 fueron del género femenino (63%) y 5 del género masculino (37%). Con un promedio de edad de 45 años. 41% de los pacientes (5 pacientes) presentaron anticuerpos positivos contra el virus JC. 1 paciente (8%) fue reportado con índice de anticuerpos anti-VJC indeterminado. Ningún paciente presentó uso previo de inmunosupresores (mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida). El 92% de los pacientes (11 pacientes) presentan más de 25 infusiones de natalizumab.

El 92% de los pacientes (11 pacientes) del estudio presenta riesgo alto para el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

CONCLUSIONES: No se ha registrado hasta este momento ningún caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva entre nuestros pacientes (a pesar de que el 92% presenta riesgo alto), probablemente influido por el antecedente negativo de uso de inmunosupresor. Sin embargo, se requiere de mayor investigación para determinar los factores demográficos o raciales que interfieren en nuestra población, probablemente como protectores para el desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

II. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que afecta a aproximadamente a 2.5 millones de personas en todo el mundo. Su impacto socioeconómico es muy elevado debido a la larga duración de la enfermedad, la mayor incidencia en adultos jóvenes y la pérdida temprana de la productividad y el coste de los tratamientos y los cuidados multidisciplinarios que los pacientes precisan. Se manifiesta hacia la tercera década de la vida con un curso clínico recurrente que posteriormente evoluciona a una forma progresiva sostenida de la discapacidad. La evidencia disponible sugiere que la EM es una enfermedad de naturaleza autoinmune, de acuerdo con este sustento su tratamiento se ha fundamentado en el uso de fármacos inmunomoduladoresⁱ. A cuyos efectos secundarios tenemos que enfrentarnos, ya que algunos de ellos como la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva pueden tener evolución letal. Considerada hasta la actualidad, como la complicación más grave de la terapia para esta enfermedadⁱⁱ.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de la sustancia blanca del cerebro, causada por la infección lítica de oligodendrocitos con el poliomavirus John Cunningham (VJC)ⁱⁱⁱ.

La presentación clínica de LMP asociada a natalizumab no es realmente distinta de la forma clásica observada en pacientes inmunosuprimidos, consiste en desórdenes cognitivos en más de la mitad de los pacientes, seguidos de síntomas motores, ataxia, alteraciones visuales, y disfasia o agnosia en más de 40% de los casos^{iv}.

El virus JC se encuentra latente en los riñones, epitelio tonsilar y médula ósea y es excretado en la orina en cerca de 20% a 27% de los adultos. No está claro si el virus JC está presente en el sistema nervioso central de individuos sanos, pero en la LMP el virus prolifera en el sistema nervioso central de pacientes que están inmunocomprometidos, ya sea debido a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o al tratamiento con drogas inmunosupresoras o cuando el sistema inmune es permisivo a la replicación viral.

Natalizumab, es una terapia muy efectiva para pacientes con formas remitentes-recurrentes de esclerosis múltiple que fue recientemente aprobado como terapia de primera línea por la Food and Drug Administration (FDA)^v. Es un anticuerpo monoclonal que se administra una vez mensualmente, para el tratamiento de

pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Se une a la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA4), en la superficie de los linfocitos^{vi}. Esta acción bloquea su unión con el receptor (VCAM-1), presente en el endotelio, lo que impide el paso de los linfocitos al sistema nervioso central, reduciendo de esta forma el proceso patogénico de la esclerosis múltiple (EM)^{vii}. Su eficacia fue demostrada en el ensayo clínico fase III AFFIRM que reportó reducción estadísticamente significativa en la tasa anualizada de recaídas (68%), sustancial en la progresión de incapacidad (42-54% a 2 años) y lesiones gadolinio positivas (92%) y en T2 (83%) en la resonancia magnética (todos con $p < 0.001$ comparado con placebo)^{viii}.

Natalizumab está indicado en el tratamiento como agente modificador de la enfermedad de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con actividad alta de enfermedad a pesar de tratamiento con interferón beta y pacientes con una EMRR grave, evolucionando rápidamente^{ix}. Los pacientes que han fracasado tras un curso completo con interferón beta, deben tener al menos un brote en el año previo, mientras estaban en tratamiento y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la RM de cráneo o al menos una lesión captante de gadolinio. Los pacientes con EMRR grave que evoluciona rápidamente se definen por tener 2 o más brotes discapacitantes en un año y 1 o más lesiones captantes de gadolinio en la resonancia magnética (RM) cerebral o un aumento significativo de la carga lesional en T2, comparada con una RM previaviii.

