



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

**“USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS
MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL
CMN “20 DE NOVIEMBRE”.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ERIKA LILIANA JUÁREZ MARTÍNEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR**

**No. REGISTRO DE PROTOCOLO
355-2012**

MÉXICO, D.F.



Dra. Aura Erazo Valle
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dra Lilia Nuñez Orozco
Profesora titular. Jefe de Servicio de Neurología del CMN “20 de Noviembre”

Dra. Sandra Quiñones Aguilar
Asesor de tesis. Médico adscrito del Servicio de neurología del CMN “20 de Noviembre”

Dra. Erika Liliana Juárez Martínez
Autor de Tesis



Dirección Médica
Subdirección de Regulación
y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
TESIS DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
"USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE
RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE"
Dra. Erika Liliana Juárez Martínez



NÚMERO DE REGISTRO

355-2012

Agradecimientos

*A mis padres, Ana Lilia y Abel,
por su amor, apoyo incondicional y comprensión*

*A mis hermanos, Anabel y Ricardo,
por compartir todos los momentos alegres y apoyarme en
tiempos difíciles.*

*A mi tía, Bertha,
por despertarse temprano conmigo tantas mañanas.*

*Al amor de mi vida, Chase,
por estar a mi lado en todo momento.*

A mis profesores:

*Dra. Lilia Núñez Orozco por haberme dado esta enorme
oportunidad y ser mi maestra. Dra. Sandra Quiñones por su
disposición y apoyo. Dr. Noel Plascencia, Dr. Sergio Sauri y a
todo el Servicio de Neurología por su enseñanza...*

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Inmunología en la Esclerosis Múltiple	1
1.2 Abordaje terapéutico basado en la inmunopatofisiología	2
1.3 Natalizumab como tratamiento modulador de la enfermedad	2
1.4 Estudios realizados para aprobación de natalizumab como terapia para la Esclerosis Múltiple	3
1.5 Eficacia demostrada del tratamiento con Natalizumab	4
1.6 Resultados en cuanto a la calidad de vida	4
1.7 Indicaciones de Natalizumab	4
1.8 Dosificación de Natalizumab.	5
1.9 Consideraciones para la selección de pacientes y guías pretratamiento	5
1.10 Esclerosis Múltiple en México	5
1.11 Natalizumab en México	6
2.- JUSTIFICACIÓN	7
3.- HIPÓTESIS	7
4.- OBJETIVO GENERAL	7
5.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
6.- DISEÑO DEL ESTUDIO	8
6.1 Tipo de estudio	8
6.2 Criterios de Inclusión	8
6.3 Criterios de exclusión	8
6.4 Criterios de eliminación	8
6.5 Definición de variables y unidades de medidas	9
7.- MATERIAL Y MÉTODO	10
8.- RESULTADOS	11
9.- ANÁLISIS DE RESULTADOS	16
10.- DISCUSIÓN	17
11.- CONCLUSIONES	18
12.- ANEXOS	19
12.1 Anexo 1.- Criterios de Mc Donald para Esclerosis Múltiple	19
12.2 Anexo 2.- Tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados	20
12.3 Anexo 3.- Indicaciones y Criterios aprobados por la FDA para tratamiento con Natalizumab.	21
12.4 Anexo 4.- Escalas de Medición en Esclerosis Múltiple	
12.4.1 FSS (Functional System Scale) Escala de sistemas funcionales	
EDSS (Expanded Disability Status Scale; Kurtzke) Escala de Estado de discapacidad expandida.	22
12.4.1 a Evaluación de sistemas Funcionales y EDSS	23
13.- BIBLIOGRAFÍA	27
14.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	29

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria degenerativa del sistema nervioso central que condiciona en el paciente una discapacidad progresiva tanto física como cognitiva. La autoinmunidad es un elemento que contribuye a la patogénesis² por lo que se han desarrollado tratamientos modificadores de la enfermedad basados en la modulación del sistema inmune (de primera línea). Sin embargo, hay pacientes en los que la progresión de la enfermedad persiste, sobre todo en la forma más agresiva de la enfermedad, condicionando una discapacidad mayor en mucho menor tiempo. Debido a esto se desarrolló un nuevo fármaco, natalizumab, que actúa de forma más rápida y agresiva contra la enfermedad ya que inhibe selectivamente a las moléculas de adhesión ($\alpha_4\beta_1$ integrina) inhibiendo así la migración leucocitaria al parénquima cerebral, atenuando la inflamación y previniendo la formación de lesiones que condicionan el desarrollo de la enfermedad.^{1, 2,3,5,8.}

El natalizumab es un tratamiento aprobado por la Secretaría de Salud en México e incluido a las guías y recomendaciones de tratamiento para Esclerosis Múltiple en 2010²⁷. Incluido al cuadro básico en nuestro Hospital "CMN 20 de Noviembre" en Mayo 2011 para utilizarse como modificador de la enfermedad cuando hay falla terapéutica al tratamiento de primera línea o enfermedad agresiva.

