



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

**"TASA DE RECAÍDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL  
USO DE DIMETILFUMARATO EN FENOTIPO REMITENTE  
RECURRENTE DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN PACIENTES  
MEXICANOS"**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA**  
**"NEUROLOGÍA"**

**PRESENTA:**

DR. ALDO GUTIÉRREZ NAVARETE

**DIRECTOR DE TESIS:**

DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION



CIUDAD DE MÉXICO 2020



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

---

**DR. JESUS ARENAS OZUNA**  
**JEFATURA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

---

**DR. EMMANUEL RODRIGUEZ CHAVEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA**  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

---

**DR. LUIS ENRIQUE MOLINA CARRION**  
**ASESOR DE TESIS**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

---

**DR. ALDO GUTIERREZ NAVARRETE**  
**RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA CLINICA**  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

## IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

### INVESTIGADOR RESPONSABLE:

NOMBRE: LUIS ENRIQUE MOLINA CARRIÓN.  
MATRICULA: 99362076  
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA.  
CARGO INSTITUCIONAL: MEDICO DE BASE.  
SERVICIO: NEUROLOGIA CLINICA.  
DOMICILIO: SERIS Y ZAACHILA S/N  
COLONIA LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO,  
MEXICO, DISTRITO FEDERAL.  
CORREO: neuromol@hotmail.com  
TELEFONO: 5554088091

### INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: ALDO GUTIERREZ NAVARRETE  
MATRICULA: 97157655  
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA.  
CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE 3º AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE  
NEUROLOGIA CLINICA.  
SERVICIO: NEUROLOGIA CLINICA.  
CORREO: dr.aldoguna@hotmail.com  
TELEFONO: 5510153926

# ÍNDICE

ABSTRACT .....	7
RESUMEN .....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
JUSTIFICACION .....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
PREGUNTA CIENTIFICA.....	22
OBJETIVO GENERAL: .....	23
HIPÓTESIS .....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
DEFINICION DE VARIABLES.....	27
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:.....	30
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN. ....	53
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA .....	57
ANEXOS .....	60

## **ABREVIATURAS**

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

CMN: Centro Médico Nacional

SNC: Sistema Nervioso Central

EM: Esclerosis Múltiple

SPSS: Startical Product and Service Solutions.

RMN: Resonancia magnética

EBV: Epstein Barr

EBNA: Antígeno Nuclear Epstein Barr

NEDA: Sin evidencia de actividad de la enfermedad

CIS: Síndrome clínicamente aislado

PPMS: Esclerosis múltiple progresiva primaria

PSS: Esclerosis solitaria progresiva

RIS: Síndrome radiológicamente aislado

RRMS: Esclerosis múltiple remitente recurrente

SAMS: Esclerosis múltiple de ataque único

SAPMS: Esclerosis múltiple progresiva de ataque único

SPMS: Esclerosis múltiple progresiva secundaria

SS: Esclerosis solitaria

LCR: Líquido cefalorraquídeo

IFN: Interferón

SC: Subcutánea

IM: Intramuscular

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

DLCO: Monóxido de carbono

FEV1: Volumen espiratorio forzado durante 1 segundo

FDA: Administración de alimentos y drogas

DMF: Dimetilfumarato

MMF: Monometilfumarato

NRF-2: Factor nuclear relacionado con el eritroide 2

EDSS: Escala de discapacidad expandida

HE: Hospital de Especialidades

TAR: Taza anual de recaída

TME: Tratamiento modificador de la enfermedad

# "RATE OF RECURRENCE, REFERRAL AND ADVERSE EFFECTS WITH THE USE OF DIMETHYLFUMARATE IN RECURRING REMITTING PHENOTYPE OF MULTIPLE SCLEROSIS IN MEXICAN PATIENTS"

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Multiple Sclerosis, an inflammatory disease, chronic demyelinating autoimmune, affects the CNS, the most frequent phenotype is Remitting / Recurrent characterized by outbreaks, which show activity with symptomatic and asymptomatic relapses, its prevalence is 10-20 / 100,000 inhabitants in Latin America. The age group with the greatest affection between 15 and 45 years old, with a predominance of females.

### **OBJECTIVE**

The objective is to describe TAR, EDSS, uptake lesions with gadolinium and adverse effects before and after the use of dimethylfumarate in a population with RRMS, at the National Medical Center Specialty Hospital La Raza "Dr. Antonio Fraga Mouret".

### **MATERIAL AND METHODS**

Descriptive, observational, retrospective, longitudinal and comparative study. Patients with a diagnosis of RRMS who were administered dimethylfumarate in the period from January 2015 to January 2020 were included. Statistical analysis: Descriptive statistics, Wilcoxon non-parametric test.

### **RESULTS**

Significant difference in the reduction of EDSS ( $p = 0.000$ ), number of gadolinium-uptake lesions ( $p = 0.000$ ) and a decrease in TAR ( $p = 0.000$ ); Safety was demonstrated due to the presence of mild to moderate adverse effects in 19.2% of the studied population, the most frequent being flushing.

### **CONCLUSION**

Dimethylfumarate demonstrated significant efficacy in patients with RRMS, by reducing gadolinium-binding lesions, decreasing EDSS and achieving a lower TAR; Furthermore, it was shown to be a safe drug, with the presence of adverse effects, which did not warrant its discontinuation.

### **Keywords**

RRMS (relapsing / remitting multiple sclerosis), EDSS (functional disability scale), TAR (annual relapse rate)

# **“TASA DE RECAÍDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE DIMETILFUMARATO EN FENOTIPO REMITENTE RECURRENTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES MEXICANOS”**

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La Esclerosis Múltiple, enfermedad inflamatoria, autoinmune desmielinizante crónica, afecta al SNC, el fenotipo más frecuente es Remitente/Recurrente caracterizado por brotes, que muestran actividad con recaídas sintomáticas y asintomáticas, su prevalencia es de 10-20/100,000 habitantes en Latinoamérica. El grupo etario de mayor afección en la edad de 15 a 45 años, con predominio de género femenino.

### **Objetivo**

El objetivo es describir la TAR, EDSS, lesiones captantes con gadolinio y efectos adversos previo y posterior al uso de Dimetilfumarato en población con EMRR, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

### **Material y Métodos**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMRR a los que se les haya administrado Dimetilfumarato en el periodo comprendido de enero del 2015 a enero del 2020. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, prueba no paramétrica de Wilcoxon.

### **Resultados**

Diferencia significativa en la reducción del EDSS ( $p=0.000$ ), número de lesiones captantes con gadolinio ( $p=0.000$ ) y una disminución de la TAR ( $p=0.000$ ); Se demostró seguridad por presencia de efectos adversos leves a moderados en el 19.2% de la población estudiada, siendo el más frecuente el flushing.

### **Conclusión**

El Dimetilfumarato demostró en pacientes con EMRR una eficacia significativa, al disminuir lesiones captantes con gadolinio, disminuir el EDSS y lograr una TAR menor; además, mostró ser un medicamento seguro, con presencia de efectos adversos, que no ameritaron su discontinuación.

### **Palabras clave:**

EMRR (esclerosis múltiple remitente/recurrente), EDSS (escala de discapacidad funcional), TAR (tasa anual de recaídas).

# **“TASA DE RECAÍDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE DIMETILFUMARATO EN VARIEDAD REMITENTE RECURRENTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTES MEXICANOS”**

## **MARCO TEÓRICO**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, caracterizada por una inflamación de curso crónico, más prevalente del sistema nervioso central (SNC), que afecta a más de 2 millones de personas en todo el mundo. Se presenta con diversos síndromes típicos dentro de los que incluyen pérdida visual monocular debido a neuritis óptica, debilidad de alguna extremidad o disminución o ausencia sensorial ocasionada por una mielitis transversa, visión doble por alguna disfunción a nivel del tronco encefálico, o ataxia debido a una lesión en el cerebelo. Dichos eventos pueden tornarse durante un periodo de 10 años aproximadamente intermitentes o constantes, siendo el 15% de los pacientes un curso creciente desde el inicio, hasta culminar típicamente dentro de 10 a 20 años evolucionando a un curso clínico progresivo de la enfermedad desencadenando incapacidad para la movilidad o la cognición. <sup>(1)</sup>

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente con prevalencias variables determinadas por latitud y altitud de los diferentes continentes, en América del Norte daña en una proporción de 140/100,000 habitantes, en Europa de 108/100,000 habitantes, en América Central y del Sur a 10-20 de cada 100,000, y en Asia Oriental de 2.2 cada 100,000 habitantes, hasta llegar a África Subsahariana con la prevalencia más baja de 2.1 por cada 100,000 habitantes. <sup>(2)</sup>

Afecta más a las mujeres que a los hombres, demostrándose en una revisión sistemática de 28 estudios epidemiológicos, abarcando de 1955 al 2000 una proporción de mujeres y hombres la incidencia de 1.4:1 a 2.3:1. <sup>(3)</sup> Se estima un inicio de la enfermedad que oscila abarcando una edad media dentro de los 28 y 31 años; manifestándose entre las edades de 15 hasta los 45 años.

Un fenotipo llamado EM Remitente/Recurrente (RRMS) tiene la peculiaridad de un inicio temprano, siendo alrededor de 25 a los 29 años en promedio, alcanzando su evolución a un fenotipo de EM secundaria progresiva (SPMS) dentro en la quinta década de la vida alrededor de los 40 a los 49 años. <sup>(4)</sup>

Entre los factores de mayor relevancia se identifican las contribuciones genéticas, el HLA-DRB1 1501 está asociado con una probabilidad 3 veces mayor de desarrollarla <sup>(5)</sup>, mientras que el HLA-A 02 está asociado con probabilidades reducidas de contraerla. <sup>(6)</sup> La seropositividad al EBV, o presencia de anticuerpos que indican una exposición previa al Virus Epstein Barr (EBV), se asocia con EM en diferentes razas y etnias. <sup>(7)</sup> La exposición a la radiación ultravioleta y la vitamina D son más altas en latitudes más bajas, siendo inversamente proporcional a la prevalencia de la enfermedad, por lo que se asocian con menores probabilidades de EM <sup>(8)</sup> Otros factores relacionados son la obesidad, el tabaquismo, condiciones de alto consumo de sal <sup>(9)</sup>

Una dieta alta en pescado graso, se asocia con menor riesgo al igual que el consumo elevado de café. <sup>(10)</sup> Aún no está claro si los cambios en la microbiota intestinal tuvieron un papel causal en el desarrollo de la EM o si tienen EM provoca cambios en la microbiota intestinal. <sup>(11)</sup>

Es una enfermedad caracterizada por inflamación y desmielinización del sistema nervioso central; se cree que eventos de vida temprana en presencia de algún genotipo predisponente y la interacción de los anteriores factores ambientales y genéticos dan como resultado una tolerancia inmune defectuosa, con persistencia y activación de células inmunes adaptativas autorreactivas que acceden al SNC y desencadenan eventos patológicos que resultan en desmielinización, daño axonal y neuronal y gliosis.

Con el tiempo, se cree que la reparación incompleta, la activación de la inmunidad innata en el SNC, el daño oxidativo, el metabolismo energético anormal y posiblemente el desarrollo de estructuras similares a los folículos linfoides en las meninges propaga la lesión y agotan los mecanismos compensatorios, lo que resulta en un empeoramiento neurológico implacable. <sup>(12)</sup>

Los linfocitos autorreactivos que obtienen acceso al SNC inician una cascada patogénica que culmina en la desmielinización, la degeneración neuroaxonal, la pérdida sináptica, oligodendroglíopatía de retroceso y, eventualmente, pérdida de tejido y astrogliosis. Las recaídas son causadas por el desarrollo subagudo de agregados inflamatorios en un área elocuente del SNC. Estas áreas inflamadas, que también están asociadas con la ruptura de la barrera hematoencefálica, aparecen como lesiones que mejoran el gadolinio en la resonancia magnética (RMN) en el momento en que se desarrollan.