Aproximadamente 123,000 pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab en todo el mundo hasta febrero del 2014, fueron diagnosticados con LMP, mientras el número de muertes debidas a LMP es 101 (23%).

Los tres factores de riesgo básicos para desarrollar LMP en pacientes tratados con natalizumab son:

1. Exposición al virus JC (anticuerpos anti-VJC o ADN),
2. Uso previo de drogas inmunosupresoras (e.g., mitoxantrona, metotexate o azatioprina),
3. Duración del tratamiento con natalizumab^x.

La monoterapia con natalizumab disminuye el riesgo de progresión de incapacidad de 42% a 54% y reduce la tasa anualizada de recaída a 68%^{xi}.

Natalizumab fue voluntariamente retirado del mercado en 2005, después de 3 casos de LMP que habían sido identificados en los ensayos clínicos, representando una incidencia de aproximadamente 1 caso por mil pacientes (95% intervalo de confianza, 0.2 a 2.8). Después del establecimiento de un programa global de manejo del riesgo natalizumab fue reintroducido al mercado en 2006^{xii}.

Rol del índice de anticuerpos anti-VJC en determinar el riesgo de LMP

En pacientes que son positivos para anticuerpos anti-VJC, el índice de anticuerpos anti-VJC (index) podría definir el riesgo de LMP. Éste índice es una medida de la densidad de anticuerpos obtenida usando un método de 2 pasos, que consiste en un screening por ELISA, seguido por una prueba confirmatoria en muestras de suero^{xiii}. Plavina et. al., usaron la información post-marketing de natalizumab de los estudios AFFIRM y STRATIFY-1 para determinar qué diferencias en el índice de anticuerpos anti-VJC se encontraban entre los grupos de pacientes que más tarde adquirieron LMP contra aquellos que no la desarrollaron. Éste estudio mostró que el índice fue significativamente más alto en el grupo pre-LMP (2.5) comparado con los pacientes no-LMP (1.5)^{xivxv}.

La evidencia a la fecha sugiere que el método de 2 pasos de determinación de anticuerpos anti-VJC es útil para la estratificación clínica de riesgo de pacientes bajo tratamiento con natalizumab (o que son candidatos potenciales para)iv.

Inmunosupresión previa

La información del programa de observación global TYGRIS en seguridad mostrada por inmunosupresión previa, mostró una incidencia media de LMP de 0.88 (DS 0.50-1.4) por 1000 pacientes en los primeros 24 meses del tratamiento con natalizumab, escalando a 6-1 (DS 4.6-8.0) de 25 a 48 meses de exposición. En contraste, entre los pacientes sin inmunosupresión previa la incidencia de LMP fue de 1 en 3300 (0.2-0.45) en los primeros 24 meses 1 y en 250 (2.1-3.1) después de 25 mesesiii.

Duración del tratamiento

Una manera de examinar el riesgo de LMP es de acuerdo a la duración del tratamiento con natalizumab. En ensayos clínicos la incidencia observada de LMP

entre paciente que recibieron una media de 17.9 dosis de natalizumab fue de 1 por 1000 pacientes tratados (95% IC, 2.8-2.8). Antes de los 2 años el riesgo es bajo entre la población de esclerosis múltiple, pero después de 2 años de exposición el riesgo se incrementa sustancialmente y podría ser superior posteriormente. Otra forma el riesgo por la duración del tratamiento es por grupos específicos de acuerdo al número de dosis (e.g. 1-12 infusiones, 13-24 infusiones). Cuando lo vemos de esta manera, es claro que el riesgo de LMP es un fenómeno dependiente del tiempo, con una mayor duración de la exposición asociado con un mayor riesgo de enfermedad, por arriba de cierto punto. Solo 7 casos de LMP han sido reportados en pacientes que se encontraban en su primer año de tratamiento (2 tenían uso previo de inmunosupresores y 5 no) iii. Después de 25 infusiones, las tasas de LMP se encuentran cercanas a 2 a 2.5 casos por 1000 pacientesxi.

Cuantificación de riesgo de LMP de acuerdo a los tres factores predisponentes

Cuando el riesgo de LMP fue estratificado de acuerdo con el estatus de anticuerpos anti-VJC (positivo o negativo), uso previo de inmunosupresores (sí o no) y duración del tratamiento con natalizumab (1 a 24 meses o 25 a 48 meses) fueron identificados distintos grupos de riesgo. Desde que la exposición al virus JC es requerida para el desarrollo de LMP, los pacientes que son negativos para anticuerpos anti-VJC, representan el grupo con menor riesgo en el algoritmo de estratificación de LMP, con una incidencia aproximada de 0.09 por 1000 pacientes (IC 95%, 0 a 0.48). En el subgrupo de mayor riesgo (pacientes que tienen los tres factores), la incidencia aproximada de LMP fue aproximadamente 11.1 casos por 1000 pacientes (IC 95%, 8.3 a 14.5)xi.

