



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



Título del Proyecto:

Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente – Agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio Retrospectivo en México.

***TESIS QUE PRESENTA
Dra. Mónica Cecilia Tovar González***

***PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA***

Asesor de Tesis:

Dra. Brenda Bertado Cortés

Investigadores invitados:

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

Dr. Raúl Carrera Pineda.

Ciudad de México

Febrero de 2019



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

TESISTA

Dra. Mónica Cecilia Tovar González

Médico residente de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21506 Cel: 5527309909

Correo electrónico: dramonicatovar@gmail.com

ASESOR DE TESIS

Dra. Brenda Bertado Cortés

Médico adscrito al servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21504

Correo electrónico: bertadobrenda@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Alejandra Calderón Vallejo

Médico adscrito al servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21504

Correo electrónico: p53_ale@hotmail.com

Dr. Raúl Carrera Pineda

Jefe de servicio de Neurología

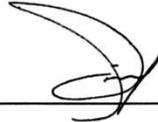
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 56276900 Ext 21504

luarcapi@gmail.com

**TRATAMIENTO DE INDUCCION A BASE DE MITOXANTRONA EN PACIENTES
CON ESCLEROSIS MULTIPLE REMITENTE RECURRENTE-AGRESIVA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
ESTUDIO RETROSPECTIVO EN MEXICO.**

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

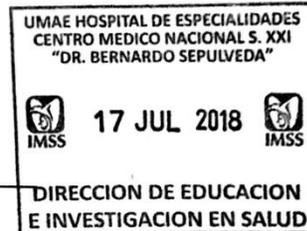


DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

LUIS ENRIQUE AMAYA SANCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DOCTORA

BRENDA BERTADO CORTES

ASESOR CLINICO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 18 de junio de 2018.**

DRA. BRENDA BERTADO CORTES
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente – Agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio Retrospectivo en México.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-0001-001

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

1. Datos del alumno (autor)	1. Datos del alumno
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera Número de cuenta	Tovar González Mónica Cecilia 5527309909 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Neurología 516210289
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno Apellido materno Nombre Apellido paterno Apellido materno Nombre Apellido paterno Apellido materno Nombre	Bertado Cortés Brenda Calderón Vallejo Alejandra Carrera Pineda Raúl
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título No. de páginas Año: Número de registro	Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente – Agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio Retrospectivo en México. 54 páginas 2018 R-2018-3601-081

AGRADECIMIENTOS

“Si lo puedes soñar lo puedes lograr”

-Walt Disney

A mi madre y hermanas por estar siempre a lado mío apoyándome y siempre sacar lo mejor de mí. A mi pareja por estar conmigo en las buenas y en las malas, por apoyarme y comprenderme siempre. A mis adscritos por enseñarme no sólo de neurología sino de la vida y cómo desempeñarme en mi profesión, a mis asesores de tesis por ayudarme al desarrollo de este trabajo y sobre todo a mis pacientes que ponen sus esperanzas en nosotros y le dan sentido a este sueño.

INDICE

RESUMEN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
JUSTIFICACIÓN.....	30
OBJETIVO GENERAL.....	30
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
OBJETIVO SECUNDARIO.....	31
HIPÓTESIS.....	31
DISEÑO DE ESTUDIO.....	31
METODOLOGÍA.....	31
VARIABLES.....	33
PROCEDIMIENTOS.....	35
DIAGRAMA DE FLUJO.....	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	37
RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

RESUMEN

TITULO DEL PROYECTO:

Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente – Agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio Retrospectivo en México.

Dra. Mónica Cecilia Tovar González (1) Dra. Brenda Bertado Cortés (2)
Dra. Alejandra Calderón Vallejo (2) Dr. Raúl Carrera Pineda. (3)

- (1) Residente de cuarto año de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- (2) Médico Adscrito al servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- (3) Jefe de servicio de Neurología, H. Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es la principal causa de discapacidad no traumática en las personas menores de 65 años. Es más frecuente en las mujeres en rango de edad de 20 a 40 años. En el 85% de los casos los pacientes desarrollan el fenotipo remitente recurrente (RR). La EM RR agresiva se caracteriza por presentar una alta tasa de brotes tanto clínicos como radiológicos y con ello un empeoramiento temprano en la escala de EDSS. La mitoxantrona es un medicamento inmunosupresor aprobado para pacientes con EM remitente recurrente agresiva sin embargo la presencia de efectos adversos así como falta de nuevos estudios de investigación han limitado su uso a nivel internacional; por lo que surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la inducción con mitoxantrona en pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remitente agresiva para disminuir la tasa de recaída, el EDSS y número de lesiones activas en resonancia magnética al año del inicio del medicamento. **Objetivo:** Analizar la eficacia del uso de mitoxantrona como medicamento de inducción para esclerosis múltiple agresiva, en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a enero de 2017. **Materiales y métodos: Tipo de Estudio:** Observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico, **Población de estudio:** Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de Esclerosis múltiple remitente recurrente con criterios de agresividad y tratamiento de inducción a base de mitoxantrona por parte del servicio de neurología del Hospital de Especialidades, de Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a enero de 2017. **Muestreo:** no aleatorizado de casos consecutivos. Se incluyeron 10 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción. **Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas registradas, las variables continuas se reportaron en medias y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos según la distribución de los datos; las variables categóricas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Para el análisis inferencial se compararon los datos antes y después de EDSS, Número de lesiones en resonancia y tasa anual de brotes, el análisis se realizó con t de student para muestras relacionadas o su equivalente no paramétrico según la normalidad de los datos. Se consideró significativa una $p < 0.05$. **Resultados:** Se incluyeron un total de 10 pacientes tratados con mitoxantrona del 2011 al 2017, dándoles seguimiento durante un año. El 80% fueron hombres, con una mediana de edad de 28 años y un rango intercuartílico de 22 a 31.5 años. La mediana de evolución de la enfermedad fue de 2.5 años con un rango intercuartílico de 1.75 a 4.25 años. Antes del tratamiento la mediana de brotes por año fue de 3.5, siendo el 80% severos, con un índice de progresión medio de 1.27 (rango IC de 0.9 a 3.44). El EDSS previo al tratamiento tuvo una mediana de 4.5 (rango IC de 3.5 a 6.0). Después del tratamiento la mediana de EDSS fue de 3.0, (rango IC de 2 a 5), el número de brotes por año tuvo una mediana de 1.0 (rango IC de 0 a 2) y el índice de progresión medio fue de 1 (rango IC de 0 a 2.2). En general el tratamiento fue bien tolerado, solo en 30% de los casos se presentaron infecciones asociadas, siendo en la mayoría de los casos infección de vías urinarias que remitió con el tratamiento adecuado. El 20% de los pacientes tuvo una reducción del 10% en la fracción de eyección en ecocardiograma, la cual no fue significativa ni ameritó alguna medida terapéutica; no se encontró ninguna neoplasia en el seguimiento de los pacientes. Al comparar con pruebas no paramétricas para muestras relacionadas la diferencia en el EDSS antes y después del tratamiento se encontró un resultado significativo con una $p = 0.27$. La diferencia en la tasa de progresión por prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestra relacionadas obtuvo una $p = 0.005$, la diferencia para lesiones activas fue de 0.007 y la diferencia, por la misma prueba, para el número de brotes al año fue de 0.010. Por lo que tanto el EDSS, el número de lesiones activas, la tasa de progresión y el número de brotes fue estadísticamente significativamente diferente antes y después del tratamiento, encontrando una diferencia positiva a favor del tratamiento. **Conclusión:** La mitoxantrona, cuando se aplica en pacientes adecuadamente seleccionados con vigilancia estrecha, es una opción terapéutica eficaz como inductor en pacientes con EM remitente recurrente con criterios de agresividad

MARCO TEÓRICO

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por afectar a personas jóvenes en promedio de edad de 20 a 40 años, es más común en mujeres y es la principal causa de discapacidad no traumática en la población. (1)

Dicha enfermedad se caracteriza por tener dos fases: Primera fase consiste en una respuesta inflamatoria con el consiguiente daño en la mielina del SNC y la segunda fase en una degeneración axonal.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

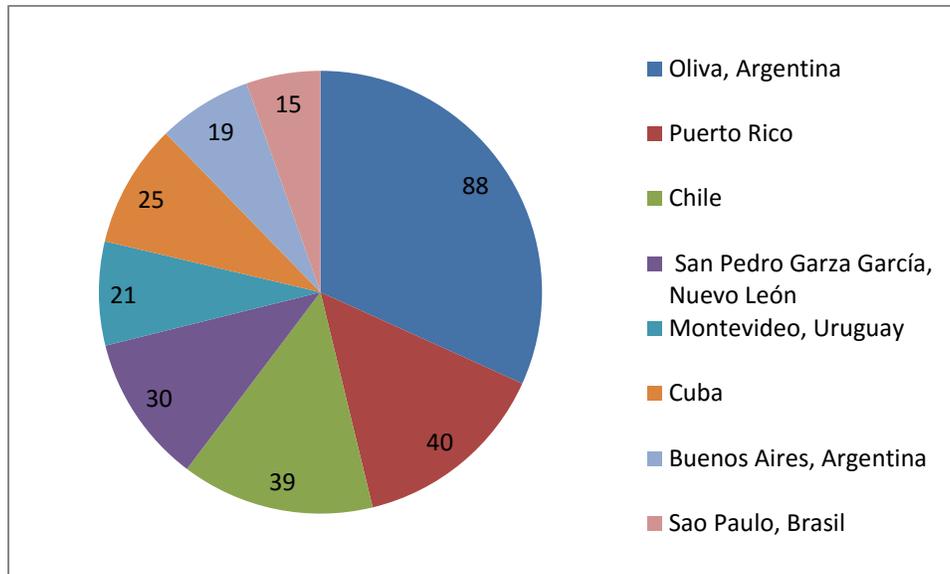
La EM es más común en mujeres; se ha establecido una relación de 4:1 en Europa o de 1.8 a 1 en México. (2). La edad media de diagnóstico es de 30 años (20 a 50 años).