Los eventos inmunopatológicos posteriores conducen al desarrollo de áreas desmielinizadas confluentes en la materia blanca y gris, lo que indica la pérdida de oligodendrocitos, pérdida de vainas de mielina y cicatrices astrocíticas, que producen los marcadores patológicos de la EM, las placas desmielinizantes. <sup>(13)</sup>

En las investigaciones más recientes se identificaron agregados foliculares linfoides menínges, que se pueden obtener en imágenes con RMN, que ha planteado la posibilidad de que la inflamación intratecal secuestrada en curso pueda ser un factor que contribuya a la progresión. <sup>(14)</sup>

Anteriormente por medio de la clasificación fenotípica de Lublin, identificábamos fenotipos centrales de la EM recurrente-remitente y progresiva. Conforme al patrón y el curso de la EM se clasifican en varios subtipos clínicos, englobando al Síndrome Clínicamente Aislado (CIS), como el primer ataque de EM. EM recurrente-remitente (RRMS), EM secundaria progresiva (SPMS) y EM primaria progresiva (PPMS). <sup>(15)</sup>

La clasificación actual del curso de la enfermedad en la EM consta de tres fases: la fase de alto riesgo de la EM, la fase recurrente-remitente y la fase progresiva. Cada fase se define además como activa o inactiva en un momento dado. La interacción entre dos fenómenos, recaídas y progresión, describe el curso de la enfermedad.

Estos fenómenos pueden superponerse en diferentes etapas de la enfermedad. Los nuevos eventos en un paciente con EM se describen como sintomáticos o asintomáticos. Una recaída sintomática se refiere a un síndrome distintivo, agudo a subagudo (que alcanza un máximo de horas a días), generalmente focal, a veces multifocal y rara vez difuso, del SNC. Pero se puede identificar “actividad” subclínica como nuevas lesiones por RMN sin síntomas, lo que se conoce como recaída asintomática.

Las recaídas reflejan un evento de desmielinización inflamatoria aguda con o sin lesión axonal. Una recaída sintomática generalmente se estabiliza durante días o semanas, y sobreviene una fase de recuperación. La remisión se refiere a esta fase de recuperación, con cierto nivel de restauración de la mielina y la integridad axonal.

La recuperación clínica máxima después de una recaída generalmente se estabiliza dentro de los primeros 3 meses y rara vez continúa más allá de los 6 meses posteriores a una recaída.

La recuperación de las lesiones por RMN (sintomáticas o asintomáticas) se puede definir como la resolución de la mejora, la restauración de las características de difusión y la reducción del tamaño de las lesiones de EM en RMN. Las pseudorecaídas es una recurrencia de los síntomas de una recaída clínica previa o una lesión subclínica. Indica una recuperación incompleta del insulto anterior del SNC. Cualquier estrés en el sistema nervioso (p. Ej., Calor, infección, ejercicio, fatiga) que exceda un umbral que el sistema nervioso dañado puede soportar puede desencadenarla. El umbral sostenido está determinado no solo por el daño y la recuperación limitada, sino también por la reserva del sistema nervioso.

La progresión es el empeoramiento insidioso e irreversible de la función neurológica debido a la EM a lo largo de los años.

La principal patología correspondiente es una lesión o pérdida axonal progresiva. Se menciona una pseudoprogresión, se utiliza para describir la discapacidad insidiosa acumulada debido a factores indirectamente relacionados o no relacionados con la EM.

Desde el punto de vista operativo, la actividad de la EM se define clínica y subclínicamente. La enfermedad activa se define como nuevas recaídas sintomáticas o actividad de RMN asintomática (lesiones T1-hiperintensas que realzan el contraste, nuevas lesiones T2-hiperintensas o lesiones T2-hiperintensas agrandadas). <sup>(15)</sup> La ausencia de enfermedad activa para un límite de tiempo determinado arbitrariamente de 1 año o más se conoce como "sin evidencia de actividad de la enfermedad" (NEDA), asociada a la ausencia de cualquier progresión. <sup>(16)</sup>

Otro término es "discapacidad", debido a la acumulación gradual de déficit neurológico por recaídas parcialmente recuperadas, la acumulación insidiosa de déficit neurológico por el curso progresivo de la enfermedad, una combinación de ambos u otros factores.

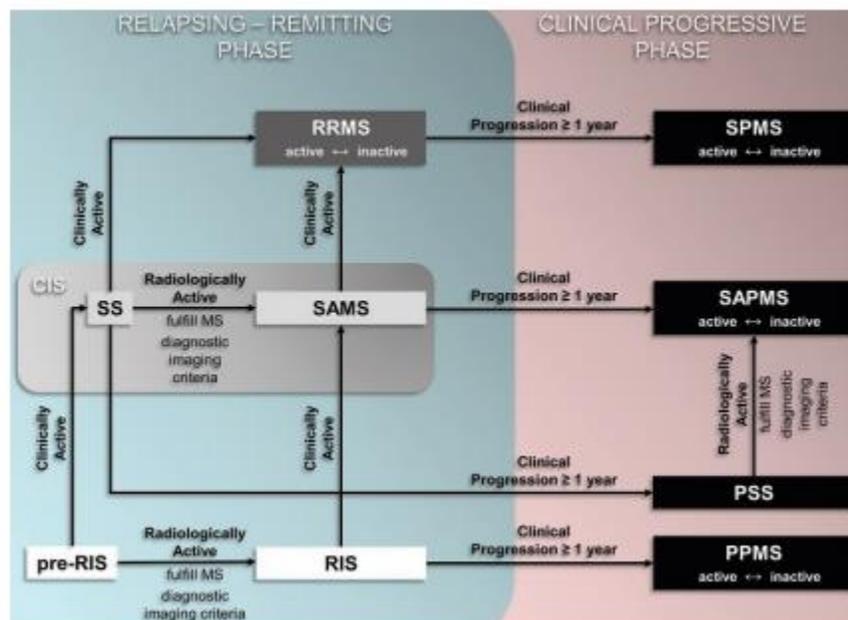
## FASE REMITENTE RECURRENTE

En esta fase se identifica el diagnóstico de EM recurrente remitente que requiere la presencia de múltiples eventos clínicamente distintos que afectan a diferentes partes del SNC separadas en el tiempo (definidas arbitrariamente con al menos 1 mes de diferencia), lo que se conoce como diseminación en tiempo y espacio.

El término de síndrome clínicamente aislado se utiliza después de un primer evento clínico "singular". Cuando un paciente experimenta otra recaída clínica se denomina enfermedad clínicamente activa, evolucionando a una RRMS clínicamente definido.

El síndrome clínicamente aislado puede subdividirse en 2 categorías: Esclerosis Solitaria (paciente cuyos hallazgos de imágenes en el momento del síndrome clínicamente aislado no cumplen con el requisito mínimo de RMN para un diagnóstico de EM [al menos 3 de los 4 criterios de imágenes]) pero las lesiones existentes son inexplicables por otra patología y son típicas de la EM en ubicación, orientación y forma. Cuando un paciente con esclerosis solitaria procede a cumplir con el requisito mínimo de resonancia magnética para un diagnóstico de EM (al menos 3 de los 4 criterios de imagen), se puede utilizar el diagnóstico de EM de ataque único (SAMS).

Cuando un paciente presenta síntomas no típicos de la EM y se obtiene una RMN que cumple con los criterios de diagnóstico por imagen, se da un diagnóstico de síndrome radiológicamente aislado (RIS). Muchas personas asintomáticas presentan lesiones típicas de la EM, pero no cumple con los criterios de diagnóstico por imagen, denominándose síndrome pre-radiológicamente aislado (pre-RIS). (17)



Evolución dentro y entre las fases de la esclerosis múltiple (EM). CIS = síndrome clínicamente aislado; PPMS = esclerosis múltiple progresiva primaria; PSS = esclerosis solitaria progresiva; RIS = síndrome radiológicamente aislado; RRMS = esclerosis múltiple recurrente-remitente; SAMS = esclerosis múltiple de ataque único; SAPMS = esclerosis múltiple progresiva de ataque único; SPMS = esclerosis múltiple progresiva secundaria; SS = esclerosis solitaria.

Los criterios de diagnóstico se han basado en 5 principios para confirmar el diagnóstico de EM: la identificación de un síndrome "típico" de la desmielinización relacionada con la EM, evidencia objetiva de compromiso del SNC, demostración de diseminación en el espacio, demostración de diseminación en el tiempo y "no hay mejor explicación" que no sea EM.

Los síndromes típicos incluyen neuritis óptica, tronco encefálico síndromes como oftalmoplejía internuclear y neuralgia del trigémino, síndromes cerebelosos y mielitis transversa. (18)

La evidencia clínica objetiva de al menos una lesión del SNC correspondiente a la presentación de un ataque típico para la desmielinización relacionada con la EM. Puede incluir un defecto pupilar aferente relativo en un paciente con síntomas visuales sugerente de neuritis óptica, oftalmoplejía internuclear en un paciente con diplopía, o detección de un nivel hemisensorial en un paciente con síntomas sensoriales o motores sugestivos de mielitis. Los autores de las revisiones a los criterios de McDonald también afirman que la evidencia paraclínica o radiográfica de una anomalía del SNC que corresponde a la ubicación anatómica sugerida por los síntomas puede sustituir a la evidencia objetiva clínica para el diagnóstico de EM.

La evidencia de diseminación en el espacio se define como la detección de lesiones en más de una ubicación anatómica distinta dentro del SNC. La afectación del SNC multifocal es característica de la EM.

La diseminación en tiempo requiere la confirmación de nuevas lesiones del SNC a lo largo del tiempo, sugiere un proceso de enfermedad en curso típico de la EM en lugar de una enfermedad monofásica.

La evidencia objetiva de un segundo ataque típico para la EM en una ubicación diferente a la primera cumpliría los criterios de diseminación en el espacio y diseminación en el tiempo.

Se reafirma en la actualidad que la confirmación prospectiva de hallazgos clínicos objetivos para dos ataques diseminados en el espacio y el tiempo típicos es el diagnóstico más seguro para EM, pero también se puede diagnosticar en un paciente con evidencia objetiva de un solo ataque típico, con resultados de las evaluaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) y RMN que sustituyen la evidencia clínica para demostrar la diseminación en el espacio y la diseminación en el tiempo sin disminuir la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico. (19)

Los criterios de RMN para la EM se basan en la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca del SNC, que se consideran típicas para este trastorno en términos de distribución, morfología, evolución y anomalías de señal en secuencias convencionales de RMN (ponderado en T2, FLAIR, y ponderado en T1 antes y después del contraste). La demostración de diseminación en el espacio por RMN mediante la detección de la presencia de lesiones de RMN que suelen ser ovoides y no suelen superar los 0,6 cm de diámetro, hiperintensas T2 en 4 áreas del SNC, incluyendo periventricular, regiones corticales o yuxtacorticales, regiones cerebrales infratentoriales y la médula espinal. La presencia de al menos una lesión T2-RMN hiperintensa en dos de estas regiones demuestra diseminación en el espacio y además de incluir lesiones sintomáticas para completar alguna de las antes mencionadas, a partir del 2017. (20)

La diseminación de RMN en el tiempo puede demostrarse en una sola exploración por RMN por la presencia de lesiones que mejoren y no mejoren el gadolinio o por la aparición de una nueva T2 lesiones hiperintensas o potenciadoras de gadolinio en una RMN de seguimiento en comparación con una exploración basal, independientemente del momento de cualquiera de las exploraciones.