En nuestro hospital tenemos pacientes con esclerosis múltiple que a pesar de tener terapia moduladora de la enfermedad de primera línea siguen recayendo presentando mayor progresión en su discapacidad, estando indicado iniciar natalizumab como terapia modificadora de acuerdo a los lineamientos de la FDA y la Secretaría de Salud.

El tratamiento con natalizumab es una terapia relativamente nueva en el país y específicamente en nuestro CMN por lo que no hemos encontrado reportes de la experiencia con el medicamento en nuestra población, basándonos únicamente en la reportada en estudios extranjeros (europeos y norteamericanos) donde mencionan una disminución importante de las recaídas así como de la progresión de la enfermedad.

1.1 INMUNOLOGÍA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La autoinmunidad es uno de los elementos que contribuyen a la patogénesis de la esclerosis múltiple donde existe una respuesta anómala de linfocitos B, y una disregulación de células TH contra las proteínas de mielina que son reconocidas como antígenos.¹ La presencia anormal excesiva de inmunoglobulinas en el LCR (líquido cefalorraquídeo), las bandas oligoclonales (bandas de inmunoglobulina) en el LCR (no así en sangre), los manguitos perivasculares en el SNC y la infiltración parenquimatosa mononuclear del sistema inmune, la presencia de linfocitos (T-CD4, T-CD8 y células B) inmunoglobulinas, complemento, fagocitos ligados a inmunoglobulinas en las lesiones activas junto con células inflamatorias microgliales o con macrófagos y finalmente la asociación de esclerosis múltiple con el haplotipo DR2 proveen evidencia de la inmunopatogénesis como característica esencial de la esclerosis múltiple.²

1.2 ABORDAJE TERAPÉUTICO BASADO EN LA INMUNOPATOFISIOLOGÍA

Dentro de las terapias aprobadas se encuentra el acetato de glatiramer, que promueve la diferenciación de linfocitos Th2 y CD4+CD25+FOXP3 T reg. El interferón beta: disminuye la expresión de moléculas coestimuladoras, suprime la respuesta de Th1, reduce la presentación de antígenos e inhibe la adhesión y la migración de células inmunes activadas a través del endotelio. La mitoxantrona ocasiona el rompimiento de uniones del DNA e interfiere con la topoisomerasa II con lo que la replicación no se puede llevar a cabo.² Como se ha descrito, la respuesta anómala de linfocitos B, y disregulación de células Th1 hace que se produzcan citosinas, aumentando la expresión de adhesinas y ligandos en el endotelio vascular, permitiendo a los linfocitos T entrar al SNC.¹ La integrina $\alpha_4\beta_1$ (adhesina) media la migración de linfocitos T y monocitos mediante su interacción con la células de adhesión molecular vascular 1 (VCAM-1) en el sistema nervioso. Se ha propuesto que los anticuerpos anti integrina $\alpha_4\beta_1$ pueden tener un mecanismo terapéutico.¹ El natalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha_4\beta_1$ que bloquea su interacción con VCAM-1 inhibiendo la extravasación de elementos inmunológicos al SNC.^{1,18} En la actualidad hay 6 tratamientos modificadores de la enfermedad que han mostrado un efecto benéfico reduciendo el número de exacerbaciones en ensayos doble ciego placebo-controlados. De estos fármacos el interferón beta-1a y natalizumab han demostrado ser efectivos para reducir recaídas, disminuir la actividad detectada por resonancia magnética (RM) así como el riesgo de discapacidad sostenida después de 2 años de tratamiento.³