El número de personas con EM ha incrementado; se estima que se elevó de 2.1 millones en el 2008 a 2.3 millones en el 2013. Asimismo la prevalencia media aumentó de 30 a 33 por 100, 000 habitantes en el 2013. (3)

Los países con la más alta prevalencia son: norte de Europa y Estados Unidos, sur de Canadá, Nueva Zelanda y Sur de Australia. Los países con una prevalencia media son: Francia, Alemania, Austria, España, Italia, Rumania y Ucrania. Por el otro lado los países con baja prevalencia son: Asia, Alaska y América Latina. (3)

En América Latina la prevalencia de EM varía de acuerdo tanto a condiciones ambientales como genéticas, donde se ha visto que es más común en regiones con habitantes caucásicos o ascendentes europeos. (1)

Los países y/o ciudades con la más alta prevalencia de la enfermedad son los siguientes (1):



Basada en Aguirre, Cruz et al. Multiple sclerosis in caucasians and latino americans. Autoimmunity, November 2011; 44(7): 571-575 (1)

Se ha establecido, que en las regiones en donde habitan indios nativos de Latinoamérica, como en el sur de México (selva Lacandona) no existen casos de EM reportada, esto se debe tanto a factores genéticos protectores así como higiénicos, en donde los problemas de infestación parasitaria son más comunes. (4)

Según Aguirre, et al 2011 en su artículo “*Esclerosis múltiple en caucásicos y Latinoamericanos*” existen ciertas diferencias en pacientes de Latinoamérica comparado con resto del mundo, las cuáles son (1):

- Mayor frecuencia de neuritis óptica y mielitis tanto al diagnóstico como en el transcurso de la enfermedad
- Las formas progresivas de la enfermedad son menos común en Latinoamérica comparado con el resto del mundo.

GENETICA Y FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El principal factor genético que interfiere en el desarrollo de la enfermedad es HLADRB1 presente en el cromosoma 6p.

Existen varios estudios que determinan que factores como la latitud, la exposición a los rayos UV, vitamina D, obesidad, tabaquismo, mes del nacimiento y la dieta interfieren, junto con la genética, en el desarrollo de la enfermedad.(5)

En diversos estudios se ha concluido que los pacientes nacidos en el mes de Mayo tienen una mayor incidencia de EM y esto se debe a la baja exposición solar y con ello los bajos niveles de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EM; esto se debe a que, a través de la unión a su receptor, presente en monocitos, células dendríticas y linfocitos posee efectos inmunomoduladores los cuáles son: inhibe la proliferación de linfocitos T CD4, induce apoptosis de células T, aumenta la producción de interleucina 10 y disminuye la de IL 6 e IL 17 e induce células T con función reguladora. (6)

El tabaquismo se ha asociado no sólo como factor de riesgo para el desarrollo de EM sino también ocasiona incremento en la actividad de la enfermedad así como conversión a formas progresivas; se ha propuesto que esto sea explicado por los siguientes mecanismos: 1) Efecto tóxico del cianuro a nivel del cuerpo caloso, 2) disminuye la función de células T reguladoras, 3) efecto inflamatorio secundario al aumento de polimorfo nuclear, monocitos y macrófagos así como activación del complemento, 4) aumenta la producción de interleucina 6 y moléculas de adhesión como ICAM- 1 la cual interfiere en el paso de células T al SNC, 5) producción de óxido nítrico el cual se ha asociado con degeneración axonal 6) incremento en metaloproteinasas de matriz con el consecutivo daño a macromoléculas de la barrera hematoencefálica afectando su permeabilidad e integridad (7).

La dieta materna y el bajo consumo de folatos se han asociado con metilación en el DNA interfiriendo en el desarrollo del SNC fetal. Últimamente se ha establecido que cambios en la microbiota del tejido linfoide asociado al intestino, interfiere en el desarrollo de la enfermedad al modular el equilibrio entre diferentes sub clases de linfocitos (5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica y neurodegenerativa que es ocasionada por una desregulación del sistema inmune.

Durante el desarrollo de la tolerancia central en el timo, la mayoría de las células T auto reactivas son eliminadas y las escasas células que escapan a la periferia se inactivan por los mecanismos de tolerancia periférica; pero si dichos mecanismos se encuentran alterados por una disminución en la función de las células T reguladoras o aumento en la resistencia de sus efectos a nivel de linfocitos B o T éstos se activan convirtiéndose en células auto reactivas a nivel de SNC mediante mimetismo molecular, presentación de auto antígenos o reconocimiento de antígenos secuestrados en el SNC con el consiguiente desarrollo de inflamación y daño tisular. (8)

A la fecha, se conocen otros mecanismos que intervienen en la fisiopatología de la esclerosis múltiple

- **Células T auto reactivas:** Presentes desde las etapas tempranas de la enfermedad. Se ha establecido a los antígenos de la mielina del SNC (proteína básica de mielina y la glicoproteína oligodendrocitaria de la mielina) como los posibles auto antígenos. Presencia de linfocitos CD4 reactivados (T_{H1} y T_{H17}) por las células presentadoras de antígenos con el consiguiente reclutamiento de monocitos. Por el otro lado se han encontrado linfocitos CD8 en las lesiones desmielinizantes tanto sub corticales como corticales traduciendo daño axonal. (8)
- **Células B auto reactivas:** Localizadas en las meninges, parénquima cerebral e intratecal, las cuáles producen anticuerpos que son detectables en LCR con el consiguiente valor diagnóstico. (8)

- En los pacientes con EM secundariamente progresiva se ha reconocido la presencia de **estructuras linfoides terciarias** (células plasmáticas, células B, células T y células dendríticas) traduciendo en inflamación crónica.
- **Daño oxidativo:** Secundario a la producción de radicales libres oxígeno y nitrógeno promoviendo lesión mitocondrial y con ello déficit energético trayendo como consecuencia alteración en la integridad neuronal y transporte axonal. (8)
- **Oligodendropatía:** Estimulados por la microglia, los astrocitos pueden producir CC- quimioquina ligando 2 (CCL2) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), llevando a un reclutamiento y activación microglial mayor ocasionando que los astrocitos impidan la remielinización en sitios de lesión neuroaxonal debido a la inhibición de las células progenitoras de oligodendrocitos y con ello la falta de conversión a células maduras. (8)
- **Canalopatía:** Diversos canales iónicos neuronales como: el canal iónico sensor del ácido (ASIC1), potencial transitorio del receptor melastatina 4 así como los canales de sodio dependiente de voltaje y canales iónicos de potasio KIR4.1 muestran una redistribución a nivel de las neuronas desmielinizadas con la finalidad de mantener la homeostasis; sin embargo la acumulación de dichos cambios y la toxicidad del glutamato secundario al daño neuronal ocasionan pérdida de la homeostasis iónica y permanencia del daño tisular. (8)

FENOTIPO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En el año 2013 se establecieron los cuatro espectros que comprende la Esclerosis Múltiple:

- **Síndrome clínico aislado:** Primera presentación clínica de una enfermedad que posee características de proceso inflamatoria desmielinizante y que pudiera

corresponder a EM sin embargo aún no cumple los criterios de **diseminación en tiempo**. (9)

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente:** Se caracteriza por presentar durante su evolución episodios de brotes seguidos de remisiones. Corresponde al fenotipo en el 85% de los pacientes. **Y puede ser activa o no activa.** (9)
- **Secundariamente progresiva:** Se documenta progresión, después de un periodo remitente- recurrente, con o sin actividad durante la fase progresiva. El 85% de los pacientes con EM RR evolucionarán a dicho fenotipo; el tiempo medio de conversión es de 15 años (3,9)
- **Primariamente progresiva:** Presencia de progresión desde el inicio de la enfermedad con o sin evidencia de actividad. (9)

Activa: Presencia de dos o más brotes o un brote severo durante un año “ y /o” nueva lesión en T1 con contraste o nuevas lesiones hiperintensas en T2. o aumento en el tamaño. (9)

- Brote se define como una sintomatología aguda o subaguda que dure más de 24 horas que ocasione una disfunción neurológica en ausencia de fiebre, seguido de una recuperación parcial o total.

Empeoramiento: Incremento en la discapacidad (aumento en EDSS) secundario a brotes clínicos con resolución incompleta. (9)

Progresión: Incremento objetivo, documentado y continuo de la discapacidad neurológica sin recuperación. Se usa dicho término exclusivamente en formas progresivas (9).

MODELO TOPOGRÁFICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El modelo topográfico de EM compara al SNC con una alberca dividida en tres regiones anatómicas básicas: 1) la médula espinal y nervio óptico se representan con la parte más superficial, 2) el tallo cerebral y cerebelo con la parte media y 3) los hemisferios cerebrales constituyen la parte más profunda. Por el otro lado el agua representa la capacidad neurológica funcional (reserva neurológica), por ende aquellas lesiones que sobrepasen la reserva funcional ocasionan brotes clínicos, y aquellas que no la sobrepasan ocasionan lesiones subclínicas visibles por RM (paradoja clínica/imagen); sin embargo ambos significan actividad de la enfermedad. La progresión se representa como el lento decremento en el nivel del agua lo que se traduce en disminución progresiva de la reserva neurológica y se mide como **atrofia cerebral** (10)

Este modelo toma en cuenta 5 variables para determinar el curso de la enfermedad, las cuáles son (10):

- **Localización:** Los brotes clínicos se representan en tres zonas anatómicas previamente descritas.
- **Frecuencia de brotes clínicos:** Número de lesiones que sobrepasan la reserva neurológica por año.
- **Severidad del brote clínico:** Altura de cada uno de los picos topográficos, siendo los de mayor severidad los corticales. Tradicionalmente se mide con el EDSS
- **Posterior recuperación al brote:** Se representa como la capacidad de cada pico topográfico de disminuir por debajo del umbral clínico.
- **Volumen cerebral basal y tasa de progresión:** Consiste en el nivel de agua inicial y su tasa de velocidad de disminución. Tradicionalmente se mide con volumen cerebral inicial y tasa de atrofia cerebral anual.