Un algoritmo de estratificación de riesgo ha sido presentado recientemente, la incidencia estimada estuvo basada en 159 casos confirmados de LPM (hasta septiembre 1 del 2011), quienes resultaron todos positivos para anticuerpos anti-VJC previo al diagnóstico de LMP. El algoritmo también muestra que 55% de los pacientes tuvieron anticuerpos anti-VJC positivos y que 20% tuvieron uso previo de inmunosupresores. La incidencia estimada de LPM en pacientes anticuerpos negativos fue estimada conservadoramente asumiendo un caso hipotético de LMP en un paciente negativo para anticuerpos anti-VJCviii.

Análisis de riesgo-beneficio en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab considerando el riesgo de LMP.

En un estudio publicado en 2013 cuyo objetivo fue evaluar el riesgo-beneficio neto de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente recibiendo tratamiento con natalizumab, comparado con fingolimod, interferón- β y pacientes sin tratamiento, se concluyó que natalizumab brinda el mayor beneficio a la salud, en términos de calidad de vida ajustada a los años, comparado con fingolimod, interferón- β , o sin tratamiento, aun cuando el riesgo de LMP fue tomado en cuenta. Aún en los pacientes con alto riesgo con anticuerpos anti-VJC positivo, natalizumab todavía mostro considerable incremento en el beneficio sobre sus comparaciones, en términos de reducción de recaídas de los pacientes y mejorando la calidad de vida, incluso tomando en cuenta el riesgo de LMP^{xvi}.

Vigilancia de pacientes en tratamiento con natalizumab.

Durante todo el período de tiempo de tratamiento con natalizumab, pero especialmente en los pacientes seropositivos para el VJC que hayan completado los primeros 2 años de tratamiento es recomendable la realización frecuente de Resonancia Magnética (IRM) (cada 3 a 6 meses)^{xvii}. En caso que se evidencien signos sugestivos de LMP en IRM, natalizumab debe ser inmediatamente suspendido. Si la prueba inicial en suero para VJC fue negativa, ésta debe ser repetida, y si la sospecha de LMP continúa siendo alta, debe ser seguido el algoritmo diagnóstico^{xviii}.

Para la estratificación de riesgo de LMP, las recomendaciones incluyen: prueba sérica de anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con natalizumab, posteriormente se recomienda realizar prueba sérica cada 6 meses. Finalmente si es posible, sería recomendable realizar el index de anticuerpos anti VJC séricos, especialmente en pacientes que hayan recibido más de 24 infusiones mensuales de natalizumab y no tengan historia de uso previo de inmunosupresores. Si por alguna razón los pacientes recibieron plasmaféresis, la prueba de anticuerpos anti-VJC, no debe ser realizada durante el procedimiento o por lo menos 2 semanas después. Para el manejo del riesgo de LMP, no se conocen intervenciones efectivas para la prevención. Adicionalmente no se ha probado efectividad de ningún tratamiento para LMP. Por lo tanto, después de 2 años de tratamiento con

natalizumab, si el paciente resulta seropositivo para VJC, especialmente si el index es alto o existe historia previa de inmunosupresión. El clínico debe evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio del tratamiento con natalizumab y discutirlo con el pacientexviii.

Con los antecedentes referidos; no existe duda, del beneficio de la terapia con natalizumab para esclerosis múltiple, no obstante aunque bajo, existe el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, una complicación severa, que detectada a tiempo puede ser factible de tratamiento, pero si se deja evolucionar es letal. Nuestro interés en este estudio es detectar el riesgo que tiene de manera individual, cada uno de nuestros pacientes que se encuentran con dicha terapia y de esta manera ayudarnos a definir la conducta a seguir, ya que no contamos con una terapia más efectiva en nuestro cuadro básico institucional, por otro lado no contamos en nuestro hospital con plasmaféresis, que es el tratamiento base para pronta eliminación del medicamento, para reconstitución inmune en caso de dicha complicación.

III. PROBLEMA

¿Cuál es el riesgo de desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva de los pacientes con esclerosis múltiple de nuestro hospital tratados con natalizumab?