Las bandas oligoclonales (BOC) específicas de LCR son un predictor independiente de un segundo ataque clínico, se recomiendan que la demostración de 2 o más BOC pueda sustituir a la demostración de diseminación clínica o RMN en tiempo.

Como no existe un biomarcador único para la EM, en cada revisión de los criterios de diagnóstico de la EM se ha especificado que debe haber una determinación de "no hay mejor explicación" para la presentación clínica bajo consideración, requiriendo una consideración astuta acerca del diagnóstico diferencial. (21)

Dentro de su terapéutica se identifican más de una docena de medicamentos modificadores de la enfermedad, que tienen el objetivo de reducir la frecuencia de brotes transitorios de la discapacidad neurológica, con el fin de limitar la acumulación de lesiones focales de la sustancia blanca en la RMN.

## DIMETILFUMARATO

El Dimetilfumarato (DMF) es una terapia modificadora de la enfermedad, fue aprobado por la FDA para tratar la EM en 2013. El tratamiento comprende una dosis inicial de 120 mg dos veces al día durante 7 días. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 240 mg dos veces al día.

Inmediatamente después de la administración, el DMF se convierte (por hidrólisis) en su metabolito activo, monometilfumarato (MMF), logrando una absorción aproximada entre 2.5-5 hrs. Los alimentos no tienen ningún efecto significativo sobre su farmacocinética. La capacidad de unión a proteínas plasmáticas del DMF varía del 27% al 40% y se metaboliza ampliamente. Una gran proporción (60%) de DMF se excreta principalmente por exhalación de CO<sub>2</sub> y una pequeña proporción por eliminación renal y fecal (15.5% y 0.9%, respectivamente). (22)

El mecanismo de acción real del DMF es incierto, quizás implicando la activación de la vía del factor nuclear relacionado con el eritroide 2 (Nrf-2). Se han realizado múltiples estudios para determinar dichos mecanismos dentro de los que se destacan:

- Modulación los inmunofenotipos de las células T circulantes, afecta predominantemente a las células T de memoria, provocando su disminución, y provocando un cambio en las poblaciones de células TH, lo que resulta en una respuesta antiinflamatoria. (23, 24)
- Modular la activación microglial de tal manera que revierte el efecto neurotóxico de la microglia activada a neuroprotectora, (reducción de la infiltración, migración de macrófagos) reflejándose su efecto en la disminución de alteraciones pre y post sinápticas. (25)
- Afecta la respuesta inmune celular afectando específicamente subconjuntos de células B maduras proinflamatorias mediante la inducción preferencial de muerte celular apoptótica, así como la regulación negativa de pSTAT5 / 6 y NF-kB (mecanismo de fosforilación) en células B supervivientes, dando como resultado un cambio antiinflamatorio significativo. (26)

## ENSAYOS CLINICOS DEL DIMETILFUMARATO

El primer estudio realizado fase 3, "DEFINE", estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 años en pacientes con RRMS, donde se determinó la eficacia y seguridad del fármaco, con pacientes en un rango de edad de 18 a 55 años, una escala de discapacidad expandida (EDSS) del 0 al 5 y con actividad de la enfermedad con una recaída documentada clínicamente dentro de los 12 meses previos o una exploración por RMN obtenida al menos 6 semanas previas, mostrando al menos una lesión que mejora con gadolinio.

La eficacia fue determinada por la presencia de alguna recaída en 2 años, la tasa anual de recaída (TAR) y la progresión acumulativa de invalidez. La seguridad se demostró con la presencia de eventos adversos.

Obteniéndose resultados de recaída menor en comparación con el grupo placebo (27% con dos DMF 2 veces al día y 26% con DMF 3 veces al día versus 46% con placebo).

La tasa de recaída anualizada a los 2 años fue de 0,17 en el de 2 veces al día y de 0,19 en el grupo de 3 veces al día, en comparación con 0,36 en el grupo placebo, lo que representa una reducción relativa del 53% y 48% con DMF. Para los pacientes con progresión confirmada de discapacidad fue del 16% en 2 veces al día, 18% en 3 veces al día con DMF y 27% con placebo, con reducciones del 38% y 24% respectivamente. Dentro de los eventos adversos se identificaron flushing, y eventos gastrointestinales (diarrea, náuseas, y dolor abdominal superior), así como linfopenia y niveles elevados de aminotransferasa. (27)

El segundo estudio clínico de fase 3, “CONFIRM”, estudio aleatorizado, determinó la eficacia y seguridad del DMF a una dosis de 240mg 2 y 3 veces al día, versus placebo y versus acetato de Glatiramer, en sujetos de 18 a 55 años, con un EDSS de 0 a 5, con al menos una recaída clínicamente documentada en los 12 meses anteriores o al menos una lesión que mejora el gadolinio de 0 a 6 semanas antes. Identificando una TAR menor con DMF 2 veces al día del (0.22) y 3 veces al día del (0.20) y acetato de Glatiramer del (0.29) que con placebo (0.40), con reducciones de 44%, 51% y 29 % respectivamente. Las reducciones de progresión de la discapacidad 2 veces, 3 veces al día y del acetato de Glatiramer versus placebo del 21%, 24% y 7% respectivamente. Con una reducción significativa de lesiones hiperintensas potenciadas en T2, nuevas o incrementadas, así como lesiones T1 hipointensas.

Por parte de “seguridad”, los eventos adversos con una mayor incidencia fueron flushing, y eventos gastrointestinales, así como linfopenia con DMF. (28)

Otro estudio realizado, fase 3, llamado APEX, realizado en población asiática en pacientes con RRMS, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, con 225 personas, con DMF a 240mg dos veces al día o placebo. Se evidenció una reducción de lesiones realizadas con gadolinio en un 63%. Se alcanzó una reducción de la TAR del 31%.

De acuerdo con la seguridad, el flushing, y los eventos gastrointestinales los eventos adversos más comunes. (29)

Se realizó un estudio de vida real, prospectivo, observacional, de 9 centros de EM de Italia. Iniciaron con DMF entre enero de 2015 y enero de 2017. Detectando entre los 735 pacientes, que el DMF redujo la TAR en un 63,2%. A los 12 y 24 meses, 85 y 76% de los pacientes estaban libres de recaídas. Los eventos adversos más frecuentes fueron flushing (37.2%) y gastro-entéricos (31.1%). <sup>(30)</sup>

También se han realizado diversos análisis destacándose un análisis post hoc de datos integrado de DEFINE / CONFIRM, donde de igual manera se evaluó la eficacia y seguridad/tolerabilidad en pacientes negros, hispanos y asiáticos tratados con DMF 240 mg dos veces al día (dosis aprobada) o placebo, con una edad de 18 a 55 años, con un EDSS de 0-5, donde se identificó al DMF con TAR más baja a los 2 años en comparación con el placebo, 0.05; 0,31 y 0.64, entre pacientes negros, hispanos y asiáticos respectivamente. El porcentaje de pacientes negros, hispanos y asiáticos con progresión confirmada de discapacidad de 12 semanas fue menor con DMF (43%, 8% y 20%, respectivamente) en comparación con placebo. <sup>(31)</sup>

## **JUSTIFICACION**

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más prevalente del SNC, siendo la primera causa no traumática de incapacidad en pacientes dentro del grupo etario más productivo de la sociedad, ocasionándoles alteraciones de la marcha, alteración cognitiva, además de fatiga, llevando a una repercusión laboral y una disminución de la calidad de vida, desde su juventud.

Los tratamiento de la esclerosis múltiple se han enfocado de manera prioritaria en lograr intentar lograr detener los mecanismos de lesión al SNC, con la finalidad de detener o al menos disminuir la velocidad de progresión de discapacidad, pero con repercusiones independientes de cada fármaco demostradas con sus propios efectos adversos.

Debido a esto por el antecedente de estudios realizados, con una baja tasa de efectos adversos, con una eficacia significativa, y diversos mecanismos de acción demostrados, el objetivo de este trabajo es describir las tasas de recaída, remisión y efectos adversos con el uso de Dimetilfumarato en población mexicana que padece RRMS, del Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional (CMN) la Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El departamento de neurología clínica del HE del CMN La Raza maneja un gran número de pacientes con diversas patologías neurológicas, a los que se da seguimiento por consulta externa, sin embargo, es muy frecuente la hospitalización en el caso de esclerosis múltiple, para confirmación diagnóstica, por casos que tienen falla al tratamiento de primera y segunda línea, y por recaídas severas.

La experiencia clínica del departamento puede servir como precedente y guía en cuanto al uso de Dimetilfumarato en el fenotipo remitente recurrente de esclerosis múltiple, vigilando respuesta al mismo, y la presencia de efectos adversos, para brindar un panorama acerca de este tratamiento en población mexicana, puesto que no hay reportes previos acerca de ello.

## **PREGUNTA CIENTIFICA**

¿Cuál es la tasa de recaída, remisión y efectos adversos con el uso de Dimetilfumarato en pacientes con esclerosis múltiple variedad remitente recurrente en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza Dr. Antonio Fraga Mouret en el periodo de enero del 2015 a enero del 2020

## **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la tasa de recaída, remisión y efectos adversos con el uso de Dimetilfumarato en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente del HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret en el periodo de enero del 2015 a enero del 2020.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar la progresión de la enfermedad [mediante la tasa anual de recaída (TAR) y EDSS] en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente que reciben tratamiento con Dimetilfumarato del HE del CMN La Raza.
- Conocer el comportamiento de las lesiones y los cambios en RMN de encéfalo (número de lesiones hiperintensas en T2 y número de lesiones que refuerzan con gadolinio en T1) en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente que reciben tratamiento con Dimetilfumarato del HE del CMN La Raza.
- Identificar la presencia de efectos adversos y/o asociados a la administración en los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente que reciben tratamiento con Dimetilfumarato del HE del CMN La Raza.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS ALTERNA:**

El Dimetilfumarato produce una disminución del 70% de lesiones captantes de gadolinio por RMN, y una disminución del 50% en la tasa anual de recaída en esclerosis múltiple remitente recurrente y los efectos adversos relacionados a su administración vía oral son leve.

### **HIPOTESIS NULA.**

El Dimetilfumarato no produce una disminución del 70% de lesiones captantes de gadolinio por RMN, ni una disminución del 50% en la tasa anual de recaída en esclerosis múltiple remitente recurrente y los efectos adversos relacionados a su administración vía oral son leve.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio.**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

### **Ubicación, estado, tiempo y espacio**

Pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente a los que se les haya indicado Dimetilfumarato en el servicio de Neurología clínica en el HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, en el periodo comprendido de enero del 2015 a enero del 2020.

### **Muestreo.**

No probabilístico y por conveniencia. Se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección.