Tomando en cuenta este modelo topográfico podemos determinar cuatro fenotipos de la EM (10):

- **Esclerosis múltiple remitente recurrente con temprana conversión a secundariamente progresiva:** brotes clínicos en etapas tempranas acompañado de lenta disminución de la reserva funcional; predominando en la etapa final ésta última y con ello evidenciando lesiones subclínicas.
- **Esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva:** se caracteriza por amplia actividad inflamatoria tanto clínica como sub clínica y con ello, falta de recuperación completa tras los brotes.
- **Esclerosis múltiple primariamente progresiva:** se caracteriza por mayor cantidad de lesiones subclínicas con disminución significativa y progresiva de la reserva funcional desde etapas iniciales.
- **Esclerosis múltiple leve o benigna:** se caracteriza por presentar pocos brotes clínicos con recuperación completa y mínima disminución de la reserva funcional

USO CLÍNICO DEL MODELO TOPOGRÁFICO

Los clínicos deben de aconsejar a sus pacientes sobre medidas no farmacológicas para favorecer la reserva neurológica como: control de la glucosa, ausencia de tabaquismo, ejercicio y participar en actividades recreativas. (11)

El modelo ayuda a explicar cómo se manifiesta la actividad de la enfermedad tanto con lesiones clínicas como lesiones subclínicas las cuales no sobrepasan el umbral clínico (por debajo de la superficie del agua). (11)

Así mismo, ayuda a explicar y diferenciar exacerbaciones con brotes clínicos, en donde las primeras suceden por procesos de “estrés” como infecciones y fiebre ocasionando una

disminución de la reserva neurológica y con ello pone en manifiesto lesiones subclínicas y una vez que termine el proceso de estrés dichas lesiones vuelven a su nivel de base. (11)

DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los principales síntomas y signos que presentan los pacientes con EM son: neuritis óptica unilateral, diplopía secundaria a oftalmoplejía internuclear o paresia de VI NC, ataxia cerebelosa, mielitis transversa incompleta, paresia de extremidades asimétrica, incontinencia urinaria o fecal (12).

Por el otro lado existen banderas rojas en el diagnóstico de dicha enfermedad como: neuritis óptica bilateral o neuritis óptica unilateral con poca recuperación, oftalmoplejía ocular u oftalmoparesia fluctuante, vómito, náusea o singulto intratable, síndrome medular completo, encefalopatía, deterioro cognitivo subagudo, cefalea, astenia y síndrome constitucional (12).

En la RM se encuentran lesiones hiperintensas en T2 localizadas a nivel: periventricular, yuxtacorticales o corticales, infratentoriales y médula espinal; en T1 encontramos “hoyos negros”; el 80 al 90% de los pacientes con EM presentan lesiones medulares principalmente a nivel cervical (12).

En caso de duda diagnóstica o en la presencia del primer episodio clínico se sugiere realizar toma de LCR con determinación de bandas oligoclonales presentes en SNC y no en suero; son de dos tipos: IgG en el 95% de los pacientes e IgM en el 40% indicativa ésta última de peor pronóstico y progresión (13).

Para hacer el diagnóstico de EM RR por imagen se necesita de: **Diseminación en espacio**: una o más lesiones en 2 o más de las siguientes localizaciones: cortical o yuxtacortical, periventricular, infratentorial o médula espinal. (14). **Diseminación en tiempo**: lesiones

(sintomáticas o asintomáticas) captantes y no captantes de contraste de manera simultánea “o” incremento en el número de lesiones en ponderación T2 “o” presencia de bandas oligoclonales positivas. (14)

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

- **Demográficas:** Hombre, más de 40 años al inicio de la enfermedad, afroamericano y/o latinoamericano. (15)
- **Brote:**
 - Severidad: Moderado (incremento de más de 1 punto en el EDSS), Severo (incremento de dos o más puntos en el EDSS o aumento de 1 punto en dos o más sistemas funcionales) o aquellos que requieran admisión hospitalaria. (15)
 - Tipo: Multifocal, recuperación parcial o incompleta a los 6 meses, motor, cerebeloso, esfínter o cognitivo. (15)
 - Frecuencia: Periodo inter ataque corto o brotes frecuentes en los primeros 2 a 5 años. (15)
- **Curso de la enfermedad:** EDSS de 3 puntos a los 5 años de inicio de la enfermedad y/o formas progresivas. (15)
- **Características de la resonancia magnética:**
 - Al momento del diagnóstico: Alta carga lesional en T2, más de 2 lesiones captantes de contraste, hipointensidades en T1, atrofia temprana y lesiones infratentoriales. (15)
 - Seguimiento: Una o más lesiones captantes de contraste y/o nuevas lesiones hiperintensas en T2. (15)

ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGRESIVA: DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO

La esclerosis múltiple agresiva es una variante de la enfermedad caracterizada por una adquisición temprana de discapacidad secundaria a brotes frecuentes con resolución incompleta y una alta actividad radiológica. El diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva es debido a la presencia de uno o más de los siguientes criterios: (15,16)

- EDSS de 4 puntos en los primeros 5 años del inicio de la enfermedad
- Dos o más ataques clínicos con resolución incompleta dentro de un año
- Dos o más estudios de RM con nuevas lesiones activas (captantes de contraste) o incremento en el tamaño de las lesiones en T2, a pesar de tratamiento
- Sin respuesta terapéutica con el uso de uno o más fármaco modificador de la enfermedad durante más de un año.

Dentro del tratamiento de la EM existen dos conceptos importantes los cuales son la base para la elección del medicamento:

- **Terapia escalonada**: Se usan como medicamentos de primera línea, aquellos con un mejor radio/beneficio; seguido de fármacos con mayor eficacia pero más efectos adversos. (17)
- **Terapia de inducción**: Representa una estrategia más agresiva en dónde se usa, desde un inicio, agentes inmunosupresores con la finalidad de ocasionar un “re set” en el sistema inmune y prevenir un daño estructural temprano. Una vez que el control de la enfermedad se logra se decide el cambio de medicamento a uno de tipo inmunomodulador. (17)

A principios del año 2000 la primera medida usada para determinar la eficacia de un medicamento fue la tasa de recaída anual posteriormente, con el paso de tiempo, se

empezó a utilizar en estudios clínicos, la progresión en el EDSS y el número de lesiones en resonancia magnética como indicadores de efectividad terapéutica. (18)

Fue en el 2015 cuando se estableció el concepto de NEDA (no evidencia de actividad de la enfermedad) como una medida de eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad; el cual consiste en las siguientes características 1) no nuevas lesiones en RM y/o no incremento en el tamaño de las lesiones en T2 2) no brotes clínicos, 3) no progresión en el EDSS; al utilizar dicha meta como medida de efectividad se ha visto que ha disminuido la progresión en los pacientes con EM R-R, por lo que conseguir NEDA en los pacientes de EM R-R debe de ser un objetivo en su tratamiento. (18)

Es por eso que para el tratamiento de la esclerosis múltiple agresiva se han establecido las siguientes opciones terapéuticas:

- **Alemtuzumab**: anticuerpo monoclonal que actúa a nivel de CD52, el cual está presente en linfocitos T y B, ocasionando una depleción linfocitaria y posteriormente un reset homeostático del sistema inmune; también interfiere en la regulación de la activación de células T. La dosis es 12 mg diarios por 5 días y un año después 12 mg diarios por 3 días y posteriormente valorar de acuerdo a respuesta, el 80% de los pacientes no requieren de un tercer régimen. (16)
 - Los principales efectos adversos son: Reacciones relacionadas con la infusión 93%. Infecciones respiratorias y urinarias 71%. Alteraciones tiroideas: hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves y oftalmopatía tiroidea 36%. Infecciones fúngicas superficiales: candidiasis oral o vaginal 12%. Infecciones por herpesvirus 3%. Infección por virus papiloma humano 2%. Hematológicos: púrpura trombocitopénica inmune, neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia 1%. (16)

- **Cladribina:** nucleósido sintetizado y anti metabolito que actúa como agente antineoplásico con efectos inmunosupresores al disminuir, de manera selectiva, linfocitos CD4 y CD8. Se aplica 0.875 mg/kg durante 4 días consecutivos cada 6 meses durante dos años. (16)
- **Ciclofosfamida:** agente citotóxico del ciclo celular de linfocitos B y T ocasionando supresión tanto de la inmunidad celular como humoral. La dosis de inducción es de 600 mg/m² diarios por 5 días más metilprednisolona y refuerzos bimestrales; la dosis total máxima es de 80 a 100 gramos. (16)
 - Los principales efectos adversos son: cistitis hemorrágica (7 al 15%), cáncer de vejiga (5.7%), infertilidad (33 a 44.7%).
- **Natalizumab:** Anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la integrina α 4B1; y con ello la migración de las células de la defensa a través de la barrera hematoencefálica. Tiene una tasa de remisión de enfermedad del 68%. El efecto adverso más importante es el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC; los principales factores para determinar el riesgo de desarrollo de dicha enfermedad son 1) Inmunosupresión previa 2) Terapia con Natalizumab por más de 2 años y 3) JC índice; si los tres están presentes el riesgo es de 1 de 90, mientras que si ninguno está presente el riesgo es 1 de 10,000. (19).

GENERALIDADES DE LA MITOXANTRONA

La mitoxantrona pertenece al grupo farmacológico de las **antraciclinas**. Su acción es a través de los siguientes mecanismos: (20)

- Se intercala en el ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la formación de puentes de hidrógeno, produciendo entrecruzamiento y rotura de las hebras.

- Inhibidor de la topoisomerasa II, la cual es una enzima responsable de desarrollar y reparar el ADN dañado.
- Bloquea el ciclo celular en la fase G2
- Inhibe la proliferación de linfocitos B, linfocitos T y macrófagos, altera la presentación de antígenos así como la secreción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2.