1.3 NATALIZUMAB COMO TRATAMIENTO MODULADOR DE LA ENFERMEDAD

Representa el primer modificador de la enfermedad de segunda generación para la esclerosis múltiple conocido como inhibidor selectivo de moléculas de adhesión, previniendo una serie de eventos inflamatorios específicos que condicionan el desarrollo de la esclerosis múltiple. La $\alpha_4\beta_1$ integrina (también conocida como antígeno muy tardío 4 (VLA-4))⁷ es una molécula de adhesión que se encuentra en la superficie de todos los leucocitos excepto los neutrófilos, la cual interactúa con las células de adhesión VCAM-1 las cuales son expresadas por las células endoteliales en el lumen de los vasos sanguíneos, y con ello median la adhesión y migración de linfocitos en áreas de inflamación.^{1-3,5} El natalizumab, como anticuerpo recombinante humanizado, inhibidor de moléculas de adhesión, se une a la α_4 integrina en su subunidad β_1 y β_7 impidiendo la unión con el VCAM-1 y por tanto inhibe la migración leucocitaria al parénquima cerebral atenuando la inflamación y previniendo la formación de lesiones.^{1-3,5,18} En la actualidad hay 6 tratamientos modificadores de la enfermedad que han mostrado un efecto benéfico reduciendo el número de exacerbaciones en ensayos doble ciego placebo-controlados. De estos fármacos el interferón beta-1a y natalizumab han demostrado ser efectivos para reducir recaídas, disminuir la actividad detectada por resonancia magnética (RM) así disminuir el riesgo de discapacidad sostenida después de 2 años de tratamiento.³



1.4 ESTUDIOS REALIZADOS PARA APROBACIÓN DE NATALIZUMAB COMO TERAPIA PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Su efectividad ha sido comprobada por varios estudios realizados a lo largo de los últimos 10 años en Reino Unido, Europa y Norteamérica, con los cuales se aprobó la utilización de este fármaco de segunda línea ante la falla terapéutica previa y mayor agresividad de la enfermedad. El primer estudio placebo-control, doble ciego, aleatorizado fue realizado en 1999 por N. Tubrud y et al, en el Reino Unido.¹ Evaluando el efecto de un anticuerpo anti $\alpha_4\beta_1$ integrina en la actividad de las lesiones cerebrales en la esclerosis múltiple. Se mostró una diferencia significativa en el número de lesiones activas nuevas entre los 2 grupos posterior a 12 semanas después del inicio del tratamiento sugiriendo que se había suprimido la formación de lesiones nuevas probablemente por el impedimento de la migración de linfocitos T y monocitos a través de la barrera hematoencefálica.¹ El segundo estudio, multicéntrico (EEUU, Canadá y Reino Unido), publicado por Miller et al en 2003, se hace referencia a estudios previos (1992, 1994, 1995) en animales en los que se había inducido encefalomiелitis alérgica (modelo animal de esclerosis múltiple) a los cuales se les administró natalizumab, donde los resultados obtenidos son consistentes en disminución de lesiones activas que reforzaran con gadolinio. El grupo que recibió natalizumab tuvo una reducción significativa de las lesiones con respecto al placebo.⁷ En cuanto a las recaídas, en el grupo placebo hubo una recurrencia de 38% comparada con 19% en los grupos de natalizumab a una dosis de 3 mg/kg y 6 mg/kg.

Dentro de los estudios realizados más importantes se encuentra el AFFIRM en 2004 "A randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of Natalizumab in Subjects with Relapsing-remitting

Multiple Sclerosis" y el SENTINEL "A randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of natalizumab, When Added to Avonex (interferón beta-1a) in Subjects with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis". Han sido hasta la fecha los estudios más contundentes de la eficacia del natalizumab como tratamiento para la esclerosis múltiple teniendo como metas la determinación de recaídas en 1 año, la progresión de discapacidad a los 2 años, así como valoración de lesiones nuevas o activas por medio de RMN. reportando una eficacia notoria contra placebo con una probabilidad acumulada de progresión del 17 % en el grupo de natalizumab contra 29 % en el grupo placebo a los 2 años. Después de 1 año de tratamiento natalizumab redujo el porcentaje anualizado de recaídas a 0.26 recaídas por año comparado con 0.81 recaídas por año en el grupo placebo. Este porcentaje anualizado de recaídas de 68% producido por natalizumab se mantuvo a 2 años. Redujo el riesgo de recaídas a los 2 años en 59% ($P < 0.001$)⁵. Disminución de lesiones por RMN en T2 a los 2 años en un 83% ($P < 0.001$). Ausencia de lesiones que reforzaran con gadolinio en 97 %).^{5,9} Demostró ser seguro como monoterapia por 2 años. En el SENTINEL combinaron la terapia de natalizumab con interferón beta 1 a 30 mcg.⁵ Las metas fueron igualmente determinar el porcentaje de recaídas a 1 año y la probabilidad acumulada de progresión de discapacidad sostenida.⁶ El estudio fue suspendido 1 mes antes del terminar, en febrero 2005 debido a los 2 reportes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se realizó un seguimiento de todos los pacientes expuestos a natalizumab posteriormente sin encontrar nuevos casos de LMP determinando la incidencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (1 caso por cada 1,000 pacientes (IC 95%)) en pacientes utilizando natalizumab con dosis media de 17.9 infusiones.⁸