### **Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de EM remitente recurrente que hayan requerido tratamiento con Dimetilfumarato por al menos 3 meses atendidos en el servicio de Neurología clínica en el HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret.
- Pacientes que hayan cumplido con el seguimiento de al menos 12 meses y vigilancia en el periodo descrito. (Pacientes con expediente clínico completo (notas de consulta y seguimiento por RMN)).
- Pacientes mayores de 16 años.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con variedades progresivas en EM.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con EDSS >6.5

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con pérdida de seguimiento
- Pacientes con suspensión del medicamento (muerte, efectos adversos)

### **Tamaño de la muestra**

Muestra de 23 pacientes, (total de pacientes con Dimetilfumarato en el servicio de Neurología, Hospital de Especialidades CMN La Raza), se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

### **Variables del estudio**

Se incluirán variables demográficas (edad, género, edad al diagnóstico y tiempo de evolución), Dimetilfumarato (tiempo de administración, posología diaria y reacciones desde su administración); escala de discapacidad expandida (EDSS) previo y posterior al uso de Dimetilfumarato, comportamiento de lesiones por RMN previo y posterior al uso de Dimetilfumarato, número de recaídas y evidencia de remisión.

## DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	Edad: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Edad: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa Continua	Edad: Años
	Género: Conjunto de seres pertenecientes a un mismo grupo: masculino o femenino	Género: Lo referido en el expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino  Femenino
	Edad al diagnóstico: Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento en que se diagnostica la enfermedad.	Edad al diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa Continua	Edad: Años al diagnóstico
	Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del estudio.	Tiempo de evolución: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento del Estudio	Cuantitativa Continua	Años

INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Meses de administración de DMF	Fármaco inmunomodulador de células T, células B y microglía, activador del factor nuclear relacionado con el eritroide (Nrf-2).	Paciente al que se le haya indicado Dimetilfumarato hasta su análisis en este estudio.	Cuantitativa discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1 a 6</li> <li>2. 6 a 12</li> <li>3. 12 a 18</li> <li>4. 18 a 24</li> <li>5. &gt; 24</li> </ol>
EDSS previo a DMF u otro tratamiento modificador de la enfermedad (TME)	Escala extendida de discapacidad antes del inicio del tratamiento con DMF.	Valor de la escala extendida de discapacidad antes del inicio del tratamiento con DMF	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0</li> <li>2. 1-1.5</li> <li>3. 2-2.5</li> <li>4. 3-3.5</li> <li>5. 4-4.5</li> <li>6. 5-5.5</li> <li>7. 6-6.5</li> </ol>
Número de lesiones activas, previo a DMF u otro TME	Lesiones en resonancia magnética que presenten realce con gadolinio antes de la primera dosis de DMF	Conteo de las lesiones en resonancia magnética que presenten realce con gadolinio antes de la primera dosis de DMF.	Cuantitativa Discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1 a 2</li> <li>2. 3 a 4</li> <li>3. 5 a 6</li> <li>4. 7 a 8</li> <li>5. &gt; 8</li> </ol>
Numero de Recaídas (brotos) al año previo a DMF u otro TME	Recaída: Presencia de evento nuevo neurológico que dura más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección	Conteo del número de brotes en un año previo al uso de DMF.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• 5</li> <li>• 6</li> <li>• 7</li> <li>• 8</li> <li>• 9</li> </ul>
Tasa anual de recaída previo a DMF u otro TME	Recaída: Presencia de evento nuevo neurológico que dura más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección	Tasa Anual de Recaídas $n = \frac{\text{Número de recaídas}}{12}$	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.83</li> <li>• 0.16</li> <li>• 0.25</li> <li>• 0.33</li> <li>• 0.41</li> <li>• 0.5</li> </ul>

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
EDSS posterior a DMF u otro TME	Escala extendida de discapacidad tras haber recibido una o más dosis de DMF	Valor de la escala extendida de discapacidad posterior al tratamiento con DMF	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 0</li> <li>2. 1-1.5</li> <li>3. 2-2.5</li> <li>4. 3-3.5</li> <li>5. 4-4.5</li> <li>6. 5-5.5</li> <li>7. 6-6.5</li> <li>8. 7.7.5</li> <li>9. 8-8.5</li> <li>10. 9-9.5</li> <li>11. 10</li> </ol>
Número de lesiones activas, posterior a DMF u otro TME	Lesiones en resonancia magnética que presenten realce con gadolinio después de una o más dosis de DMF	Conteo de las lesiones en resonancia magnética que presenten realce con gadolinio después de una o más dosis de DMF	Cuantitativa Discreta	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1 a 2</li> <li>2. 3 a 4</li> <li>3. 5 a 6</li> <li>4. 7 a 8</li> <li>5. &gt; 8</li> </ol>
Numero de recaídas (brotes) al año posterior a DMF u otro TME	Recaída: Presencia de evento nuevo neurológico que dura más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección	Conteo del número de brotes en un año posterior al uso de DMF	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• 5</li> <li>• 6</li> <li>• 7</li> <li>• 8</li> <li>• 9</li> </ul>
Tasa anual de recaída posterior a DMF u otro TME	Recaída: Presencia de evento nuevo neurológico que dura más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección	<p>Tasa Anual de Recaídas</p> $= \frac{n}{12} \text{ Número de recaídas}$	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.83</li> <li>• 0.16</li> <li>• 0.25</li> <li>• 0.33</li> <li>• 0.41</li> <li>• 0.5</li> </ul>
Remisión de la enfermedad (NEDA 3)	Paciente libre de recaída clínica, sin progresión de la discapacidad, y sin actividad por RMN posterior al uso de DMF	Ninguna evidencia de actividad de la enfermedad. (NEDA 3)	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Sin remisión.</li> <li>2.- Con remisión</li> </ol>
Reacciones adversas	Cualquier acontecimiento adverso que ocurre en relación con la administración del DMF	Reacciones reportadas durante el tratamiento con DMF	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.-Leve</li> <li>2.-Moderado</li> <li>3.-Severo</li> </ol> <p>(Mencionar el tipo de reacción)</p>

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:**

En el departamento de neurología del HE del CMN La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, del registro de paciente hospitalizados, de los expedientes clínicos y del registro de la base de datos de la clínica de enfermedades desmielinizantes, se identificará y se obtendrá la información de los pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple fenotipo remitente recurrente y que hayan recibido tratamiento con Dimetilfumarato en el periodo comprendido de enero del 2015 a enero del 2020, de los cuales, solo los que cumplan los criterios antes descritos serán candidatos a participar en este estudio.

Se buscará de forma intencionada en el expediente clínico y en los registros de protocolos de fármacos de alto costo, el inicio de la terapia con Dimetilfumarato, el número de meses administrado en cada paciente y los efectos adversos reportados en cada paciente, así como el seguimiento clínico de la evolución de los síntomas de acuerdo al tiempo y el seguimiento radiológico de la modificación o no de las lesiones demostradas por RMN.

Todo esto mediante una hoja de recolección de datos (Anexo) en donde se recabará la información de los pacientes en cuanto a características demográficas, inicio de tratamiento, tasa anual de recaída, así como el número de lesiones activas, aumento o disminución de las mismas por RMN.

### **Análisis estadístico.**

Para el análisis estadístico se utilizarán los programas Microsoft Excel 2018 para captura y el programa SPSS versión 22 para el análisis descriptivo de las variables, de las cuales, las cualitativas se reportarán en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas se expresarán en medias, mediana o desviación estándar, dependiendo de la normalidad de los datos obtenidos, así también el análisis de asociación entre las puntuaciones de EDSS, además de la asociación con la tasa anual de recaída antes y después del inicio de administración del Dimetilfumarato, se realizara mediante prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos humanos:**

a) Asesor de Tesis, Dr. Luis Enrique Molina Carrión, médico adscrito al servicio de Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Asesorará al médico investigador asociado.

b) Investigador asociado. Dr. Gutiérrez Navarrete Aldo Residente de 3º. Año de la especialidad médica Neurología Clínica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Elabora protocolo, revisa expedientes y captura los datos en la hoja de recolección, analizará resultados, realizará discusión y conclusiones.

### **Recursos materiales:**

Se utilizan recursos propios del servicio, este trabajo no requiere financiamiento del hospital.

### **Factibilidad**

En el servicio de Neurología clínica de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, se atienden en promedio hasta la fecha 1700 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple, de los cuales 77.8% presentan fenotipo remitente recurrente, y de ellos a 23 se les ha indicado Dimetilfumarato; por lo que es factible realizar el estudio, puesto que es utilizado como tratamiento de primera línea en estos pacientes.

### **Difusión**

Esta investigación se presentará ante el comité de investigación de salud con el fin de publicación de un artículo médico en revista médica indexada.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se llevará a cabo el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE “Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”.

**Riesgos y beneficios:** Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos título segundo, capítulo I, disposiciones comunes, artículo 17, donde se dictaminó que al realizar estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en nuestro estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

**Beneficio para los pacientes:** Al determinar la tasa de recaída, remisión y efectos adversos con el uso de Dimetilfumarato en paciente con esclerosis múltiple fenotipo remitente recurrente se podrán sentar las bases para el uso de este, como terapia de primera línea y reconocer los posibles efectos adversos esperados.

**Apego a normativas.** El presente estudio se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. El presente estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humano adoptados por la 18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia de junio 1964 y enmendado por la 29<sup>a</sup> Asamblea Mundial Venencia Italia, octubre 1983, 41<sup>a</sup> Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52<sup>a</sup> Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, así como por la normatividad del Instituto Mexicano del seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE “Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”.

**Confidencialidad:** Los pacientes se identificarán en la base de datos con las iniciales del nombre, solo para motivos del desarrollo de este estudio. Los datos recolectados en este estudio, tomados del expediente clínico, serán únicamente analizados por los investigadores a cargo de este proyecto Dr. Luis Enrique Molina Carrión, médico Adscrito al Servicio de Neurología del HE CMN La Raza y Dr. Aldo Gutiérrez Navarrete, residente de Neurología del HE CMN La Raza.

Así también es importante mencionar que al ser este un estudio de tipo retrospectivo, no se requiere firma de consentimiento informado por parte del paciente, ya que las conclusiones que pueden ser encontradas en este estudio no tendrán implicación directa que afecte el tratamiento o el seguimiento de los pacientes incluidos.