Se aplica de manera intravenosa diluido en 50 a 100 cc de solución salina o glucosada al 5% para 60 minutos, sin mezclar con otros medicamentos; se debe de aplicar inmediatamente, con una duración máxima de su estabilidad de 24 horas. La dosis es de 12 mg/m² y la **dosis acumulada total de por vida es de 140 mg/m²**, sin embargo se ha visto menor efectividad y mayor efectos adversos con dosis mayores de 72mg/m². Se excreta lentamente en la orina y las heces, tanto en metabolitos activos o sin modificación. (20)

Los principales efectos adversos que se han asociado con el uso de mitoxantrona se dividen en muy frecuentes (>1 en 10), frecuentes (> 1 en 100), poco frecuentes (> 1 en 1000), raras (>1 en 10 000) y muy raras (<1 en 10 000). El efecto **más grave es la toxicidad miocárdica y mielodepresión mientras que los más frecuentes son: anemia, leucopenia, neutropenia, infecciones, amenorrea, alopecia, náuseas y vómitos.** (20)

Efectos adversos		
Infecciones	Muy frecuentes: infecciones de las vías respiratorias altas y urinarias	Poco frecuentes: neumonía, sepsis e infecciones oportunistas
Neoplasias benignas y malignas	Poco frecuentes: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: anemia, leucopenia, granulocitopenia	Poco frecuentes: mielodepresión, trombocitopenia, neutropenia.
Trastornos del sistema inmunológico		Poco frecuentes: anafilaxia
Trastorno del metabolismo		Poco frecuentes: anorexia y fluctuaciones en el peso
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea	Poco frecuentes: ansiedad, confusión, parestesia y letargo
Trastornos oculares		Poco frecuentes: coloración azul de la esclerótica.
Trastornos cardiacos	Frecuentes: arritmia, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía, bradicardia sinusal, infarto de miocardio
Trastornos respiratorios		Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas Frecuentes: estreñimiento, diarrea, estomatitis, vómitos	Poco frecuentes: dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, inflamación de la mucosa y pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa	Poco frecuentes: hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes: alopecia	Poco frecuentes: trastornos ungueales, exantemas, cambio de color de la piel, necrosis cutánea (extravasación)
Trastornos renales y urinarios		Poco frecuentes: creatinina sérica elevada, elevación de BUN, nefropatía tóxica y cambio de color en la orina.
Trastornos del aparato reproductor	Muy frecuentes: amenorrea transitoria o permanente, atrofia tubular testicular y oligospermia.	
Trastornos generales		Poco frecuentes: astenia, fatiga, edema, fiebre, extravasación (vía subcutánea o intramuscular) y muerte súbita

Basada en: Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

Ficha técnica de mitoxantrona. Documento www. Recuperado el 15 de marzo de 2018 de:

https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66166/66166_ft.pdf (20)

Precauciones especiales con el uso de mitoxantrona

La mitoxantrona se debe de administrar exclusivamente de forma intravenosa. Ha habido reportes de neuropatía local/regional después de la inyección intraarterial, mientras que con la aplicación intratecal se han reportado casos de crisis convulsivas, coma, disfunción intestinal y vesical. (20)

Debido al riesgo de toxicidad cardiaca, se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de administrar la dosis inicial de mitoxantrona y previo a cada dosis mensual o trimestral en pacientes con EM, así como de forma anual hasta 5 años posteriores de la conclusión del tratamiento. No se debe de aplicar el medicamento en pacientes con FEVI menor de 50% o una reducción durante el tratamiento del 15%. (20)

Se debe de realizar una biometría de control a los 10 días después de la administración (nadir del descenso) y a los 20 días (fase de recuperación). No se debe de administrar mitoxantrona en pacientes con cifras menores de 1500 células/mm² (20)

Durante el tratamiento y tres meses posteriores a la última aplicación de mitoxantrona se debe de evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados. (20)

Consideraciones sobre concepción y lactancia

La mitoxantrona se considera un posible teratógeno humano por lo que los **hombres** en tratamiento con dicho medicamento **no deben de engendrar hasta 5 meses después de su finalización mientras que las mujeres deben de usar anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 4 meses posteriores a la terminación de éste**. Las mujeres no deben de dar lactancia hasta un mes después de la aplicación. (20)

LA MITOXANTRONA COMO FÁRMACO PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE AGRESIVA

Primeros estudios tanto abiertos como randomizados en el uso de mitoxantrona

En 1992, Mauch et al, realizaron un estudio incluyendo a 10 pacientes con EM agresiva, en donde se administraron 12 mg/m² de mitoxantrona cada 3 meses, principalmente se comprobó una disminución en el número de lesiones captantes de contraste a los 2 años de tratamiento. (21)

Asimismo, Noseworthy et al en el año 1993, realizaron un estudio con 13 pacientes con EM agresiva usando una dosis de 8 mg/m² cada 3 semanas con un total de 7 infusiones, encontrando que 3 pacientes tuvieron una mejoría en la escala EDSS. (22).

Millefiorini et al, en 1997 publicaron un estudio randomizado, placebo controlado, multicéntrico, se evaluó la eficacia de mitoxantrona durante dos años. 51 pacientes fueron divididos en dos grupos: mitoxantrona 8 mg/m² vs placebo por un año, obteniendo los siguientes resultados: tasa de reducción de recidivas en un 60%, y reducción en la progresión de discapacidad en 79% en los pacientes con mitoxantrona. (23)

En el 2002 se publicó el estudio *MIMS por Hartung et al*, el cual evaluó la eficacia de mitoxantrona 5 mg/m² vs mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 meses en pacientes con EM RR y SP, donde se obtuvieron los siguientes resultados: disminución del 64% en la progresión de discapacidad y del 60% en la tasa de recaída anual comparado con placebo, el número de lesiones en T2 disminuyeron en el grupo de 12 mg/m² a los 24 meses. (24)

Estudios realizados con mitoxantrona como inductor a la remisión

En el 2008, Le Page et al, publicaron un estudio de 100 pacientes con EM agresiva tratándose con 20 mg de mitoxantrona mensual en combinación con 1 gr de metilprednisolona por 6 meses, demostrándose que: en el primer año de tratamiento 78%

estaban libres de recaídas, tasa de recaída disminuyó a 0.29/año con una reducción del 91%, la actividad radiológica disminuyó en 89%, disminuyó el EDSS en al menos 1 punto en el 64% de los pacientes, con un efecto benéfico hasta 5 años después del tratamiento. (25)

En el 2008, *Vollmer et al*, publicaron un estudio realizado en seis centros americanos incluyendo 40 pacientes divididos en dos grupos: 1) 20 pacientes recibieron mitoxantrona 12mg/m² por tres meses consecutivos seguido por acetato de glatiramer 20 mg diarios 2) 20 pacientes recibieron acetato de glatiramer 20 mg SC obteniendo los siguientes resultados: *disminución en el número de lesiones captantes de contraste, disminución en la tasa de recidiva anual; sin embargo el uso de inmunosupresión seguido de inmunomodulador disminuye el riesgo de efectos adversos relacionado con inmunosupresión persistente como LMP, infecciones graves, cardiopatía y desarrollo de neoplasias.* (26)

En el mismo año *Arnold et al*, publicaron un estudio sobre el uso de mitoxantrona seguido de acetato de glatiramer vs acetato de glatiramer exclusivo concluyendo que: el uso de inducción con mitoxantrona seguido de acetato de glatiramer disminuye el número de lesiones en T2, disminuye el número de lesiones captantes de contraste y con ello la conversión a agujeros negros, es decir la mitoxantrona tiene eficacia en disminuir la actividad radiológica. (27)

En el 2010, *Esposito et al*, publicaron un estudio retrospectivo observacional se comparó los efectos de mitoxantrona en pacientes con EM RR y SP demostrando que: disminución en el número de brotes así como en la aparición de lesiones captantes de contraste en los dos grupos de enfermedades. Por el otro lado hubo mejoría en el EDSS en los pacientes con EM con una leve progresión en pacientes con EM SP, concluyendo que la mitoxantrona es más efectiva en pacientes con enfermedad activa. (28)

En el estudio realizado por Edan et al en el 2011, en Italia y Francia, sobre el uso de mitoxantrona seguido de interferón B 1b los pacientes fueron divididos en dos grupos: **1)** 55 pacientes tratados con 12mg/m² de mitoxantrona combinado con 1 gr de metilprednisolona mensual por 6 meses seguido de un periodo de lavado de 3 meses con el posterior uso de interferón B 1b **2)** 55 pacientes que recibieron interferón B 1B más metilprednisolona 1 gr mensual por 6 meses; obteniendo los siguientes resultados 4n 4l grupo mitoxantrona: retraso en la discapacidad por 18 meses, reducción en la progresión en el 65% de los pacientes, la discapacidad, mejoró en el mes 36, por 0.45 puntos en el EDSS en el grupo mitoxantrona, disminución en la tasa de recidiva anual en 61.7%, el 53% de los pacientes estaban libres de recaídas comparado con el 26% en el grupo interferón así como una disminución en el número de lesiones en T2 y lesiones captantes de contraste en T1. (29)

En el mismo año, Le Page, publicó los resultados de un estudio francés que incluyó a 802 pacientes con esclerosis múltiple tratados con mitoxantrona con la finalidad de establecer el perfil de seguridad a largo plazo encontrando lo siguiente: el 0.1% de los pacientes presentaron falla cardíaca sintomática, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 50% se presentó en 39 pacientes es decir 4.9% de ellos el 69% fue transitoria y el 28% persistente. Dos pacientes (0.25%) desarrollaron leucemia aguda (una falleció secundario a dicha enfermedad). Amenorrea transitoria fue reportada en el 27% de 317 mujeres (fértiles) mientras que la forma permanente fue en el 17.3% de ellas, ***entre mayor edad al inicio de medicamento la frecuencia de amenorrea persistente era mayor.*** (30)