Natalizumab es una terapia altamente efectiva para pacientes con Esclerosis Múltiple remitente- recurrente, no obstante ha sido asociada con leucoencefalopatía multifocal progresiva. (LMP) Una rara pero severa enfermedad del cerebro, cuya pronta detección y tratamiento oportunos pueden prevenir una evolución letal. Los factores predisponentes son: Tiempo de administración, la presencia de anticuerpos contra virus JC y el empleo de inmunosupresores previos. En nuestro centro hospitalario contamos con una serie de pacientes que reciben el tratamiento, algunos de ellos rebasan el tiempo de mayor riesgo, no contamos con plasmaféresis; base para el tratamiento oportuno, lo que hace necesario tomar todas las medidas de precaución, dentro de las que se incluye estratificar el riesgo de LMP que tiene cada uno de nuestros pacientes .

IV. HIPÓTESIS

El presente estudio es observacional y exploratorio por lo que de acuerdo con Sampieri no se formula hipótesis.

V. OBJETIVO

GENERAL

Identificar el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente- Recurrente que reciben tratamiento con natalizumab de acuerdo a la presencia o ausencia de los tres factores predisponentes: Anticuerpos antiviral JC, empleo previo de inmunosupresores, duración del tratamiento con natalizumab.

ESPECÍFICOS

Detectar por información de los expedientes, a los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple de nuestro hospital que estén recibiendo terapia con natalizumab.

Determinar en cada uno de ellos, mediante datos obtenidos de los expedientes los tres factores de riesgo que predisponen a la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Estratificación del riesgo en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple que se encuentran recibiendo terapia con natalizumab, para desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

VI. JUSTIFICACIÓN

Este análisis permitirá estratificar a los pacientes con bajo o alto riesgo para LMP en base a los factores predisponentes.

La detección de pacientes estratificados en alto riesgo , nos permitirá tomar medidas de precaución, como la realización de resonancias más frecuentes para la detección oportuna de una complicación potencialmente letal.

La caracterización del riesgo orientará al clínico para estar mejor informado y tomar decisiones más individualizadas del tratamiento, que incluya incluso el cambio de terapia.

La detección de los pacientes con alto riesgo de LMP tiene importante relevancia en un centro hospitalario que no cuenta con el tratamiento base para dicha complicación.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Es una serie de casos descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo. El tamaño de la muestra consiste en todo el universo: corresponde a todos los pacientes hombres y mujeres que tengan diagnóstico de Esclerosis Múltiple y estén recibiendo terapia con natalizumab en nuestro hospital. (No se tomó una muestra representativa por lo que no se calculó el tamaño muestral).

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

*Número de infusiones: se definieron de acuerdo al número de infusiones que hayan recibido desde la primera infusión hasta la última que se realice en la fecha de cohorte. Se obtendrá mediante información del expediente Considerándose de alto riesgo cuando sean mayor a 24 Bajo riesgo menor a 24.

*Índice de Anticuerpos anti-JCV se determinará Obtenidos con la técnica de dos pasos de inmunoabsorbencia ligada a enzima (ELISA) (STRATIFY-2) procesadas por laboratorio QUEST, patrocinadas por el laboratorio STENDAL obtenidas de manera rutinaria tras dos años de tratamiento continuo con natalizumab y contenidos en el expediente. Considerándose índice < 0.20 negativo, 0.20-0.40 indeterminado, > 0.40 positivo, de alto riesgo si tienen un índice > de 1.5 y bajo riesgo con índice < de 0.9

*Empleo previo de inmunosupresores: se obtuvo mediante la historia clínica registrada en el expediente.

Presente: si el paciente recibió previo al inicio de natalizumab: metotrexate, azatioprina, mitoxantrona o ciclofosfamida.

Ausentes: Si no recibió inmunosupresores.

*Estratificación del riesgo se obtendrá a partir de la correlación entre el índice de anticuerpos anti-JCV, el número de infusiones de la terapia y el empleo previo de inmunosupresores.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se consideraron a todos los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, que recibieron terapia con natalizumab en el periodo comprendido de abril 2011 a abril de 2016. Independientemente del tiempo de duración de la terapia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se incluyeron pacientes con Diagnóstico de esclerosis múltiples remitente recurrente (EMRR) en tratamiento con natalizumab, que no cuentan con la determinación de anticuerpos contra virus JC con el método STRATIFY-JCV 2. Pacientes que hayan recibido terapia con natalizumab pero se hayan cambiado a otra terapia y no estén recibiendo actualmente el tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que durante la realización del estudio se cambien a otra terapia que no sea natalizumab.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE OBSERVACIÓN