10,19



A partir de los casos reportados de los pacientes que presentaron LMP, se estableció un comité para evaluar a los pacientes tratados con natalizumab y se iniciaron planes de farmacovigilancia globales: TOUCH (Tysabri Outreach: Unified commitment to Health) y TYGRIS (Tysabri Global Safety observational cohort study), TOP (Tysabri Observational program) y la AIFA (Italian Drug Agency), todos ellos con la finalidad de asegurar el uso apropiado del medicamento.^{10,12}

En Junio del 2006 la FDA y la EMEA aprobaron a reintroducción de natalizumab con indicaciones específicas, haciendo hincapié a la advertencia de efectos adversos y riesgos así como un plan para redefinir el perfil de seguridad del producto designado como "plan de manejo de riesgos".¹⁰

1.5 EFICACIA DEMOSTRADA DEL TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

Como se reportó previamente en el estudio AFFIRM el natalizumab redujo el porcentaje de recaídas clínicas en un 68% ($p < 0.001$)^{5,11,13}, reducción del riesgo sostenido de progresión de discapacidad en 12 semanas en un 42% y en 24 semanas reducción en un 54%. Reducción significativa de lesiones que refuerzan con gadolinio en un 92% ($p < 0.001$) en RMN de cerebro.^{5,11} En el estudio realizado por la federación europea (Putzki et al) se indicó la efectividad del natalizumab tras la suspensión de los 2 medicamentos más utilizados como modificadores de la enfermedad (acetato de glatiramer e interferón beta) encontrando que el riesgo anual de recaídas disminuía a 0.2 (idéntico que en el estudio AFFIRM fase III) así como una disminución de la actividad lesional por RMN.¹³

1.6 RESULTADOS EN CUANTO A CALIDAD DE VIDA

En los estudios AFFIRM Y SENTINEL se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario de calidad de vida SF36. En AFFIRM hubo mejora a la semana 104, en 6 de las 8 escalas evaluadas. En el SENTINEL hubo ya una diferencia a la semana 52 y 104 en 5 de las 8 escalas.^{15,16}

1.7 INDICACIONES DE NATALIZUMAB

El natalizumab está indicado como monoterapia según la FDA en pacientes con EM RR que tengan:¹⁸

1.- Actividad elevada de la enfermedad a pesar del tratamiento con INF beta (1 ciclo completo) y una de las siguientes características:

- Al menos una recaída en el último año durante el curso de la terapia y
- ≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 en RMN ó
- ≥ 1 lesión que refuerce con gadolinio en RMN ó

2.- Pacientes que tengan EM RR con evolución rápida ó grave (no tratados anteriormente con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores) y que presenten 2 de las siguientes características:¹⁸

- Al menos 2 recaídas en el curso del último año con recuperación incompleta y discapacidad residual más - ≥ 1 lesión que refuerce con gadolinio ó



- Una lesión en T2 de RMN en crecimiento (variación numérica o volumétrica) en comparación con otra RMN de cerebro reciente.

1.8 DOSIFICACIÓN DE NATALIZUMAB

La dosis sugerida siguiendo los estudios ya ampliamente mencionados es: 1 sola dosis fija de 300 mg, con lo cual se mantendrá una saturación de la alfa 4 integrina por 4 semanas. En los estudios de fase III se demostró que esta dosis satura a la alfa 4 integrina en un nivel medio de 70%.¹⁸

1.9 CONSIDERACIONES PARA SELECCIÓN DE PACIENTES Y GUÍAS PRETRATAMIENTO¹⁹

1.- Historia clínica: Diagnóstico confirmado de Esclerosis múltiple remitente recurrente, actividad de la enfermedad, comorbilidad, historia del tratamiento, exámenes de laboratorio basales. Contraindicación si el paciente es VIH +, antecedente de inmunodeficiencias o neoplasias hematológicas.

2.- Resonancia Magnética cerebral de base 3 meses previos al inicio de la terapia con natalizumab.

3.- Identificar pacientes que se pueden beneficiar con esta terapia: pacientes con discapacidad leve-moderada (EDSS 0-5) vírgenes a tratamiento, con actividad de la enfermedad y recaídas en el último año; Pacientes con leve-moderada discapacidad (EDSS 0-5) que han continuado con actividad en el transcurso del año a pesar del tratamiento con interferón IM beta -1^a

4.- No hay información acerca de la efectividad de natalizumab en EM primariamente progresiva o secundariamente progresiva por lo que no deben de ser tratados con el mismo.¹⁹

5.- Usarse como monoterapia.