En el 2016 se publicó en la revista "Neurology" los resultados realizados en un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el centro de EM Alemán de enero de 1994 a diciembre de 2007 incluyendo 677 pacientes estableciendo que las principales neoplasias documentadas con el uso de mitoxantrona fueron las siguientes: Cáncer de mama: 9

pacientes. Cáncer colorrectal: 7 pacientes (la edad promedio al diagnóstico fue de 58 años, la dosis acumulativa de mitoxantrona fue de 61 mg/m² y el tiempo intervalo de inicio de medicamento al momento de diagnóstico fue de 74 meses). Leucemia linfoblástica aguda: 4 pacientes (el tiempo promedio de diagnóstico posterior a tratamiento fue de 35 meses con edad media de 38 años, la dosis acumulada media de mitoxantrona fue de 98 mg/m²). Glioblastoma multiforme, pulmón, páncreas y próstata: 2 pacientes cada uno. El principal factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias relacionada con el uso de mitoxantrona se ha demostrado que es la dosis acumulada del medicamento así como la edad al inicio de éste. (31)

Actualmente el tratamiento a base de inducción con mitoxantrona consiste en el protocolo propuesto en el “*Waltron Centre (Liverpool)*” en el 2009, el cual consiste en tres dosis consecutivas mensuales de 12 mg/m² seguido de 6 mg/m² cada 3 meses por dos dosis seguido de manejo con acetato de glatiramer. (32)

En el 2018 la Academia Americana de Neurología en su guía práctica para el tratamiento de la EM, sugiere el uso de mitoxantrona en pacientes con EM agresiva donde se justifica el riesgo de efectos adversos y en aquellos centros médicos donde no esté disponible otra terapéutica con menos efectos colaterales. (33)

En el mismo año la Academia Europea de Neurología sugiere el uso de mitoxantrona en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva activa. (34)

En conclusión la mitoxantrona es altamente efectiva para el tratamiento de esclerosis múltiple agresiva sin embargo la presencia de efectos adversos previamente mencionados ha ocasionado que su uso sea limitado

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes en edad productiva. En el 2013 se estimó que 2.3 millones de personas presentaban esta enfermedad y de acuerdo con datos del INEGI existen en México 20 000 personas con dicho diagnóstico; al considerarse una enfermedad neurodegenerativa, el factor más importante para su evolución es el diagnóstico, inicio del fármaco adecuado, seguimiento y monitorización de principales efectos secundarios.

Actualmente existen medicamentos que se utilizan como inducción para EM agresiva los cuales son: Alemtuzumab, Ciclofosfamida, Cladribina y Mitoxantrona; la mitoxantrona es un medicamento inmunosupresor aprobado para su uso en pacientes con EM remitente-recurrente agresiva sin embargo sus efectos adversos principalmente hematológicos y cardiológicos, el desarrollo de nuevos fármacos y la falta de nuevos estudios sobre su eficacia ha ocasionado que su uso se haya limitado.

En el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XIX se utiliza mitoxantrona y desde el 2013 no se han realizado estudios que muestre la eficacia y la seguridad de dicho medicamento en nuestros derechohabientes por lo que nos surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la inducción con mitoxantrona en pacientes con esclerosis múltiple recurrente- remitente agresiva para disminuir la tasa de recaída, el EDSS y número de lesiones activas en resonancia magnética al año del inicio del medicamento?

JUSTIFICACIÓN

En la revisión bibliográfica realizada no encontramos estudios recientes de uso de Mitoxantrona en México para pacientes con EM-RR agresiva. En el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI contamos con gran cantidad de pacientes que cumplen criterios de esclerosis múltiple remitente- recurrente agresiva.

Es por ello que consideramos que este trabajo servirá de pauta para otras instituciones con la finalidad de ofrecer un tratamiento oportuno y eficaz.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la eficacia del uso de mitoxantrona como medicamento de inducción para esclerosis múltiple agresiva, en pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a enero de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la tasa anual de recaída de los pacientes con esclerosis múltiple remitente- recurrente agresiva del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción
2. Analizar la progresión o disminución en la Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de los pacientes con esclerosis múltiple remitente- recurrente agresiva del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción.
3. Evaluar el número de lesiones activas al año en la resonancia magnética de control en los pacientes tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar los principales efectos adversos relacionados con uso de mitoxantrona en los pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI tratados durante enero de 2011 a enero de 2017

HIPÓTESIS

Los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva tratados con inducción a base de mitoxantrona presentan enfermedad libre de actividad (NEDA) al año de inicio del medicamento.

DISEÑO DE ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO POR LA MANIOBRA: OBSERVACIONAL

TIPO DE ESTUDIO POR EL NUMERO DE MEDICIONES: LONGITUDINAL

TIPO DE ESTUDIO POR LA RECOLECCION DE DATOS Y DIRECCION DE ESTUDIO: RETROSPECTIVO.

TIPO DE ESTUDIO POR EL PROCESAMIENTO DE INFORMACION: ANALITICO.

METODOLOGÍA

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de Esclerosis múltiple remitente recurrente que cumplan criterios de agresividad con tratamiento de inducción a base de

mitoxantrona por parte del servicio de neurología del Hospital de Especialidades, de Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a enero de 2017

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 17 años
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente
- Que cumplan con uno o más de los criterios de agresividad
 - EDSS de 4 puntos a los cinco años de inicio de la enfermedad
 - Falla terapéutica con el uso, durante más de un año, de fármacos modificadores de la enfermedad
 - Durante un año de tratamiento presenten las siguientes características
 - Dos o más brotes incapacitantes con resolución incompleta
 - Dos o más estudios de RM que muestren nuevas lesiones captantes de contraste y/o incremento de las lesiones en T2.
- Que hayan recibido tratamiento con inducción a base de mitoxantrona y con un año mínimo de evolución posterior al inicio del medicamento
- Pacientes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2011 a enero de 2017
- Pacientes con expediente completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 17 años
- Pacientes con esclerosis múltiple progresiva ya sea primariamente o secundariamente progresiva
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente sin criterios de agresividad

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes con contraindicación para uso de mitoxantrona
 - Embarazadas
 - FEVI < 50%
 - Antecedentes de neoplasias oncológicas sanguíneas

TAMAÑO DE MUESTRA

Muestreo no aleatorizado de casos consecutivos. Se incluyeron a 10 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, desde enero de 2011 a enero de 2017

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Esclerosis múltiple agresiva	Variante de esclerosis múltiple que ocasiona discapacidad temprana	Variante de esclerosis múltiple que cumple criterios de agresividad	Cualitativa nominal	Presencia Ausencia
Mitoxantrona	Terapia inmunosupresora que actúa a nivel del ADN e inhibe la topoisomerasa II	Terapia inmunosupresora aprobada para el tratamiento de EM agresiva como medicamento de inducción	Cualitativa dicotómica asimétrica	Uso como medicamento de inducción: Si o no
Edad	Número de años desde el nacimiento hasta el momento de entrar al estudio	Número de años corroborado con el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Menores de 35 años De 35 años o mayores
Género	Estado biológico que incluye caracteres primarios y secundarios que	Fenotipo clínico del paciente	Cualitativa dicotómica simétrica	Hombre Mujer

	distingue entre hombre y mujer			
Brotos por año previo a tratamiento	Síntoma neurológico no presentado previamente con duración mayor de 24 horas en ausencia de infección y que ocasione una disfunción neurológica	Disfunción neurológica que ocasione incremento en el EDSS	Cuantitativa discreta	1 a 2 3 a 4 5 o más
Tipo de brote	Severidad del brote clínico de acuerdo al incremento en el EDSS	Leve: incremento 0.5 en EDSS Moderado: incremento de 1 punto en EDSS Severo: incremento de 2 puntos en EDSS	Cualitativa ordinal	Leve Moderado Severo
Número de brotes radiológicos previo a tratamiento	Presencia de lesiones en T1 que capten contraste o aumento en el número de lesiones en T2	Número de lesiones activas en la RM previa al inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta	1 a 2 3 a 4 5 o más
EDSS previo a tratamiento	Escala clínica que se utiliza en los pacientes con EM para determinar discapacidad así como la progresión de ésta durante el tiempo y tratamiento	EDSS registrado en el expediente clínico al inicio del tratamiento de inducción	Cuantitativa continua	0 al 10
Índice de progresión al iniciar el tratamiento		EDSS al inicio del tratamiento entre el número de años de enfermedad	Cuantitativa discreta	0.1 a 0.2 0.3 a 0.4 0.5 a 0.7 0.8 a más
Dosis acumulada de mitoxantrona		Cantidad de medicamento aplicado al paciente	Cuantitativa discreta	20 a 140 mg/m ² SC
Tasa anual de recaída clínica posterior al		Número de brotes clínicos/ 12 meses	Cuantitativa discreta	0.1 a 0.2 0.3 a 0.4 0.5 a 0.7

inicio de tratamiento				0.8 a más
Número de brotes radiológicos al año del inicio del tratamiento	Presencia de lesiones en T1 que capten contraste o aumento en el número de lesiones en T2	Lesiones activas en resonancia magnética posterior al tratamiento de inducción	Cuantitativa discreta	0 a 2 3 a 4 5 o más
EDSS al año del inicio del tratamiento	Escala clínica que se utiliza en los pacientes con EM para determinar discapacidad así como la progresión de ésta durante el tiempo y tratamiento	Se tomará el EDSS registrado en el expediente al año del inicio de tratamiento de inducción	Cuantitativa continua	1 al 10
Efectos adversos	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para el tratamiento de una enfermedad	Se registrarán los efectos adversos anotados en el expediente durante o después del tratamiento	Cualitativa nominal	Infusión Infecciosos Hematológicos Cardiológicos Neoplásicos Reproductivos (amenorrea e infertilidad)