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CONCEPTO	CONCEPTO OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Índice de Anticuerpos antiviral JC	Variable independiente	Se determinará con el método STRATIFY JCV procesados en el laboratorio QUEST.	Escala ordinal Cuantitativa.	Detectado o no detectado
Número de infusiones	Variable independiente	Número de aplicaciones de natalizumab, desde la fecha de la primera hasta la fecha de la última infusión.	Escala ordinal Cuantitativa	Unidades
Empleo previo de inmunosupresores	Variable independiente	Determinación del uso previo de inmunosupresores mediante interrogatorio y/o revisión de expedientes	Escala nominal Categórica	Presente, ausente
Estratificación del riesgo	Variable dependiente	Determinar riesgo de presentar LMP de acuerdo al uso previo de inmunosupresores, índice de anticuerpos anti virus JC y número de infusiones de natalizumab.	Escala nominal categórica	Alto y Bajo

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de captura de todas las variables a investigar de cada uno de los pacientes incluidos en este estudio (Anexo 1).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de una cohorte de pacientes con el diagnóstico de Esclerosis Múltiple remitente-recurrente, tratados con Natalizumab, en el servicio de neurología del

“Hospital Regional Ignacio Zaragoza del ISSSTE”. De los que se llevó a cabo la revisión de los expedientes correspondientes en el periodo comprendido de abril de 2011 a abril de 2016. Independientemente del tiempo de duración de la terapia.

Se revisó un total de 15 expedientes con la necesidad de eliminar 3 de ellos porque presentaban el criterio de eliminación. Analizándose 12 de ellos. Se registraron en la hoja de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente. Una vez obtenidos los datos, se examinó individualmente la distribución de cada una de las variables y se utilizaron tablas y gráficos de barras para mostrar la información y resultados correspondientes.

VIII. RESULTADOS

Se revisó un total de 15 expedientes, de los cuales, 3 fueron eliminados por no contar con determinación de anticuerpos anti-VJC.

De los 12 restantes, 7 fueron del género femenino (63%) y 5 del género masculino (37%). Con un promedio de edad de 45 años. 41% de los pacientes (5 pacientes) presentaron anticuerpos positivos contra el virus JC. 1 paciente (8%) fue reportado con índice de anticuerpos anti-VJC indeterminado (gráfico 1). Ningún paciente presentó uso previo de inmunosupresores (mitoxantrona, azatioprina, ciclofosfamida). El 92% de los pacientes (11 pacientes) presentan más de 25 infusiones de natalizumab (gráfico2). Con un número mínimo de 6 infusiones y un máximo de 70, promedio de 53 infusiones.