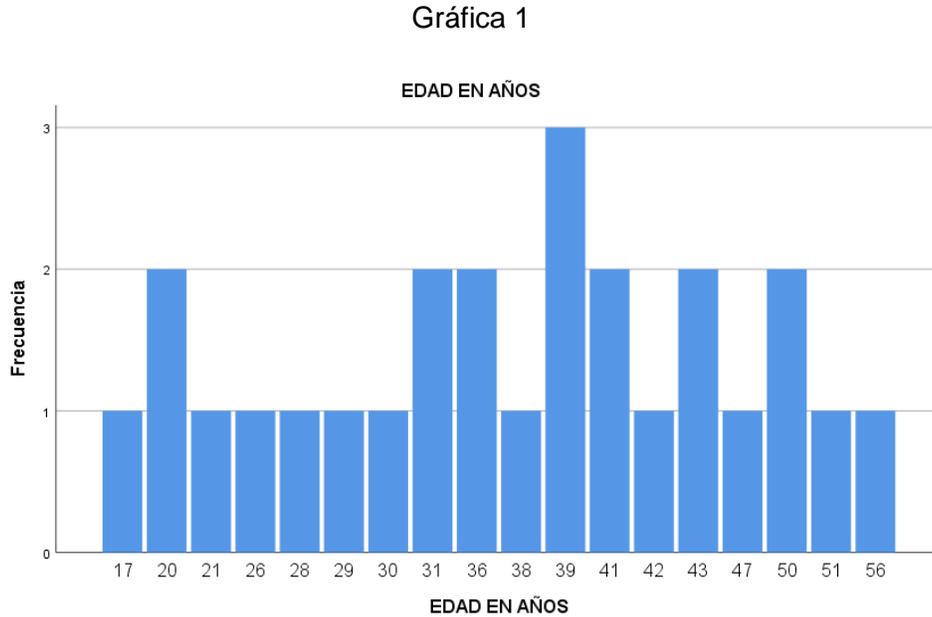
**Conflicto de interés:** Los investigadores que presentan el presente documento declaran que asumen la responsabilidad de la conducción y el análisis de los datos, además declaran que no hay intereses en competencia con respecto a estos datos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Búsqueda de información y realización de protocolo.	Marzo, Abril y Mayo 2020
Presentación del protocolo al comité de ética e investigación del hospital.	Junio 2020
Revisión de expedientes y base de datos para realizar recolección de datos.	Julio y Agosto 2020
Análisis estadístico	Septiembre 2020
Preparación de informe final y presentación final de trabajo por escrito.	Octubre 2020

## RESULTADOS

Se recabaron un total de 26 pacientes con expediente completo con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente asociados al uso de Dimetilfumarato de los cuales el más joven con 17 años y el más longevo 56 años. (Gráfica 1)



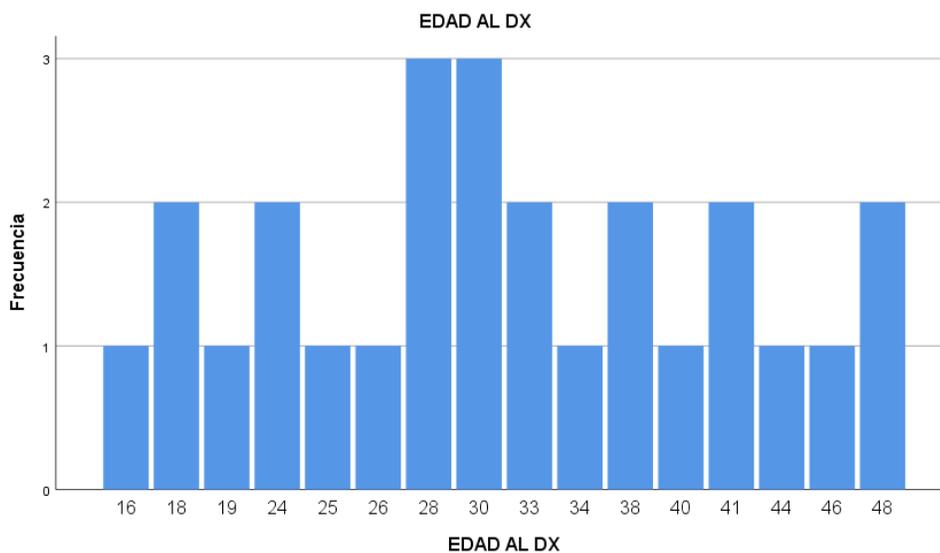
Del total de 26 sujetos correspondientes al estudio, se determinó el 80.8% de los casos corresponde al sexo femenino, mientras el 19.2% de los pacientes son de sexo masculino. (tabla1)

Tabla 1

2.		1. SEXO				6. Porcentaje acumulado
7. Variable	8. Categoría	3. Frecuencia	4. Porcentaje	5. Porcentaje válido	6. Porcentaje acumulado	
7. Variable	8. FEMENINO	9. 21	10. 80.8	11. 80.8	12. 80.8	
	13. MASCULINO	14. 5	15. 19.2	16. 19.2	17. 100.0	
	18. Total	19. 26	20. 100.0	21. 100.0	22.	

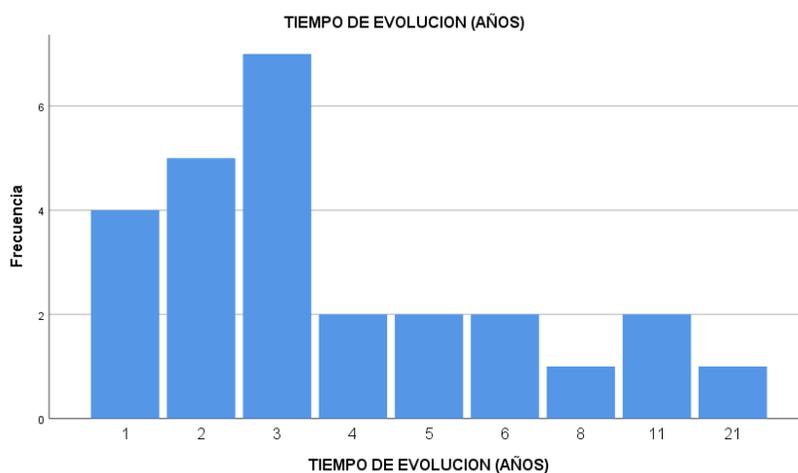
La edad de diagnóstico de la enfermedad en nuestro estudio, se muestra a continuación (gráfica 2), donde se observa al más joven de 16 años y al más longevo de 48 años, siendo una media a los 31 años.

Gráfica 2.



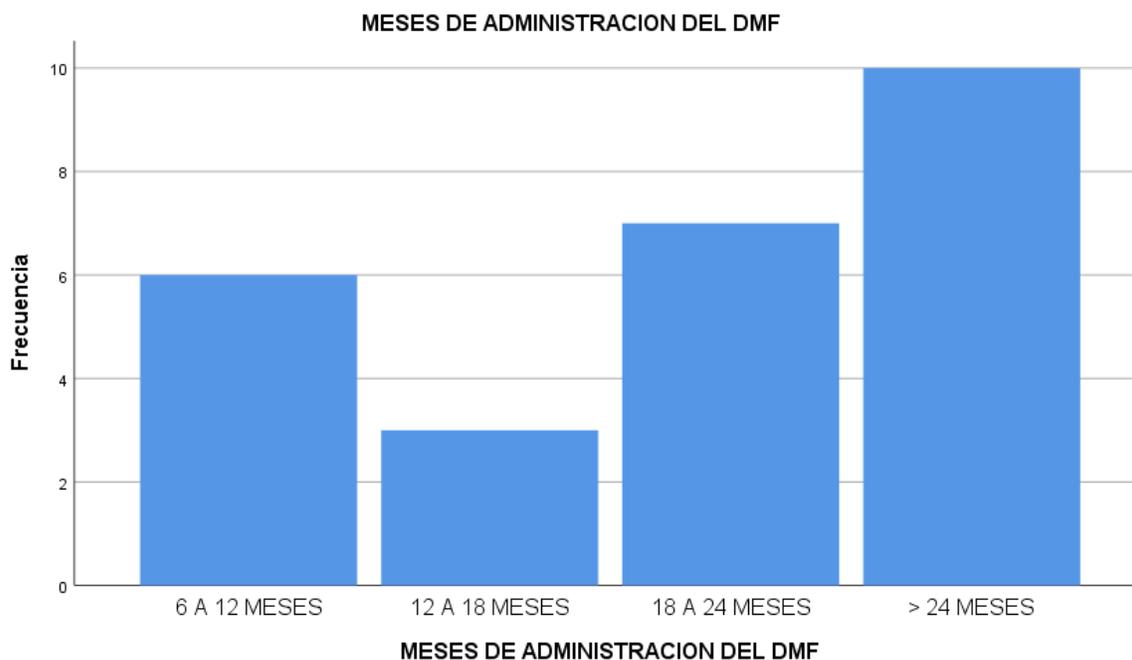
Evidenciándose conforme al tiempo de evolución desde el diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recurrente, siendo el de mayor frecuencia, 3 años de evolución (26.9%), y los de menor tiempo, 8 años y 21 años (3.8%). (Gráfica 3)

Gráfica 3



De los 26 casos dentro del estudio ubicamos en una frecuencia de 6 casos en el rango de 6 - 12 meses (23.2%), en el rango de 12-18 meses, 3 casos (11.5%), en el rango de 18-24 meses a 7 casos (26.9%) y en el rango > 24 meses, ubicamos la mayoría de los casos, siendo 10. (38.4%). (Gráfica 4).

Gráfica 4.



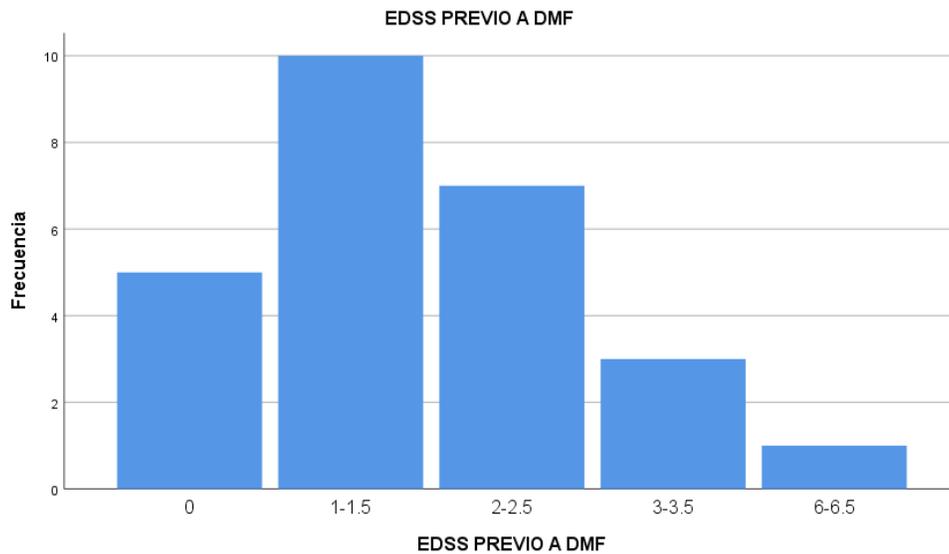
Reportando el manejo previo a Dimetilfumarato se encontraron: Interferon B1a con una frecuencia en 7 pacientes (26.9%), Interferon B1b en 3 pacientes (11.5%), Acetato de Glatiramer en 5 pacientes (19.2%) y en pacientes NAIVE, sin manejo previo, en 11 pacientes (42.3%). (Tabla 2)

Tabla 2.

		TRATAMIENTO ANTERIOR			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ACETATO DE GLATIRAMER	5	19.2	19.2	19.2
	IFN BIA	7	26.9	26.9	46.1
	IFN BIB	3	11.5	11.5	57.6
	NINGUNO	11	42.3	42.3	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

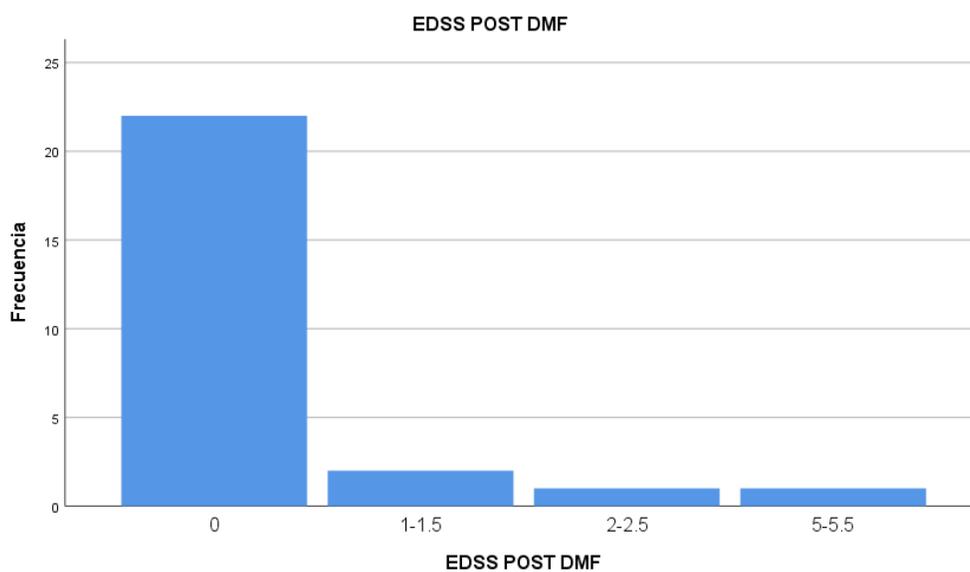
Dentro de nuestro estudio identificamos con una escala de discapacidad, previo al uso de Dimetilfumarato, el rango de EDSS de 1-1.5 con una frecuencia de 10 (38.5%) siendo el de mayor prevalencia; y el menor, en el rango de 6-6.5 con un solo caso (3.8%). (Gráfica 5)

Gráfica 5.