PROCEDIMIENTOS

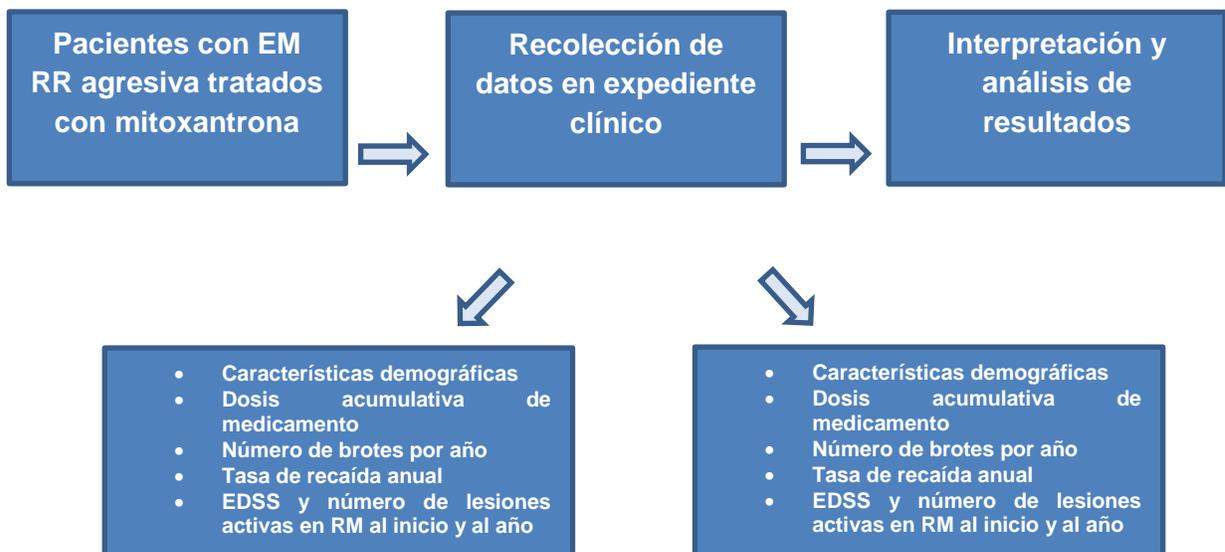
1. Se identificó, en la consulta externa de neurología, módulo de enfermedades desmielinizantes la cual se imparte lunes, miércoles y viernes a cargo de la Dra. Brenda Bertado Cortés a los pacientes con EM RR agresiva tratados con mitoxantrona
2. Se recolectaron los siguientes datos a través del expediente clínico
 - a. Para la determinación de características demográficas se establecieron: edad al momento del diagnóstico y al inicio del medicamento, sexo
 - b. Se determinó la dosis acumulativa de medicamento, número y tipo de brotes (tanto clínicos como radiológicos) por año previo al inicio del medicamento, EDSS inicial y al año del inicio del medicamento, tasa de recaída anual

posterior al inicio de medicamento y número de brotes radiológicos al año del inicio del tratamiento.

- c. Se establecieron los efectos adversos relacionados con el uso de medicamento: infusión, infecciosos, hematológico, cardíaco, reproductivo y neoplásico.

3. Análisis e interpretación de resultados

DIAGRAMA DE FLUJO



ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas registradas, las variables continuas se reportaron en medias y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos según la distribución de los datos; las variables categóricas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Para el análisis inferencial se compararon los datos antes y después de EDSS, número de lesiones en resonancia y tasa anual de brotes, el análisis se realizó con t de student para muestras relacionadas o su equivalente no paramétrico según la normalidad de los datos. Se consideró significativa una $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª. Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clarificación sobre el parágrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo de Aspectos Éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera un estudio sin riesgo ya que solo se tomarán datos del expediente clínico.

Para el estudio se garantizará la confidencialidad de los datos otorgando un número alfanumérico al registro de cada paciente. Se considera que el balance riesgo – beneficio es mayor hacia el beneficio ya que permitirá obtener datos de utilidad para continuar tratando pacientes con EM con el medicamento a evaluar o considerar si se debe realizar un ajuste al esquema que actualmente se utiliza. Los pacientes no recibirán un beneficio directo de su participación en el estudio.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Humanos:

- Pacientes tratados en la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Asesor de tesis: Dra. Brenda Bertado Cortés, médico adscrito y coordinadora de la clínica de enfermedades desmielinizantes del servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Investigadores asociados: Dra. Alejandra Calderón Vallejo, médico adscrito al servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo

XXI. Presentador: Dra. Mónica Cecilia Tovar González, residente de 4° año de neurología de dicha unidad.

Materiales: Expedientes clínicos física los cuáles se localizan en el departamento de archivo clínico, hojas blancas, sistema de cómputo, así como expediente electrónico.

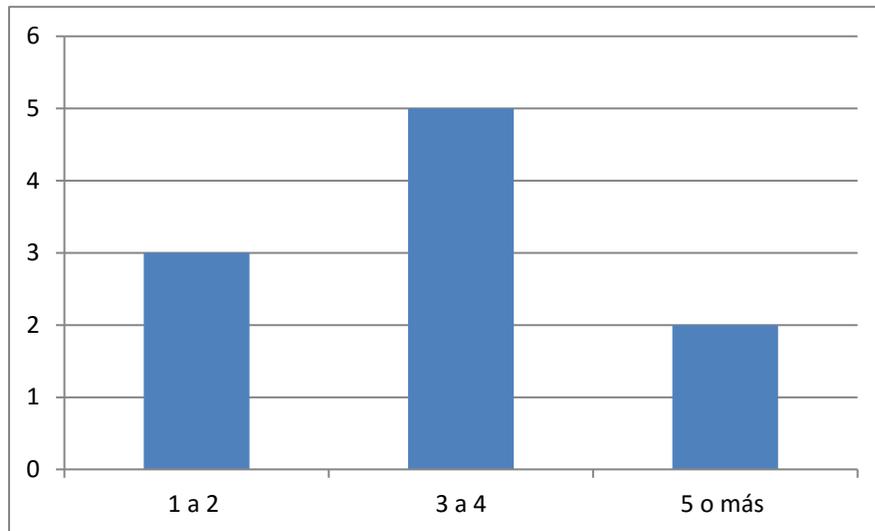
Financieros: Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y del investiga

RESULTADOS

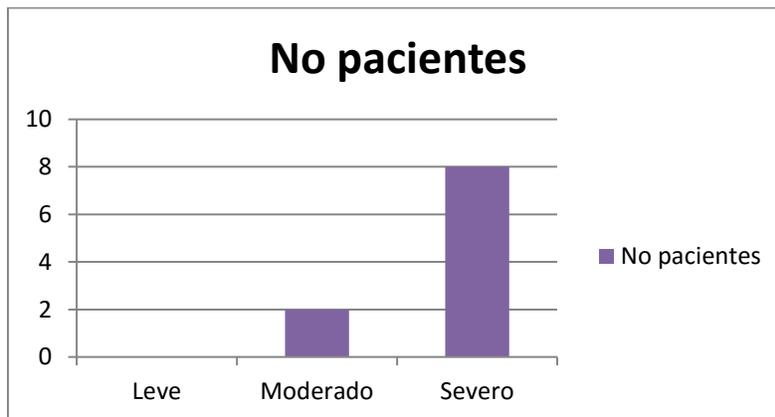
Se captaron un total de 12 pacientes tratados con mitoxantrona en el HE CMN Siglo XXI del 2011 al 2017, sin embargo dos fueron excluidos por no contar con expediente completo de acuerdo a las normativas vigentes. De los 10 pacientes restantes se siguieron durante un año. El 80% fueron hombres. La edad promedio de años fue de 28 años con un rango intercuartílico de 22 a 31.5 años. La mediana de evolución de la enfermedad fue de 2.5 años con un rango intercuartílico de 1.75 a 4.25 años.

Total de pacientes incluidos = 10	
Género	8 hombres / 2 mujeres
Edad	Mediana 28 (rango IC 22-31.5)
Años de evolución	Mediana 2.5 (rango IC 1.75-4.25)

Se encontró que previo al tratamiento, 3 pacientes tuvieron de 1 a 2 brotes, 5 pacientes de 3 a 4 brotes y 2 pacientes 5 o más brotes. Con una mediana de brotes por año de 3.5. Con un índice de progresión medio de 1.27 (rango IC de 0.9 a 3.44)



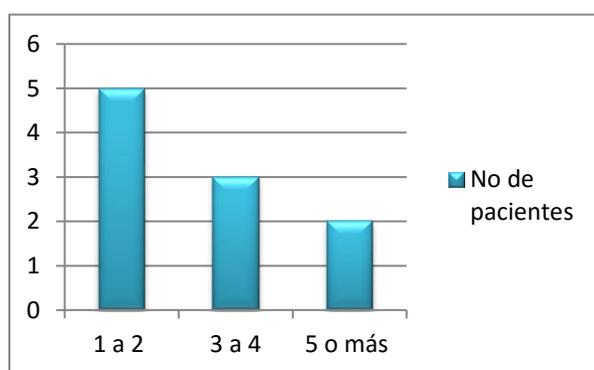
En cuanto al tipo de brote previo al tratamiento se encontró que en 8 pacientes (80%) predominaron los brotes severos mientras que en 2 pacientes fueron los brotes moderados y ninguno tuvo brote leve.