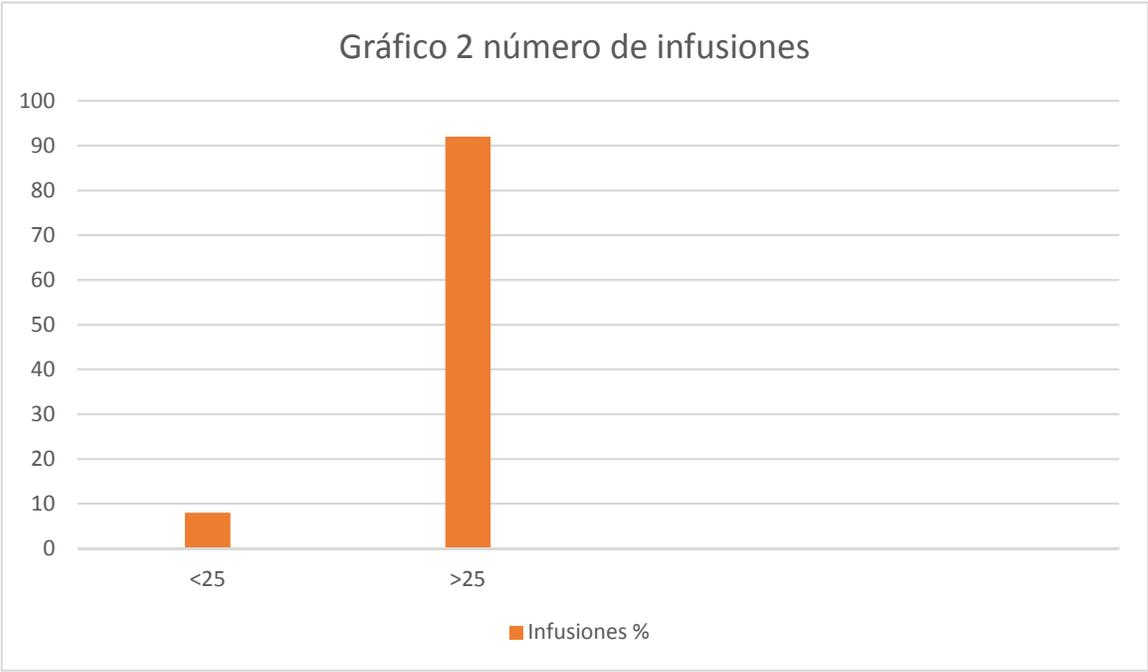
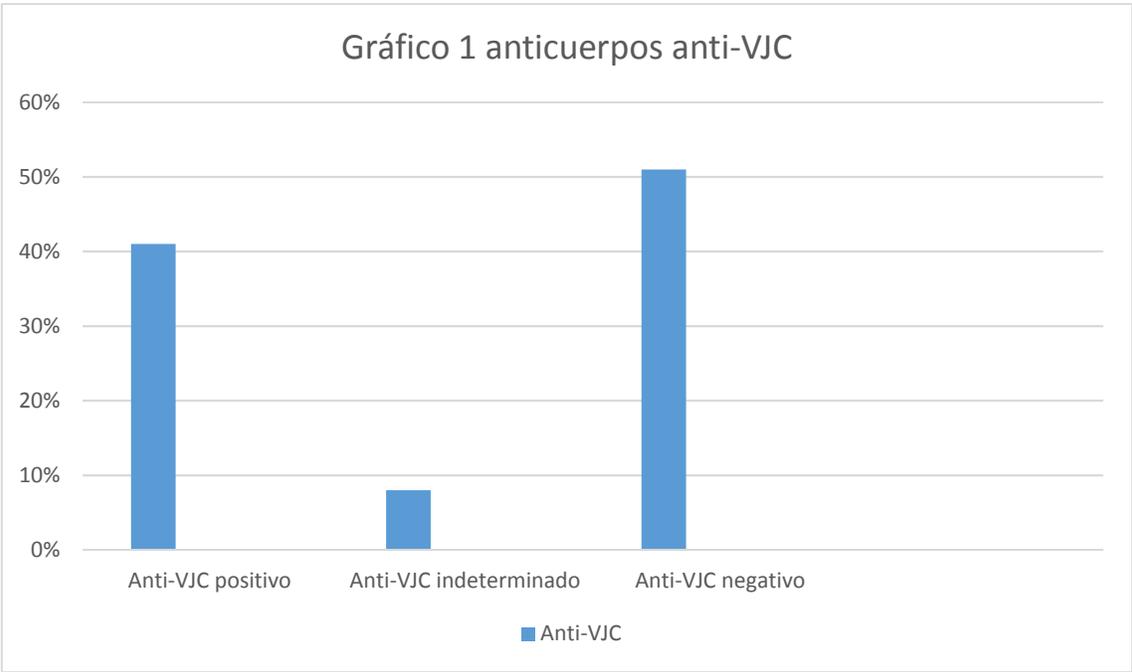
Solo un paciente (8%) ha recibido menos de 25 infusiones de natalizumab y cuenta con resultado indeterminado para anticuerpos anti-VJC, por lo que cuenta con riesgo bajo para el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