6.- Periodo de lavado. Actualmente en cuanto a interferón y acetato de glatiramer no está claro si se requiere de un periodo de lavado. Azatiopina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, mitoxantrona y ciclofosfamida requieren un periodo de 3 meses de lavado o aún más para las últimas 2. El requerimiento mínimo es que los leucocitos y neutrófilos se encuentren dentro de parámetros normales y que no haya infecciones concomitantes.¹⁹

1.10 ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO

México se consideraba tradicionalmente como un país con baja incidencia de esclerosis múltiple, sin embargo se ha notado un aumento en la incidencia de la enfermedad en los últimos años. En 1972 se encontró una prevalencia de 1.6 por cada 100,000 habitantes. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México reportó que si bien en 1970 se consideraba como una enfermedad rara, para 1990 se volvió la segunda causa más frecuente de admisión a consulta neurológica. La prevalencia proyectada en el 2011 fue de 12 pacientes por cada 100,000 personas en edad de riesgo.²⁵

En el estudio realizado en INNNM se hizo un seguimiento de 165 pacientes en el que la escala de discapacidad (EDSS) mostró que 14, 24 y 27% de la población alcanzó escalas de discapacidad de 6 (ambulatorio pero requiriendo apoyo para la marcha) a los 5, 10 y 15 años respectivamente desde el inicio de la sintomatología. 52% de la población obtuvo una escala < 4 puntos, 30% de 4-6 puntos y 18% alcanzaron una escala de discapacidad grave de 7-10 puntos incluso hasta la muerte.²⁴

La mortalidad atribuible a complicaciones por esclerosis múltiple fue de 12% posterior a una media de 10.2 años de inicio de la enfermedad. Cabe recalcar que esta información fue publicada en 1995.²⁴ Notando que hacen falta estudios de prevalencia recientes en nuestra población para determinar el impacto de esta enfermedad tanto cognitiva, funcional, social y económica en nuestro país ya que nuestro tratamiento se basa en estudios y literatura en población extranjera con características de enfermedad un tanto diferentes.

1.11 NATALIZUMAB EN MÉXICO

Es aprobado en México por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios en diciembre 2009 con las mismas indicaciones con las que se aprobó por la FDA en Estados Unidos y la EMEA en Europa. Finalmente incluido a las Guías y Recomendaciones de la Secretaría de Salud para tratamiento de esclerosis múltiple en 2010.²⁷

En el artículo de Carrá A., et al publicado en el 2011²⁵ acerca del consenso para las guías en diagnóstico y tratamiento de EM en Latino América (incluyendo a México dentro de los 9 países participantes), concluye que todas los medicamentos aprobados deben de estar disponibles también en todos los países latinoamericanos y que deben de ser cubiertos por los planes de salud. En cuanto a la administración de natalizumab, fue considerada como una alternativa terapéutica en ese estudio, agregando como requisito el conteo de CD4 y CD8 así como una radiografía de tórax. Para su administración se debe de contar con personal adiestrado en el manejo del medicamento y un centro de infusión certificado para la administración del mismo.²⁵

En las guías de práctica clínica en cuanto a tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple se recomienda que en aquellos pacientes con mayor compromiso inflamatorio (lesiones que capten con gadolinio- alta carga lesional) y en ciertos casos de curso rápidamente deteriorante se puede iniciar terapia con natalizumab, así mismo recomienda que en los casos de falla al tratamiento y/o enfermedad rápidamente progresiva con un componente inflamatorio se debe utilizar natalizumab como terapia inicial.²⁷

Natalizumab entra al cuadro básico del ISSSTE al CMN 20 de Noviembre en mayo del 2011, con un centro de infusión especializado en la administración del mismo por lo que se creó una oportunidad para realizar estudios de seguimiento en los pacientes recibiendo esta terapia.



2. JUSTIFICACIÓN

Nuestra institución es un centro de referencia para esclerosis múltiple por lo que se enfrenta a pacientes con enfermedad remitente y recurrente. Los tratamientos conocidos para este grado de avance de la enfermedad ha mostrado poca efectividad. Hace 2 años emergió natalizumab, mostrando reducción significativa de recaídas y progresión de la enfermedad en países europeos, USA y Canada, aprobándose su uso por la FDA en 2010 y en México desde 2011.