En cuanto al EDSS previo al tratamiento tuvo una mediana de 4.5 con un rango intercuartílico de 3.5 a 6.0

No. de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDSS	7	2	4	5	6	4	2.5	6.5	4	5

Por el otro lado, en cuanto, al número de lesiones activas en RM previo al uso de mitoxantrona se encontró que 5 pacientes presentaron de 1 a 2 lesiones en la resonancia magnética, 3 pacientes de 3 a 4 lesiones y 2 pacientes de 5 o más lesiones Con una mediana de 3 y un rango intercuartílico de 2 – 4.5



En cuanto a la dosis total de mitoxantrona se encontraron las siguientes, en los 10 pacientes:

Dosis de medicamento mg/m ²	Número de pacientes
42	1
50	3
60	2
70	2
100	1
120	1

Posterior al tratamiento se documentó que 4 pacientes no presentaron ningún brote clínico al año, 4 pacientes presentaron de 1 a 2 brotes y dos pacientes tres brotes al año Con una mediana de 1 y un rango intercuartílico de 0 a 2; con un índice de progresión medio de 1 con un rango intercuartílico de 0 a 2.2

	Pacientes	Número de brotes	
Posterior al tratamiento para el EDSS de 3 intercuartílico de 2 a 5.	4	0	se registró una mediana puntos, con un rango
	2	1	
	2	2	
	2	3	

No. de paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDSS	8	1	3	5	4.5	1	2.5	5.5	2.5	3.5

Posterior al tratamiento, se documentó que dos pacientes presentaron 4 lesiones activas en RM, el resto sin evidencia de lesiones activas. Con una mediana de 0, con un rango intercuartílico de 0 a 1

En general el tratamiento fue bien tolerado, solo en 30% de los casos se presentaron infecciones asociadas al mismo, siendo en la mayoría de los casos infección de vías urinarias que remitió con el tratamiento adecuado. El 20% de los pacientes tuvo una reducción del 10% en la fracción de eyección en ecocardiograma. No se encontró ninguna neoplasia en el seguimiento de los pacientes

En resumen en cuanto a la actividad de la enfermedad antes y después del tratamiento se registraron los siguientes datos:

	Antes del tratamiento	Al año del tratamiento
Brotos por año (mediana)	3.5	1
EDSS mediana, (rango intercuartílico)	4.5 (3.5-6)	3 (2-5)
Lesiones activas en RM mediana, (rango intercuartílico)	3 (2-4.5)	0 (0-1)
Índice de progresión mediana, (rango intercuartílico)	1.27(0.9 a 3.44)	1 (0-2.2)

Al comparar con pruebas no paramétricas para muestras relacionadas la diferencia en el EDSS antes y después del tratamiento se encontró un resultado significativo con una $p = 0.027$. La diferencia en la tasa de progresión por prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestra relacionadas obtuvo una $p = 0.005$, la diferencia para lesiones activas fue de 0.007 y la diferencia, por la misma prueba, para el número de brotes al año fue de 0.010 . Por lo que tanto el EDSS, el número de lesiones activas, la tasa de progresión y el número de brotes fue estadísticamente significativamente diferente antes y después del tratamiento, encontrando una diferencia positiva a favor del tratamiento.

DISCUSIÓN

Es ampliamente conocido, que el pronóstico de la enfermedad depende del inicio temprano del fármaco adecuado, esto se corrobora en nuestro estudio, ya que los dos pacientes con resultados no favorables, el medicamento se inició posterior a 5 años de presentar falla terapéutica y con presencia de factores de mal pronóstico desde el inicio de la enfermedad.

Por el otro lado en nuestro estudio se encontró una disminución estadísticamente significativa en los tres parámetros principales para valorar eficacia de medicamento, es decir disminución en la tasa de recaída anual, del número de lesiones activas así como mejoría en el EDSS en la mayoría de los pacientes.

Es importante mencionar que a diferencia de lo reportado en la bibliografía se documentó una adecuada tolerancia al uso de mitoxantrona; en donde solamente tres pacientes presentaron infecciones siendo la más común la del tracto urinario sin necesidad de hospitalización. Asimismo se reportó una disminución de la FEVI del 10% en dos de los pacientes, sin ser significativo ni ameritar alguna medida terapéutica. Es importante mencionar que no se tuvo registro de desarrollo de neoplasias en ninguno de los pacientes tratados con mitoxantrona al momento

CONCLUSIONES

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia del uso de mitoxantrona en pacientes con EM remitente recurrente con criterios de agresividad; demostrándose una disminución en la tasa de recaídas, en el número de lesiones activas y en la progresión del EDSS siendo todos estadísticamente significativos, es decir, estos resultados corroboran la hipótesis de que los pacientes tratados con mitoxantrona logran enfermedad libre de actividad basado en una disminución en el número de brotes clínicos, lesiones activas y progresión de discapacidad.

Es importante mencionar que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron hombres y esto se corrobora con que el sexo masculino es un factor tanto de mal pronóstico como de agresividad.

Por todo lo anterior podemos concluir que la mitoxantrona, cuando se aplica en pacientes adecuadamente seleccionados así con vigilancia estrecha, es una opción terapéutica **rentable** como inductor en pacientes con EM remitente recurrente con criterios de agresividad. Así mismo es accesible en pacientes con dicho fenotipo de esclerosis múltiple que no tienen acceso económico a terapias nuevas y con mayor costo, por lo que esperamos que este trabajo sirva de base como para futuras investigaciones, en diversos centros hospitalarios sobre este medicamento.

ANEXO I



Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Servicio de Neurología

Carta de consentimiento informado

“Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente – agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo en México”

Ciudad de México, a ____ de ____ del 2018

Estimado paciente:

Se le hace la cordial invitación para participar en el protocolo de investigación: Tratamiento de inducción a base de mitoxantrona en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente – agresiva en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

La esclerosis múltiple es la principal causa de discapacidad no traumática en los adultos jóvenes, el índice de progresión es directamente proporcional a la eficacia de tratamiento. La mitoxantrona es un medicamento inmunosupresor que se utiliza como terapia de inducción en pacientes con EM agresiva con la finalidad de disminuir el grado de discapacidad; sin embargo actualmente no existe algún estudio retrospectivo que evalúe la eficacia así como seguridad de dicho medicamento en esta unidad.

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria, y en caso de no desearlo no afectará su seguimiento así como el tratamiento de su enfermedad

Dicho estudio contemplará exclusivamente a pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente agresiva que fueron tratados con mitoxantrona como medicamento de inducción, la información será obtenida a través de la revisión de su expediente sin interferir en su enfermedad ni ocasionar un riesgo a su salud.

En caso de que usted desee participar en dicho estudio, se le asegura que el manejo de la información será confidencial, ya que durante el estudio, su nombre será asignado con un número y a dicha información solamente tendrá acceso los investigadores del estudio: Dra. Mónica Cecilia Tovar González y Dra. Brenda Bertado Cortés.

Por el otro lado se establece, que en cualquier momento del estudio, en caso de que usted lo desee, podrá revocar su autorización para participar en dicho procedimiento, sin embargo es necesario que se le notifique al investigador principal.

En caso de cualquier duda o aclaración podrá dirigirse con: Investigador responsable: Dra. Mónica Cecilia Tovar González domicilio: Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc: Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, segundo piso, residencia de neurología. Teléfono 5556276900, ext. 21506. Correo electrónico: dramonicatovar@gmail.com }

Si tiene alguna duda sobre su participación en un proyecto de investigación se puede comunicar a la Comisión Nacional de Ética del IMSS en Avenida Cuauhtémoc No 330 4 piso Bloque B de la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Col. Doctores, México D.F. Teléfono: 5556276900 ext 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

He leído y comprendo lo informado en este documento y al firmarlo acepto mi participación en el estudio

Participante (letra molde)

Firma

Fecha

Persona que obtiene el consentimiento (letra molde)

Firma

Fecha

Testigo 1 (letra molde)

Firma

Fecha

Testigo 2 ((letra molde)

Firma

Fecha

ANEXO II

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación¹ Escala Funcional (EF)

Funciones piramidales

- 0. Normal.
- 1. Signos anormales sin discapacidad.
- 2. Discapacidad mínima.
- 3. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 4. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 5. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 6. Cuadriplejía.
- V. Desconocido.

Funciones cerebelares

- 0. Normal.
- 1. Signos anormales sin discapacidad.
- 2. Ataxia leve.
- 3. Ataxia moderada de las extremidades o del tronco.
- 4. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 5. Incapaz de realizar movimientos coordinados debido a la ataxia.
- V. Desconocido.
- X. Añadir tras cada puntuación en caso de debilidad (grado 3 o mayor en función piramidal) que interfiera con la prueba.

Funciones del tronco cerebral

- 0. Normal.
- 1. Presencia de signos.
- 2. Nistagmo moderado u otra discapacidad leve.
- 3. Nistagmo grave, debilidad extraocular intensa o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales.
- 4. Disartria intensa u otra discapacidad significativa.
- 5. Incapacidad para deglutir o hablar.
- V. Desconocido.

Función sensitiva

- 0. Normal.
- 1. Alteración de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel (grafestesia) en una o dos extremidades.
- 2. Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa, o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria en una o dos extremidades o ligera disminución (grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 3. Moderada disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa, o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria en una o dos extremidades; o disminución leve en la sensibilidad táctil o dolor y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en más de 2 extremidades.
- 4. Marcada disminución de la sensibilidad táctil, dolor o pérdida de la propiocepción sola o combinada en una o dos extremidades, o disminución moderada en la sensibilidad táctil o dolor y/o disminución severa de la propiocepción en más de dos extremidades.
- 5. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades, o bien disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolor y/o pérdida de la propiocepción de la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza.
- 6. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.
- V. Desconocido.

Función de vejiga e intestino

- 0. Normal.
- 1. Ligero titubeo, urgencia o retención.
- 2. Moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
- 3. Incontinencia urinaria frecuente.
- 4. Necesidad casi constante de cateterización.
- 5. Pérdida de la función vesical e intestinal.
- V. Desconocido.

Función visual

- 0. Normal.
- 1. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 2. El ojo que está peor con un escotoma, tiene de agudeza visual (corregida) entre 30/30 y 20/59.
- 3. El ojo que está peor con un gran escotoma o alteración moderada en los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) entre 20/60 y 20/99.
- 4. id. entre 20/100 y 20/200; igual a un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 5. El ojo que está peor, con agudeza visual (corregida) menor a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 6. El ojo que está peor, con agudeza visual Grado 5 más agudeza visual máxima del mejor ojo de 20/60 o menos.
- V. Desconocida.
- X. Añadir tras la puntuación en los grados 0-6 si existe presencia de palidez temporal.