El EDSS posterior a la aplicación de tratamiento con Dimetilfumarato tuvo una media 0.35. Resultaron 22 pacientes con EDSS de 0 (84.6%) como puntaje mínimo y a un paciente dentro del rango de EDSS de 5-5.5 (3.8%) como puntaje máximo. (Gráfica 6.)

Gráfica 6.



De acuerdo con el número de lesiones activas en resonancia magnética previo al Dimetilfumarato reconocimos la mayor prevalencia en una frecuencia de 9 pacientes con 0 lesiones (34.6%) y la menor frecuencia en 4 casos en el rango de 5-6 (15.4%). (Tabla 3.)

Tabla 3.

**NUMERO DE LESIONES ACTIVAS EN RMN PREVIO A DMF**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	9	34.6	34.6	34.6
	1-2	6	23.1	23.1	57.7
	3-4	7	26.9	26.9	84.6
	5-6	4	15.4	15.4	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

El número de lesiones activas en resonancia magnética posterior al uso de Dimetilfumarato fue de 0 lesiones en 22 sujetos (84.6%) en el menor número de lesiones y en el de más lesiones presentadas en el rango de 3-4 lesiones activas en un sujeto. (3.8%) (Tabla 4.)

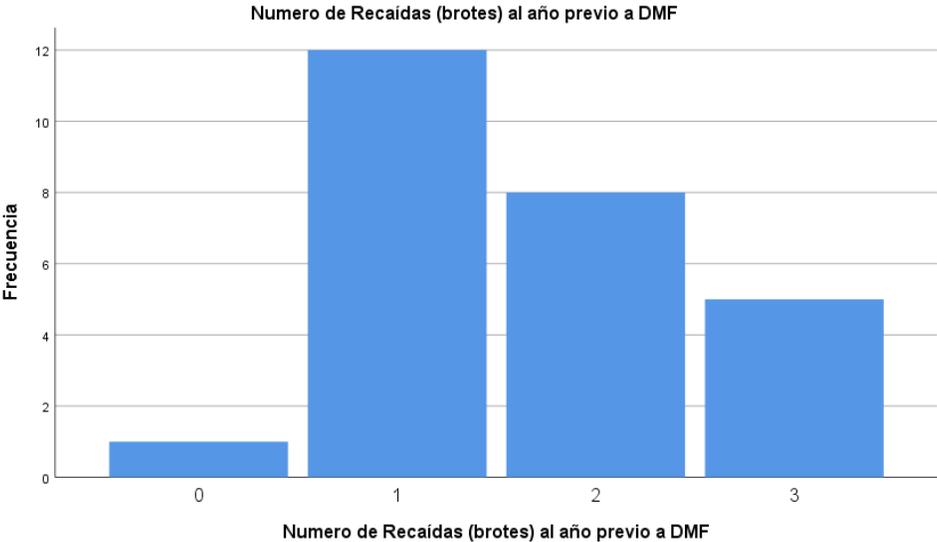
Tabla 4.

**NUMERO DE LESIONES ACTIVAS EN RMN POSTERIOR A DMF**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	22	84.6	84.6	84.6
	1-2	3	11.5	11.5	96.2
	3-4	1	3.8	3.8	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

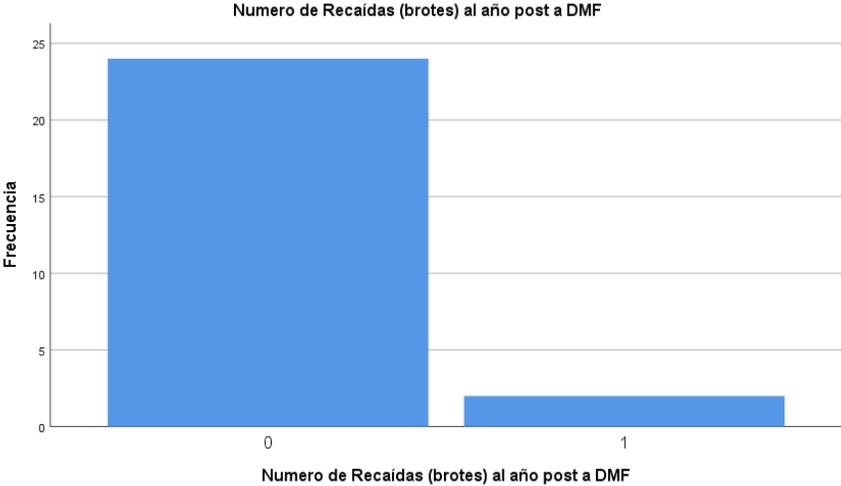
El número de recaídas al año previo al uso de Dimetilfumarato, fue de un brote, en el de mayor prevalencia con una frecuencia de 12 pacientes (46.2%) y en el de menor de 0 brotes (3.8%), con una media de 1.6 brotes. (Gráfica 7).

Gráfica 7.



En cuanto al número de recaídas posterior al uso de Dimetilfumarato se identificó una mayor prevalencia de cero brotes en 24 pacientes (92.3%), y solamente en 2 sujetos la existencia de una recaída durante su uso (7.7%). (Gráfica 8)

Gráfica 8.



Del total de 26 personas estudiadas se determinó que 22 sujetos (84.6%) que alcanzaron la remisión de la enfermedad de acuerdo con NEDA 3, y solo 4 casos (15.4%) sin poder alcanzarla. (Tabla 5)

Tabla 5.

		<b>NEDA</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CON REMISION	22	84.6	84.6	84.6
	SIN REMISION	4	15.4	15.4	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

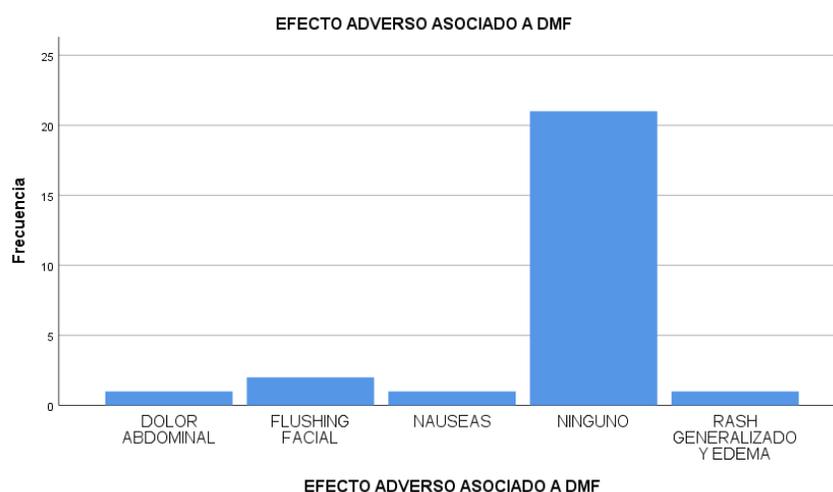
Con los datos obtenidos hubo una respuesta favorable al tratamiento con Dimetilfumarato en la totalidad de los 26 casos (100%) dentro del estudio. (tabla 6.)

Tabla 6.

		<b>RESPUESTA A TRATAMIENTO CON DMF</b>			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FAVORABLE	26	100.0	100.0	100.0

Hablando de seguridad del Dimetilfumarato, identificamos efectos adversos en 5 casos (19.2%) en las siguientes proporciones: dolor abdominal, nauseas, y rash generalizado con edema, en un caso para cada efecto adverso antes mencionado, (3.8% en cada caso), siendo el flushing facial el mas frecuente, con 2 casos (7.6%), pero evidenciando ausencia efecto adverso en 21 casos (80.8%). (gráfica 9)

Gráfica 9.



Catalogando la gravedad de efectos adversos de los 5 casos previos en 4 casos se le catalogó una severidad de leve (15.4%), moderada en un caso (3.8%), sin determinar algún caso como severo. (Tabla 7.)

Tabla 7.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	4	15.4	80.0	80.0
	MODERADO	1	3.8	20.0	100.0
	Total	5	19.2	100.0	
Perdidos	Sistema	21	80.8		
Total		26	100.0		

A continuación, en la Tabla 8, se demuestra el análisis descriptivo de nuestro estudio.

Tabla 8.

**Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
EDAD EN AÑOS	26	17	56	36.31	10.483
TIEMPO DE EVOLUCION (AÑOS)	26	1	21	4.46	4.338
EDAD AL DX	26	16	48	31.85	9.477
MESES DE ADMINISTRACION DEL DMF	26	12	36	22.12	8.155
EDSS PREVIO A DMF	26	.0	6.0	1.596	1.3116
EDSS POST DMF	26	0	5	.35	1.056
NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM PREV A DMF	26	0	6	2.04	2.107
TAR PREVIO A DMF	26	.000	2.000	.72712	.578982
TAR POST A DMF	26	.00	.20	.0138	.04924
NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM POST A DMF	26	0	3	.27	.724
Numero de Recaídas (brotos) al año previo a DMF	26	0	3	1.65	.846
Numero de Recaídas (brotos) al año post a DMF	26	0	1	.08	.272
N válido (por lista)	26				

Existe una diferencia significativa ( $P=0.000$ ) entre la valoración del EDSS previo y posterior al Dimetilfumarato. (Gráfica 10, Tabla 9, 10 y 11).

Gráfica 10.

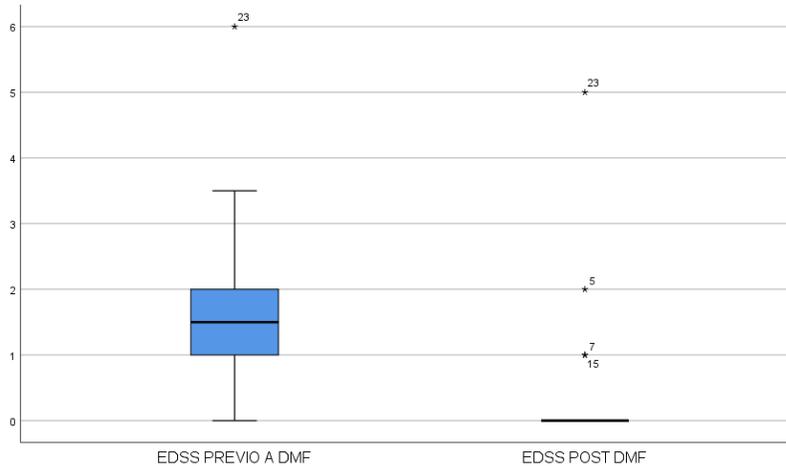


Tabla 9.