El tratamiento con natalizumab es una terapia novedosa para la esclerosis múltiple remitente recurrente en nuestro país y específicamente en nuestro hospital, sin embargo, no se conocen reportes sobre la efectividad del medicamento en nuestra población. Proponemos el presente estudio para conocer la efectividad del medicamento natalizumab en derechohabientes del ISSSTE y con esto conocer la efectividad del medicamento en la reducción de recaídas y de la progresión de la enfermedad y así poder identificar posibles errores y beneficios, marcando la viabilidad de continuar con este tipo de terapia, lo cual contribuirá a una mejor atención de pacientes con esta enfermedad.

3. HIPÓTESIS

El tratamiento con natalizumab es significativamente efectivo en la reducción de recaídas y progresión de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente atendidos en el servicio de neurología del CMN 20 de Noviembre.

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar la efectividad del tratamiento con natalizumab en la reducción de recaídas y en la progresión de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente:

- Conocer el número anual de recaídas.
- Conocer la puntuación en la escala de discapacidad (EDSS.- Escala expandida de estado de discapacidad) previo inicio de tratamiento y durante el mismo (6 y 12 meses de tratamiento) para determinar los cambios en la progresión de la enfermedad.



6. DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 Tipo de Estudio: Observacional cohorte ambielectivo.

- Considerando que no se conoce la efectividad del medicamento natalizumab en nuestra población, incluimos a 10 pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Con los resultados de esta población se calculará un tamaño de muestra mayor para estudios posteriores.
- **Definición de las unidades de observación:** Pacientes con Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple remitente recurrente atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".
- **Definición del grupo control:** Autocontroles.

6.2 Criterios de inclusión.

- 1.- Pacientes de cualquier edad y género con Diagnóstico confirmado de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente de acuerdo a los criterios internacionales de McDonald y a las características de evolución de enfermedad.
- 2.- Pacientes que recibieron tratamiento con Natalizumab de acuerdo a las indicaciones aprobadas por la FDA en Estados Unidos y reuniendo los criterios que marca (ver anexo).
- 3.- Firma de consentimiento informado.

6.3 Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes con diagnóstico de EM variedad primaria progresiva, recurrente progresiva o secundariamente progresiva.
- 2.- Pacientes hayan recibido cualquier tratamiento inmunosupresor durante el periodo de estudio (que no haya sido metilprednisolona como tratamiento agudo para recaídas).
- 3.- Embarazo.
- 4.- Pacientes que hayan recibido alguna otra terapia modificadora de la enfermedad durante el periodo de estudio (acetato de glatiramer, cualquier tipo de interferón o mitoxantrona).

6.4 Criterios de eliminación.

Pacientes que durante el estudio se hayan embarazado
Reacción alérgica al medicamento.
Pacientes que no hayan acudido a su evaluación y tratamiento mensual.
Pacientes que no hayan acudido a las valoraciones estipuladas (inicial, 6 meses, 12 meses). Pacientes con deseo de retirarse del estudio.