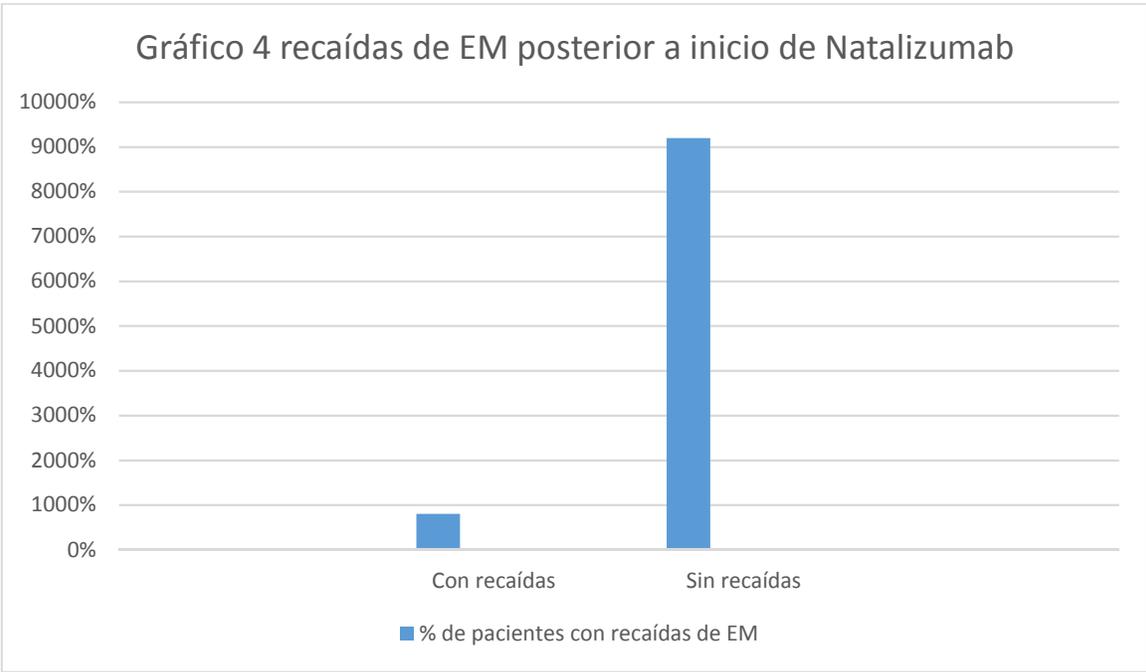
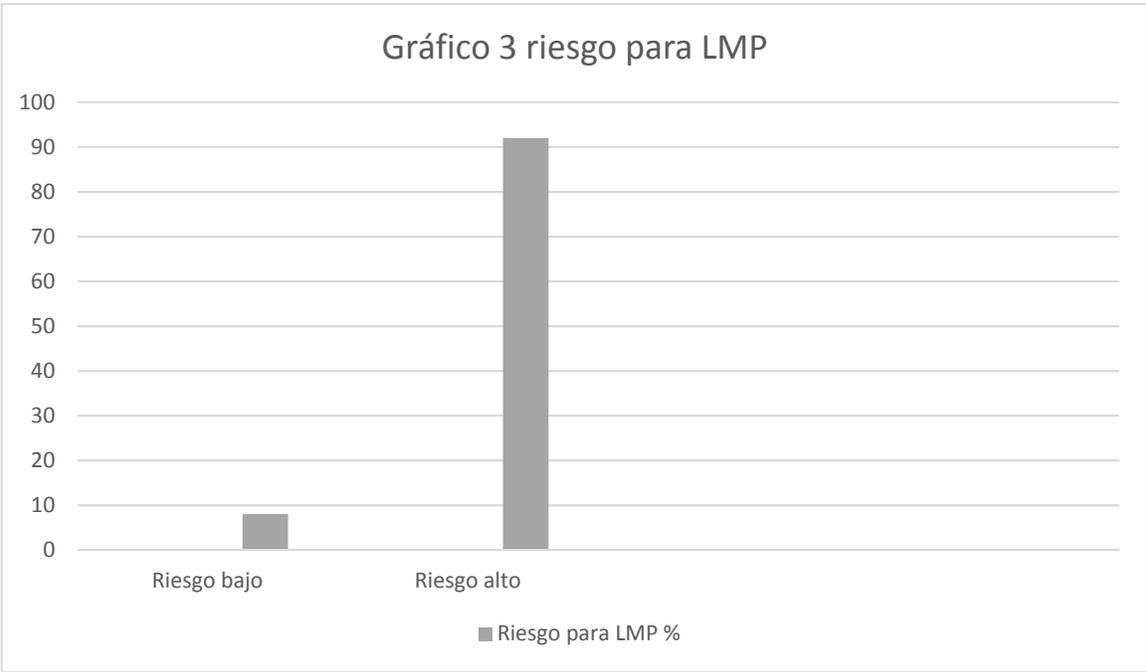
El 92% de los pacientes (11 pacientes) del estudio presenta riesgo alto para el desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva dado que rebasan 25 infusiones de natalizumab (gráfico 3).

Únicamente 1 de los pacientes (8%) presentó una recaída de esclerosis múltiple posterior al inicio del tratamiento con natalizumab (gráfico 4).