**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
EDSS POST DMF - EDSS PREVIO A DMF	Rangos negativos	20 <sup>a</sup>	10.50	210.00
	Rangos positivos	0 <sup>b</sup>	.00	.00
	Empates	6 <sup>c</sup>		
	Total	26		

a. EDSS POST DMF < EDSS PREVIO A DMF

b. EDSS POST DMF > EDSS PREVIO A DMF

c. EDSS POST DMF = EDSS PREVIO A DMF

Tabla 10.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

EDSS POST DMF - EDSS PREVIO A DMF	
Z	-3.968 <sup>b</sup>
Sig. asintótica(bilateral)	.000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 11.

**Descriptivos**

		Estadístico	Desv. Error	
EDSS PREVIO A DMF	Media	1.596	.2572	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.066	
		Límite superior	2.126	
	Media recortada al 5%	1.472		
	Mediana	1.500		
	Varianza	1.720		
	Desv. Desviación	1.3116		
	Mínimo	.0		
	Máximo	6.0		
	Rango	6.0		
	Rango intercuartil	1.0		
	Asimetría	1.473	.456	
	Curtosis	4.001	.887	
	EDSS POST DMF	Media	.35	.207
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	-.08	
		Límite superior	.77	
Media recortada al 5%		.15		
Mediana		.00		
Varianza		1.115		
Desv. Desviación		1.056		
Mínimo		0		
Máximo		5		
Rango		5		
Rango intercuartil		0		
Asimetría		3.861	.456	
Curtosis		16.117	.887	

Existe una diferencia significativa ( $P=0.000$ ) con tendencia a la disminución de lesiones posteriores al uso del Dimetilfumarato. (Gráfica 11, Tabla 12, 13, y 14)

Gráfica 11.

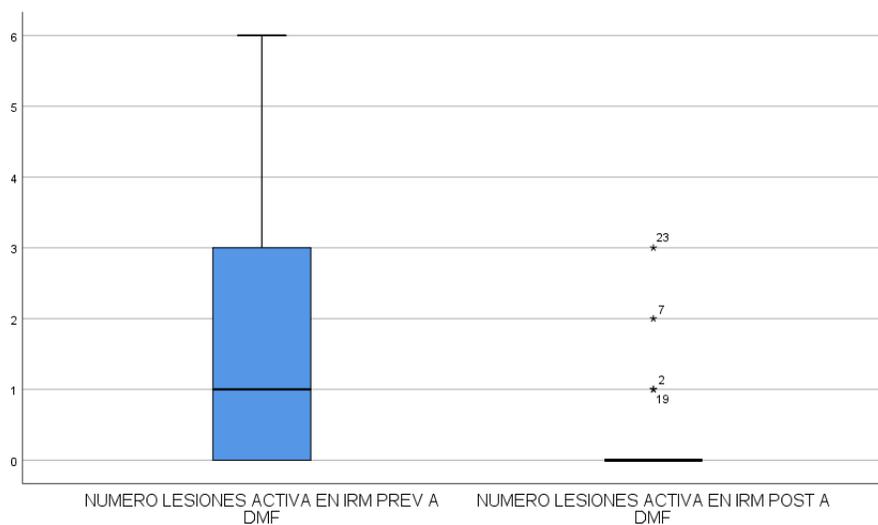


Tabla 12.

**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
NUMERO LESIONES	Rangos negativos	16 <sup>a</sup>	9.38	150.00
ACTIVA EN IRM POST A DMF - NUMERO LESIONES	Rangos positivos	1 <sup>b</sup>	3.00	3.00
ACTIVA EN IRM PREV A DMF	Empates	9 <sup>c</sup>		
	Total	26		

a. NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM POST A DMF < NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM PREV A DMF

b. NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM POST A DMF > NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM PREV A DMF

c. NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM POST A DMF = NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM PREV A DMF

Tabla 13.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM POST A DMF - NUMERO LESIONES ACTIVA EN IRM PREV A DMF
Z	-3.497 <sup>b</sup>
Sig. asintótica(bilateral)	.000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 14.

**Descriptivos**

		Estadístico	Desv. Error	
NUMERO LESIONES	Media	2.04	.413	
ACTIVA EN IRM PREV A DMF	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.19	
		Límite superior	2.89	
	Media recortada al 5%		1.93	
	Mediana		1.00	
	Varianza		4.438	
	Desv. Desviación		2.107	
	Mínimo		0	
	Máximo		6	
	Rango		6	
	Rango intercuartil		3	
	Asimetría		.696	.456
	Curtosis		-.786	.887

NUMERO LESIONES	Media		.27	.142
ACTIVA EN IRM POST A DMF	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-.02	
		Límite superior	.56	
	Media recortada al 5%		.15	
	Mediana		.00	
	Varianza		.525	
	Desv. Desviación		.724	
	Mínimo		0	
	Máximo		3	
	Rango		3	
	Rango intercuartil		0	
	Asimetría		2.954	.456
	Curtosis		8.667	.887

Se reveló una diferencia significativa ( $P=0.000$ ), al presentar una disminución del número de recaídas (brotes) al año, posterior al uso de Dimetilfumato. (Gráfica 12, Tabla 15, 16 y 17).

Gráfica 12.

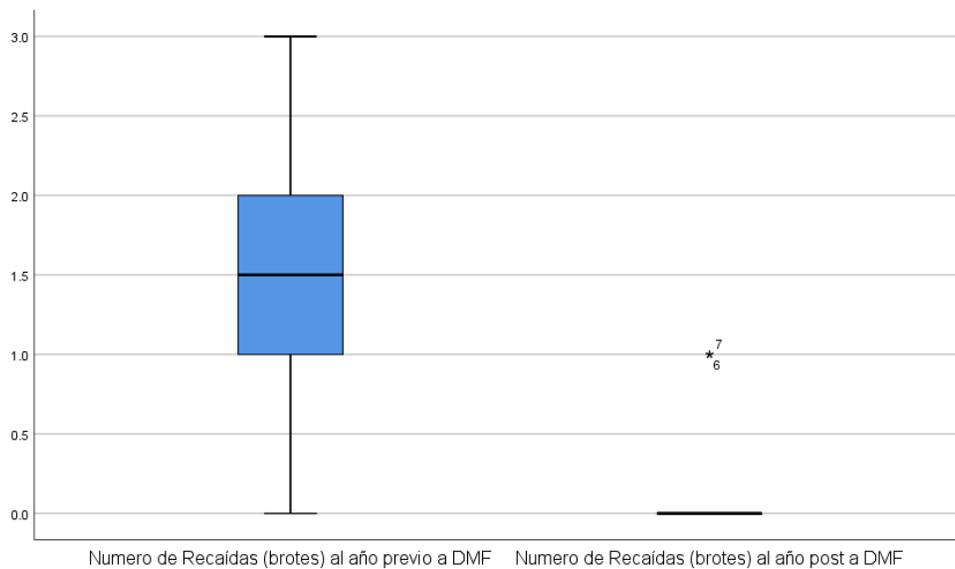


Tabla 15.

**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Numero de Recaídas	Rangos negativos	24 <sup>a</sup>	12.50	300.00
(brotes) al año post a DMF -	Rangos positivos	0 <sup>b</sup>	.00	.00
Numero de Recaídas	Empates	2 <sup>c</sup>		
(brotes) al año previo a DMF	Total	26		

a. Numero de Recaídas (brotes) al año post a DMF < Numero de Recaídas (brotes) al año previo a DMF

b. Numero de Recaídas (brotes) al año post a DMF > Numero de Recaídas (brotes) al año previo a DMF

c. Numero de Recaídas (brotes) al año post a DMF = Numero de Recaídas (brotes) al año previo a DMF

Tabla 16.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	Numero de Recaídas (brotes) al año post a DMF - Numero de Recaídas (brotes) al año previo a DMF
Z	-4.364 <sup>b</sup>
Sig. asintótica(bilateral)	.000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 17.

**Descriptivos**

		Estadístico	Desv. Error	
Numero de Recaídas (brotes) al año previo a DMF	Media	1.65	.166	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	1.31	
		Límite superior	2.00	
	Media recortada al 5%	1.66		
	Mediana	1.50		
	Varianza	.715		
	Desv. Desviación	.846		
	Mínimo	0		
	Máximo	3		
	Rango	3		
	Rango intercuartil	1		
	Asimetría	.333	.456	
	Curtosis	-.792	.887	
	Numero de Recaídas (brotes) al año post a DMF	Media	.08	.053
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	-.03	
		Límite superior	.19	
Media recortada al 5%		.03		
Mediana		.00		
Varianza		.074		
Desv. Desviación		.272		
Mínimo		0		
Máximo		1		
Rango		1		
Rango intercuartil		0		
Asimetría		3.373	.456	
Curtosis		10.156	.887	

Se precisó una diferencia significativa ( $P=0.000$ ) por una reducción en la Tasa anual de recaídas posterior al uso de Dimetilfumarato. (Gráfica 13, Tabla 18, 19 y 20).

Gráfica 13.

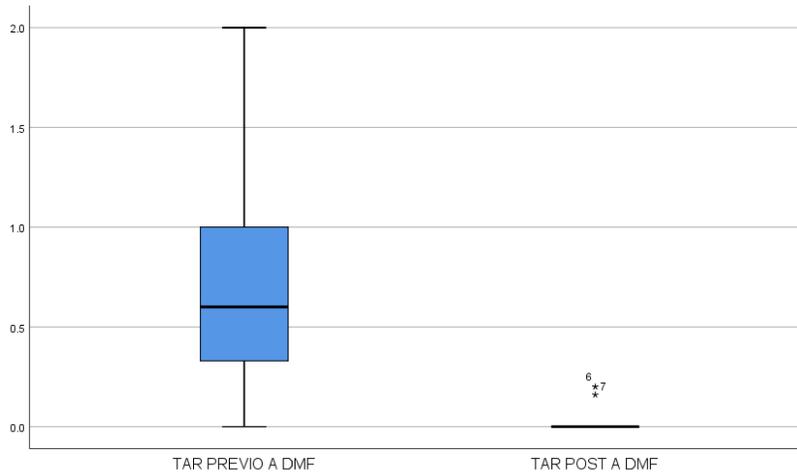


Tabla 18.

**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
TAR POST A DMF - TAR PREVIO A DMF	Rangos negativos	25 <sup>a</sup>	13.00	325.00
	Rangos positivos	0 <sup>b</sup>	.00	.00
	Empates	1 <sup>c</sup>		
	Total	26		

- a. TAR POST A DMF < TAR PREVIO A DMF
- b. TAR POST A DMF > TAR PREVIO A DMF
- c. TAR POST A DMF = TAR PREVIO A DMF

Tabla 19.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

TAR POST A DMF - TAR PREVIO A DMF	
Z	-4.377 <sup>b</sup>
Sig. asintótica(bilateral)	.000

- a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon
- b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 20.