6.5 Definición de variables y unidades de medida.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
1.- Esclerosis Múltiple (EM) Remitente Recurrente (RR).	La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad progresiva, inflamatoria desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) que tiene variedades de presentación de acuerdo a los síntomas, frecuencia y secuelas de la misma. ²⁶	<p>1. EM Recurrente-remitente: Caracterizada por brotes clínicos seguidas de recuperación completa o parcial, sin deterioro de su estado neurológico en el periodo de remisión.²⁶</p> <p>2. EM Primariamente progresiva: Progresión de la enfermedad desde el inicio, con o sin mejorías temporales.²⁶</p> <p>3. EM Secundariamente progresiva: Después de una fase recurrente-remitente, se presenta una progresión continua de la enfermedad, con o sin brotes.²⁶</p> <p>4. EM Recurrente progresiva: Progresión desde el inicio, con claros episodios de empeoramiento seguidos de recuperación importante.²⁶</p>	Cualitativa	Nominal	Presente/Ausente
2.- Tratamiento modulador de la EM	Fármacos conocidos como moduladores de la enfermedad basados en la inmunopatofisiología de la misma aprobados por la FDA con distintos mecanismos de acción sobre los mediadores de la enfermedad ⁵	Fármaco modulador de la enfermedad, individualizado a cada paciente y la variedad clínica de EM ⁵	Cualitativa Demográfica	Nominal	Ausente/pre presente
3.- Falla terapéutica	Se considera falla terapéutica cuando el paciente a pesar de estar bajo tratamiento modificador de primera línea óptimo continúa presentando recaídas y progresión de la enfermedad.	Se define al presentar: Alta carga lesional: mayor o igual a 9 lesiones en RM; Aumento en el índice de progresión (EDSS/ años enfermedad) con terapia modificadora de enfermedad. Incremento en la tasa de recaídas anual (número de recaídas por año). Persistencia de actividad inflamatoria (2 o más lesiones captantes de gadolinio después de al menos 6 meses de tratamiento continuo). ²⁷	Cualitativa	Nominal	Ausente/Pre presente
4.- Esclerosis múltiple altamente agresiva	Definición que engloba la evolución desfavorable de la enfermedad a pesar de llevar un tratamiento modificador de la enfermedad adecuado.	2 o más recaídas discapacitantes en un año y una o más lesiones captantes de gadolinio o incremento significativo de la carga lesional respecto a una RM previa. ²⁷	Cualitativa	Nominal	Ausente/ Presente
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
5.- Número de recaídas anuales (brotes).	Brote de la enfermedad: se definen por la presencia de síntomas neurológicos producidos por una nueva lesión desmielinizante o por reactivación y crecimiento de una antigua. Pueden ser subjetivos u objetivos, con duración mayor a 24 horas, de instauración aguda y evolución espontánea (en días) hacia la mejoría o remisión. La duración media es de 6-8 semanaS	Número de brotes presentados en los últimos 12 meses de la enfermedad previa a aplicación de natalizumab así como a la 12ª dosis (12 meses post aplicación)	Cuantitativa	Discreta	Numérica
6.- EDSS (escala expandida de estatus de discapacidad)	Escala que evalúa el grado de discapacidad con puntaje que va del 0-10 en el que 0 se estima sin sintomatología y 10 muerte a consecuencia de la esclerosis múltiple. Ver anexo 4.	Escala de medición por sistemas funcionales que evalúa el grado de discapacidad de un paciente con EM partiendo de 0 (normal) a 10 (muerte por EM). Ver anexo 4	Cuantitativa	Continua	Numérica

Progresión de la enfermedad: Incremento en la discapacidad física. (Ver variable 6) Efectividad: Reducción del número de recaídas por año. (Numérica continua)



Dirección Médica
Subdirección de Regulación
y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
TESIS DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
**“USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE
RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**
Dra. Erika Liliana Juárez Martínez



7. MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron pacientes con EM-RR en el periodo Mayo 2011- Julio 2012 en quienes se inició tratamiento con natalizumab y que completaron 12 aplicaciones del mismo. Se registraron las siguientes variables de acuerdo a la historia clínica recopilada y al seguimiento por la consulta: Edad, sexo, fecha de diagnóstico, número de recaídas anual previo inicio de natalizumab y grado de discapacidad al inicio de tratamiento. Se aplicaron escalas de evaluación iniciales, a los 6 meses y 12 meses (EDSS –escala de estado de discapacidad expandida). Se reportó el número de recaídas presentadas durante el periodo de evaluación (12 dosis de tratamiento). Se utilizaron autocontroles, comparando los resultados de estado basal contra las mediciones a las 6 y 12 aplicaciones.

Se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se utilizó: media, rangos y porcentajes.

Para el análisis inferencial: se valoró la reducción del riesgo mediante tablas de contingencia y Chi cuadrada para variables nominales. Se realizó una prueba estadística de T Pareada para la evaluación de las diferencias pre y post-tratamiento junto con correlaciones. Consideramos significancia estadística con $P < 0.05$

8. RESULTADOS

Analizamos 10 pacientes con un rango de edad de 21-59 años, del sexo femenino 7 y del masculino 3. El tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el inicio del estudio fue de 6 a 14 años. El número de recaídas anual previo inicio de tratamiento fue mayor a 2 (6 pacientes presentaron 3 recaídas y 4 pacientes 2 recaídas). Después de 1 año de tratamiento con natalizumab solo 2 pacientes presentaron 1 recaída (pacientes # 5 y # 9), el resto se mantuvo libre de recaídas. La evaluación de discapacidad con la escala EDSS inicial se observó ≥ 3 puntos en la mayoría de los casos, mejorando a los 6 meses de tratamiento con natalizumab disminuyendo el puntaje de la escala con una media de 0.55 puntos, mientras que al año de tratamiento disminuyó en una media de 0.77 puntos. Los únicos casos que no disminuyeron fueron el paciente # 5 y el # 9. El # 7 se mantuvo con el mismo puntaje durante todo el año de tratamiento.

Tabla 1. Resultados demográficos. Número de pacientes, edad, sexo, años de evolución. Número de Recaídas anuales (Inicial y 12 meses) y escala de discapacidad inicial, 6ª y 12ª aplicación (12 meses de tratamiento).