Características de los pacientes		
Total de pacientes	12	
Género		
Femenino	7	63%
Masculino	5	37%
Edad promedio	45 años	
Anti-VJC positivo	5	41%
Anti-VJC indeterminado	1	8%
Uso de inmunosupresores	0	0%
<25 infusiones natalizumab	1	8%
>25 infusiones de natalizumab	11	92%
Riesgo bajo para LMP	1	8%
Riesgo alto para LMP	11	92%
Recaídas de EM posterior a natalizumab	1 paciente	8%

Tomado del Anexo 1





IX. CONCLUSIONES

No se ha registrado hasta este momento ningún caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva entre nuestros pacientes (a pesar de que el 92% presenta riesgo alto), probablemente influido por el antecedente negativo de uso de inmunosupresor. Sin embargo, se requiere de mayor investigación para determinar los factores demográficos o raciales que interfieren en nuestra población, probablemente como protectores para el desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los resultados encontrados en el presente trabajo con respecto a la efectividad del natalizumab para el control de la esclerosis múltiple concuerdan con los reportados en la literatura mundial

Resulta indispensable continuar la vigilancia estrecha clínica y radiológica, de los pacientes que se incluyeron en este estudio para la identificación temprana de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

X. DISCUSIÓN

El hecho de que en nuestro hospital se utilice como criterio de exclusión para el inicio de tratamiento con natalizumab el uso previo de inmunosupresores, puede estar influyendo en la ausencia de presentación hasta el momento de casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, sin embargo se requieren estudios con una mayor muestra para determinar tal asociación.

El presente estudio deja ver la necesidad de ofrecer terapéuticas con similar o superior eficacia en el control de la esclerosis múltiple, pero con menor riesgo de presentar complicaciones incluso letales, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

XI. ANEXO

ANEXO 1			
Hoja de recolección de datos			
Nombre del paciente:		Edad:	Registro:
Género:		EDSS:	
Fecha de diagnóstico de Esclerosis Múltiple:			
Tratamientos previos:			
Mitoxantrona () Tiempo () Fecha de suspensión ()			
Azatioprina () Tiempo () Fecha de suspensión ()			
Ciclofosfamida () Tiempo () Fecha de suspensión()			
Otros () Tiempo de empleo () Fecha de suspensión()			
Fecha de inicio de Natalizumab:		Número de infusiones:	
Determinación de anticuerpos anti-VJC:			
1ra. Fecha:	2da. Fecha:	3ra. Fecha:	INDEX:
Hallazgos en resonancia:			
Lesiones gadolinio positivas:			
Atrofia cerebral:			
Recaídas previo al inicio de natalizumab:			
Recaídas posterior al inicio de Natalizumab:			

XII. REFERENCIAS

-
- ⁱ Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente, *Neurología*. 2011;26(6):357—368.
- ⁱⁱ Major EO, Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev med* 2010; 61:35-47.
- ⁱⁱⁱ Coyle P, Berger J, Progressive multifocal leukoencephalopathy. Risk stratification, Diagnosis and treatment approaches. Supplement to the international Journal of MS Care. May 2014, vol 16, supplement 2.
- ^{iv} Antoniol C, Stankoff B, Immunological markers for PML prediction in MS patients treated with natalizumab, *Frontiers in Immunology*, January 2015 Volume 5 Article 668.
- ^v Cutter G, Stüve O, Does risk stratification decrease the risk of natalizumab-associated PML? Where is the evidence? *Multiple Sclerosis Journal* 1-2 May 16 2014.
- ^{vi} Kappos L, Eddan G, Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10: 745–58.
- ^{vii} Fernández O, García-Merino J. Consenso español sobre la utilización de natalizumab. *Neurología*. 2012;27(7):432—441.
- ^{viii} O'Connor P, Natalizumab Risk Stratification: Role of a Two-Step ANTI-JCV antibody Assay. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39: 670-675.
- ^{ix} Mattioli F, Stampatori C, The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1-year follow-up study. *Neurol Sci* 2011;32:83-8.
- ^x Sorensen P, Bertolotto A, Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab, *Multiple Sclerosis Journal*, 18(2) 143 –152, 2012.
- ^{xi} Bloomgren G, Richman S, Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N ENGL J MED* 366;20, MAY 17, 2012.
- ^{xii} Summary of product characteristics: Tysabri (natalizumab). Cambridge, MA: Biogen Idec, June 2011.
- ^{xiii} Gorelik L, Lerner M, Anti-JC Virus Antibodies: Implications for PML Risk Stratification, *ANN NEUROL* 2010;68:295–303.
- ^{xiv} Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-JCV antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011; 70:742-50.
- ^{xv} Plavina T, Subramanyam M, Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *ANN NEUROL* 2014;76:802–812.
- ^{xvi} Walker A, Watson C, A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Current Medical Research and Opinion*, 1-7, 2013.
- ^{xvii} Alroughani R, Aref H, Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Middle East and North Africa regional recommendations for patient selection and monitoring, *BMC Neurology* 2014, 14:27.

^{xviii} Tur C, Montalban X, Natalizumab: Risk stratification of individual patients with Multiple Sclerosis. Springer International Publishing Switzerland 2014.