**Descriptivos**

		Estadístico	Desv. Error	
TAR PREVIO A DMF	Media	.72712	.113548	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	.49326	
		Límite superior	.96097	
	Media recortada al 5%	.69519		
	Mediana	.60000		
	Varianza	.335		
	Desv. Desviación	.578982		
	Mínimo	.000		
	Máximo	2.000		
	Rango	2.000		
	Rango intercuartil	.685		
	Asimetría	1.194	.456	
	Curtosis	.696	.887	
	TAR POST A DMF	Media	.0138	.00966
95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior	-.0060	
		Límite superior	.0337	
Media recortada al 5%		.0048		
Mediana		.0000		
Varianza		.002		
Desv. Desviación		.04924		
Mínimo		.00		
Máximo		.20		
Rango		.20		
Rango intercuartil		.00		
Asimetría		3.451	.456	
Curtosis		10.950	.887	

## DISCUSIÓN.

De acuerdo con los datos obtenidos al enfocarse en las características demográficas estudiadas, para nuestra población se identificó una mayor prevalencia en el género femenino, con un total de 21 pacientes representando el 80.8% de los casos, en comparación con 5 sujetos (19.2%) en el sexo masculino; la edad más baja fue de 17 años y el más longevo de 56 años, con una media 36. Identificamos como edad de diagnóstico una media de 31 años, ubicando un amplio rango desde los 16 años en nuestro paciente analizado más joven y el más viejo de 48 años al diagnóstico <sup>(2,3)</sup>. Muy de la mano con la edad de diagnóstico de EM, se identificó que en promedio el tiempo de evolución de la enfermedad hasta ser captados por nuestro servicio, en nuestra población de estudio, era de 3 años, representando el 26.9%.

Discutiendo acerca del medicamento en estudio, Dimetilfumarato, se evidenció su tiempo de administración, correspondiendo al menor tiempo de administración de 12 meses en 6 casos (23.2%), y en el de mayor duración en 10 sujetos (38.4%) en el rango de más de 24 meses, el cual representó en nuestra población de estudio el grupo de mayor prevalencia.

En relación con la terapéutica previa al uso de Dimetilfumarato, se encontraron 10 pacientes que recibieron interferón (38.4%), mientras que 5 fueron medicados con acetato de glatiramer (19.2%), y 11 sin fármaco previo, "NAIVE", (42.3%). Se evidenció el uso de terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea, sin resultados favorables y en ciertos casos sin medicación empleada por lo que se decidió el inicio con Dimetilfumarato como una alternativa curativa, la cual se encuentra dentro del cuadro básico del IMSS. <sup>(22)</sup>

Dentro de nuestra investigación analizamos la Escala de Discapacidad (EDSS) como parte de la eficacia de Dimetilfumarato. El EDSS previo a la aplicación del medicamento, obtuvo una media de 1.5; analizando diferentes categorías de discapacidad, resultó el rango de 1-1.5 el de mayor prevalencia con un total de 10 pacientes (38.5%), y el nivel de 6-6.5 el de menor, con un solo individuo (3.8%). El EDSS posterior a la administración del fármaco tuvo una media de 0.35, se observó a 22 sujetos (84.6%) con escala de 0 como puntaje mínimo y en 1 caso (3.8%) un EDSS en la categoría de 5-5.5, como puntuación máxima, esto llevo a dictaminar una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.000$ ) entre el antes y el después del uso de Dimetilfumarato en la escala de discapacidad aplicada. Lo cual demuestra el resultado positivo de la terapéutica con dicho fármaco en nuestra población; hasta ahora sin estudios que comprueben efectividad de su uso en población Mexicana, y con mayor potencia para reducir discapacidad, comparada con literatura mundial en pacientes de raza caucásica. (27,28)

Otra factor evaluado para analizar la eficacia del Dimetilfumarato, fueron las lesiones captantes con gadolinio, que identifican actividad de la enfermedad. Dentro de las lesiones encontradas antes de la aplicación del fármaco identificamos una media de 2.04, con un máximo de 6 y un mínimo de 0. Posterior al uso del Dimetilfumarato determinamos una media de .27, con una cúspide de 3 y un ínfimo de cero. Logrando obtener una diferencia estadística significativa ( $p=0.000$ ) posterior a su uso.

Mencionando porcentajes, encontramos una reducción del 91% de cicatrices captantes de gadolinio después de la administración del medicamento, el cual nos demuestra una adecuada eficacia al tratamiento, que corresponde a lo publicado en la literatura mundial, en la población anglosajona. (26,27)

El último parámetro para decretar eficacia del fármaco, fue precisar el número de recaídas. Encontramos un número de recaídas previas al DMF con un porcentaje del 3.8% de la población estudiada con la menor cantidad de brotes, el cual fue de cero eventos y para el mayor número en el rango de 3-4, siendo el 19.2%; obteniendo una media de 1.65. Posterior al uso de DMF se logró una media de .08, un 92.3% de nuestra población sin evidenciar alguna recaída y solo el 7.7% en el rango de 1-2, determinando una diferencia estadística significativa ( $p=0.000$ ) posterior a su aplicación. (27,28)

Con los resultados obtenidos realizamos la evaluación de la tasa anual de recaídas (TAR), decretada por los brotes registrados durante 12 meses previos y posteriores al Dimetilfumarato, precisando una TAR media del .72 previa al fármaco, con una TAR media posterior a su administración del 0.013. Dichos resultados fueron sumamente inferiores confrontados con los expuestos en población de raza negra, hispana o asiática, manifestando una eficacia mayor en la población mexicana. (31)

Catalogamos a nuestros pacientes, para argumentar si lograron obtener la remisión de la enfermedad en NEDA 3, (paciente libre de recaída clínica, sin progresión de la discapacidad, y sin actividad por resonancia magnética), demostrando en 22 sujetos (84.6%) de la población estudiada, la remisión de la Enfermedad en NEDA 3 y solo en 4 casos (15.4%), sin alcanzarla pese al tratamiento. (27,28)

Otro parámetro para evaluar al Dimetilfumarato, fue seguridad, el cual se analizó basado en los efectos adversos demostrados durante y posterior a su administración. Los efectos adversos se presentaron en 19.2% de nuestra serie y un 80.2% libres de ellos. Con relación a los efectos secundarios del medicamento, los clasificamos en leves; dolor abdominal y náuseas con un caso cada uno (3.8% por evento) y flushing facial en 2 sujetos. (7.7%); moderados, se ubicó al rash generalizado/edema en una persona (3.8%). En ningún caso fue necesario suspender su ministración. Con esto logramos identificar una buena seguridad del fármaco en nuestra población de estudio. (29,30)

## **CONCLUSIONES.**

El uso de Dimetilfumarato como terapia modificadora de la enfermedad, en Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente, a la dosis de 240 mg vía oral cada 12 horas con un lapso mínimo de 12 meses de administración, demostró una eficacia significativa, al disminuir la cantidad de lesiones captantes con gadolinio, lograr una reducción en la escala de discapacidad (EDSS) y en la tasa anual de recaídas. Con lo antes mencionando llevando a los pacientes a la remisión de la enfermedad en NEDA 3; además, el Dimetilfumarato mostró ser un medicamento seguro, con presencia de efectos adversos leves a moderados, que no ameritaron su discontinuación.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Reich D, Lucchinetti C, Calabresi P, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan; 11378(2):169–180.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, et al. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan; 172(1):3-13.
3. Alonso A, Hernán M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008 Jul; 71(2):129-35.
4. Godin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis, *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:231-66.
5. Sreeram V Ramagopalan, Narelle J Maugeri, Lahiru Handunnetthi, et al. Expression of the multiple sclerosis associated MHC class II Allele HLA-DRB1 1501 is regulated by vitamin D, *PLoS Genet*. 2009 Feb; 5(2).
6. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2015; 47(10):1107–1113.
7. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun* 2012; 13(1):14–20.
8. Langer-Gould A, Lucas R, Xiang AH, et al. MS sunshine study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in blacks and Hispanics. *Nutrients* 2018 Feb; 10(3):268.
9. Nourbakhsh B, Mowry E. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun; 25(3):596-610.
10. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 May; 87(5):454–460.
11. Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016 Jun; 6:28484.
12. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015 Feb; 14(2):183–193.

13. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2013 Jul; 12(7):669–676.
14. Absintam, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology* 2015 Jul; 85(1):18–28.
15. Lublin, F. D. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol*. 2014; 72 Suppl 1:1–5.
16. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015 Feb; 72(2):152–158.
17. Kantarci, O. H. Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019; 25(3):636–654
18. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr; 389(10076):1336–1346.
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2):162–173.
20. Arrambide G, Tintore M, Auger C, et al. Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: a reappraisal. *Neurology* 2017 Dec; 89(23):2351–2356.
21. Solomon, A. J. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019 Jun; 25(3): 611–635.
22. Guarnera, C., Bramanti, P., & Mazzon, E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jul; 11:2193-2207.
23. Longbrake, E. E., M. J. Ramsbottom, C. Cantoni, et al. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cells in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2016 Jul; 22(8):1061-1070.

24. Gross, C. Schulte-Mecklenbeck A. Klinsing, S. et al. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015 Dec; 3(1):e183.
25. Parodi, B. Rossi S. Morando S. et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol.* 2015 Aug; 130(2):279–295.
26. Li, R. Rezk, A. Ghadiri, M. et al. Dimethyl Fumarate Treatment Mediates an Anti-Inflammatory Shift in B Cell Subsets of Patients with Multiple Sclerosis. *J Immunol.* 2017 Jan; 198(2):691-698.
27. Gold, R. Kappos, L. Arnold, D. L. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep; 367(12):1098–1107.
28. Fox, R. J. Miller, D. H. Phillips, J. T. et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep; 367(12):1087–1097.
29. Saida, T. Yamamura, T. Kondo, T. et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol.* 2019 Jan; 19(1):5.
30. Mallucci, G. Annovazzi, P. Mianze, S. et al. Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018 Aug; 265(8):1850–1859.
31. Fox, R. J., Gold, R., Phillips, J. T. et al. Efficacy and Tolerability of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Black, Hispanic, and Asian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post Hoc Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *Neurol Ther.* 2017 Dec; 6(2):175–187.

# ANEXOS

## Anexo 1

### “TASA DE RECAÍDA, REMISIÓN Y EFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE DIMETILFUMARATO EN FENOTIPO REMITENTE RECURRENTE DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN PACIENTES MEXICANOS”.

#### Hoja de recolección de datos

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

NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: a) Masculino      b) Femenino

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tiempo diagnóstico (años): \_\_\_\_\_

#### TERAPEÚTICA:

TME PREVIO

FÁRMACO	TIEMPO UTILIZADO	DOSIS

#### TRATAMIENTO CON DIMETILFUMARATO U OTRO TME

Fecha de inicio	
Numero de meses y posología de administración:	
EDSS previo al uso de Dimetilfumarato.	
EDSS posterior al uso de Dimetilfumarato.	
Tasa anual de recaída pre Dimetilfumarato.	
Tasa anual de recaída post Dimetilfumarato.	
RM Número de lesiones pre Dimetilfumarato.	
RM Número de lesiones post Dimetilfumarato.	
RM Número de lesiones activas pre Dimetilfumarato.	
RM Número de lesiones activas post Dimetilfumarato.	
Cumple criterios de remisión (NEDA 3)	SI      NO
Efectos adversos asociados al uso de Dimetilfumarato.	
Reacciones de infusión reportadas con el uso de Dimetilfumarato.	

## Anexo 2

# Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

---

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

### Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

### Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+. añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

### Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

### Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.

- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. Neurology 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
  - 1. función normal.
  - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
  - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
  - 4. incontinencia < semanal.
  - 5. incontinencia > semanal.
  - 6. incontinencia diaria.
  - 7. catéter vesical.
- Intestino
  - 1. función normal.
  - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
  - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
  - 4. incontinencia < semanal.
  - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
  - 6. ningún control intestinal.
  - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

## Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

## **Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).
- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarles en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual

es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sólomente.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.
- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
- 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
- 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
- 10= muerte por esclerosis múltiple.