Funciones mentales o cerebrales

- 0. Normal.
- 1. Alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 2. Ligera alteración cognitiva.
- 3. Moderada alteración cognitiva.
- 4. Marcada alteración cognitiva.
- 5. Demencia o síndrome cerebral crónico severo.
- 6. Desconocido.

Otras funciones

- 0. Ninguna.
- 1. Cualquier otro hallazgo neurológico atribuido a EM
- V. Desconocido.

Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS)¹

- 0=** Examen neurológico normal (todos los ítems de EF son de cero).
- 1.0=** Ninguna incapacidad, pero signos mínimos solamente en un apartado de la EF.
- 1.5=** Ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la EF.
- 2.0=** Discapacidad mínima en un apartado de la EF (al menos uno con puntuación de 2 otros de 0 a 1).
- 2.5=** Discapacidad mínima en dos apartados de la EF (dos apartados de la EF grado 2, otros de 0 o 1).
- 3.0=** Discapacidad moderada en un EF (un EF grado 3 pero los otros entre 0 y 1), o discapacidad leve en tres o cuatro apartados de la EF (tres/cuatro apartados de la EF grado 2, otros de 0 o 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5=** Deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una EF (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos EF grado 2 o bien dos EF puntúan en grado 3 o bien 5 EF grado 2 (otros de 0 o 1).
- 4.0=** Deambula sin limitaciones, es autosuficiente y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una EF (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5=** Deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de EF de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien combinaciones de menores grados que exceden los límites del grado anterior. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0=** Camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su discapacidad es severa y suficiente para afectar todas las actividades de la vida diaria, ej. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes EF habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores que por lo general exceden a un grado 4.
- 5.5=** Camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la discapacidad es lo suficientemente grave como para imposibilitarle plenamente las actividades de la vida diaria. Los equivalentes de la EF son uno solo de grado 5, otros de 0 a 1 o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0=** Requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes EF representan combinaciones con más de dos EF de grado 3.
- 6.5=** Ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. La EF habitual equivale a combinaciones con más de dos EF de grado 3+.
- 7.0=** Incapaz de caminar más de 5 metros, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al baño durante 12 horas al día. El equivalente EF habitual son combinaciones de dos o más de un EF de grado 4+. Muy raramente sólo síndrome piramidal grado 5.
- 7.5=** Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente EF habitual son combinaciones con más de un EF de, grado 4+.
- 8.0=** Básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente EF habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5=** Básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El equivalente EF habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 9.0=** Paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente EF habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5=** Totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse efectivamente, o bien comer o deglutir. El equivalente EF habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10=** Muerte debida a EM.

Referencia:

1. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1993;33:1444-1452.

ANEXO III

Criterios de Mcdonald 2017		
Número de ataques clínicos	Número de eventos clínicos con evidencia objetiva	Acción necesaria para diagnóstico de EM
Dos o más	Dos o más	Ninguna
Dos o más	Uno	Diseminación en espacio
Uno	Dos o más	Diseminación en tiempo
Uno	Uno	Diseminación en espacio "y" Diseminación en tiempo

Basada en Thompson, A et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162- 173 (14)

	Number of lesions with objective clinical evidence	Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

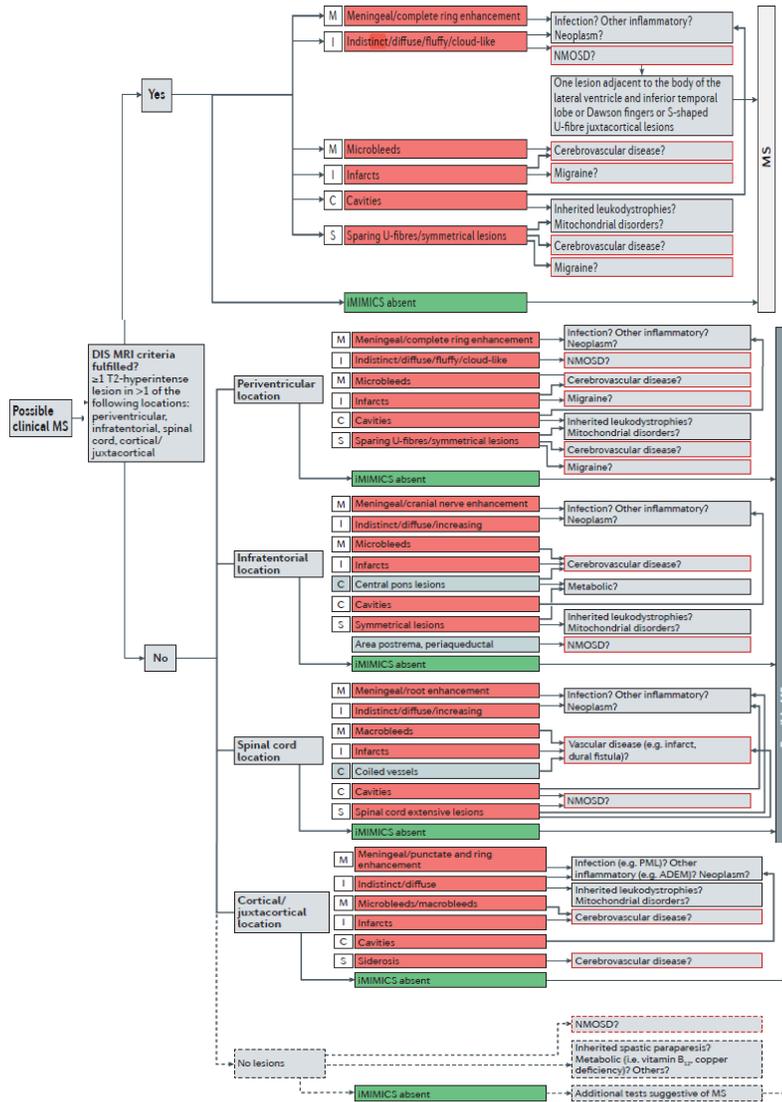
If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Basada en Thompson, A et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162- 173 (14)

ANEXO IV

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE



Geraldes R, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nature reviews. 2018 (35)

ANEXO V

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FICHA DE IDENTIFICACIÓN
Nombre NSS Edad Género Año de diagnóstico
DATOS AL INICIO DEL MEDICAMENTO
Año de inicio del medicamento Número de brotes clínicos por año Tipo de brotes clínicos Número de brotes radiológicos por año EDSS Índice de progresión
DATOS AL AÑO DEL INICIO DEL MEDICAMENTO
Dosis total de mitoxantrona Tasa de recaída anual Número de brotes radiológicos EDSS
EFFECTOS ADVERSOS
Infusión Infecciosos Cardiológicos Hematológicos Neoplásicos Reproductivos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre Cruz, et al. Multiple sclerosis in caucasians and latino americans. Autoimmunity, November 2011; 44(7): 571-575
2. Bertado B, et al. Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54 Supl 2:S186-90
3. Thompson A, et al. Atlas of MS 2013. Documento www. Recuperado el día 02 de enero de 2018 de: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
4. Rivera V. Multiple sclerosis in latin americans: Genetic aspects. Curr Neurol Neurosci Res 2017 17:57
5. Huynh J. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. Lancet Neurol 2013; 12: 195-206
6. Correale J, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. Brain 2009; 132: 1146- 1160
7. Shirani A, et al. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. Journal of Inflammation Research 2010;3: 115-126
8. Calliope A, et al. Immunopathology of multiple sclerosis. Nature reviews immunology 2015;15: 545-556
9. Lublin F, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 1-8
10. Krieger S, et al. The topographical model of multiple sclerosis. A dynamic visualization of disease course. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation: 2016: 1-9
11. Krieger S, et al. New insights into multiple sclerosis clinical course from the topographical model and functional reserve. Neurol Clin 36 (2018) 13-25

12. Brownlee W, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges Lancet Neurology November 23, 2016
13. Awad A, et al. Analyses of cerebrospinal in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2010; 219: 1-7
14. Thompson A, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162- 173
15. Freedman, M et al. Severe, highly active or aggressive multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22(3): 761-784
16. Rush C, et al. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. Rev Neurol 2015;11: 379 – 389
17. Rieckmann P. Concepts of induction and escalation therapy in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2009; 277: 542-545
18. Imitola J, et al. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis?
19. Ingwersen J. Advances in and algorithms for the treatment of relapsing- remitting multiple sclerosis. Neurotherapeutics 2016; 13: 47- 57
20. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica de mitoxantrona. Documento [www. Recuperado el 15 de marzo de 2018 de: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66166/66166_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66166/66166_ft.pdf)
21. Mauch E, et al. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992; 242 (2-3): 96-102
22. Noseworthy JH, et al. An open- trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. Neurology 1993: 43(7): 1401 – 1406

23. Millefiorini E, et al. Randomized placebo- controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis 24 month clinical and MRI outcome. *Journal Neurol* 1997; 244 (3): 153- 159
24. Hartung HP, et al. Mitoxantrone in multiple sclerosis study group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018- 2025
25. Le Page E, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow –up observational study of 100 consecutive patients. *K Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 52- 56
26. Vollmer T, et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 663-670
27. Arnold D, et al. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. *J Neurol* 2008; 255: 1473- 1478
28. Esposito F, et al. Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing – remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(8): 975- 980
29. Edan G, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta -1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3 year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1344 -1350
30. Le Page E, et al. Long- term safety profile of mitoxantrone in a french cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Multiple Sclerosis Journal* 2011; 17 (7): 867 -873
31. Bauttmann M, et al. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86: 1-4

32. Boggild M, et al. Immunosuppression followed by immunomodulation. *Journal of the neurological sciences* 2009; 277: 550- 554
33. Rae-Grant A, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90 (17):777 - 788
34. Montalban X, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2018
35. Geraldes R, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature reviews*. 2018