PACIENTE	EDAD	SEXO	AÑOS DE EVOLUCIÓN A 2011	Recaída anual 2010-2011	Recaída anual 2011-2012	EDSS INICIAL	EDSS 6ª	EDSS 12ª
PX 1	27	MASC	9 años	3	0	4.5	2	2
PX 2	39	FEM	12 años	3	0	1	1	0
PX 3	41	FEM	13 años	3	0	3	3	2.5
PX 4	43	FEM	7 años	2	0	6	6	5.5
PX 5	59	MASC	12 años	3	1	5.5	6	6
PX 6	30	MASC	6 años	2	0	3.5	3	3
PX 7	48	FEM	14 años	2	0	1	1	1
PX 8	34	FEM	10 años	3	0	3	2	2
PX 9	30	FEM	9 años	2	1	6	6	7.5
PX 10	21	FEM	7 años	3	0	3	1	1

EDSS: Escala Expandida del Estado de Discapacidad de Krutske (Expanded Disability Status Scale). Masc: Masculino, Fem: Femenino. PX: paciente



Tabla 2. Características demográficas de los pacientes.

Características basales de los pacientes.		
	Todos los pacientes (n=10)	<i>p</i>
Edad (años).		
Media	37.2 ± 11.17	
Mediana	36.5	
Moda	30	
Sexo.		
Mujeres	7	0.344
Hombres	3	0.344
Subtipo de EM.		
Remitente-Recurrente	10 (100%)	
Duración de la enfermedad (años).		
Media	9.9 ± 2.76	0.977
Mediana	9.5	
Moda	9	
Puntuación EDSS.		
1-1.5	2 (20%)	
2-2.5	0	
3-3.5	4 (40%)	
4-4.5	1 (10%)	
5-5.5	1 (10%)	
Mayor o = 6.0	2 (20%)	
Media	3.65 ± 1.84	0.998
Mediana	3.25	
Moda	3	
Número de brotes anuales.		
Un año previo		
Media	2.6 ± 0.5164	
Mediana	3	
Moda	3	
Año con tratamiento		
Media	0.2 ± 0.42164	
Mediana	0	
Moda	0	

EM: esclerosis múltiple; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke

Tabla 3. Diferencia en la media de recaídas anual (2010-2011; 2011-2012)

Estadísticos de muestras relacionadas				
	Media	N	Desviación tıp.	Error tıp. de la media
Recaída10-11	2,60	10	,516	,163
Recaída 11-12	,20	10	,422	,133

Tabla 4. Reducción en la media de recaídas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Recaída10-11 - Recaída 11- 12	2,400	,843	,267	1,797	3,003	9,000	9	,000009

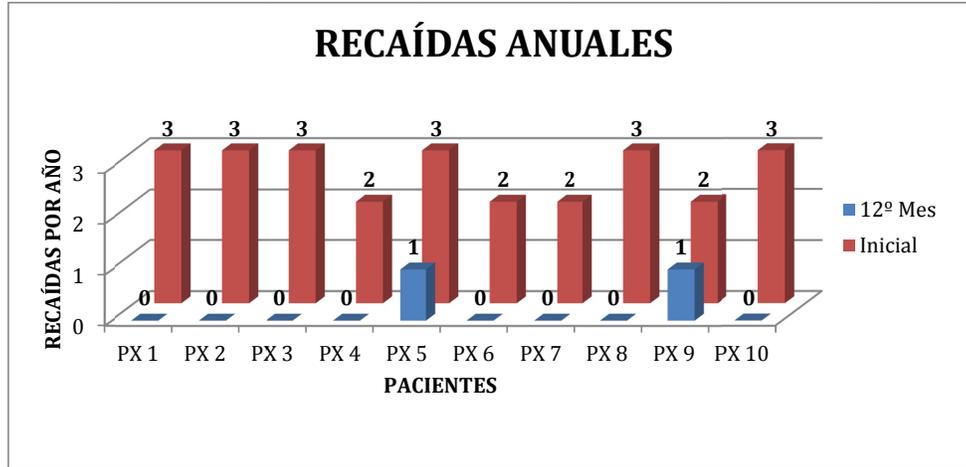
Tabla 5. Correlación en cuanto a reducción de recaídas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Recaída10-11 y Recaída 11-12	10	-,612	,060

Tabla 6. Diferencia entre el EDSS inicial y 6 meses de tratamiento. Diferencia entre el EDSS inicial y a los 12 meses de tratamiento.

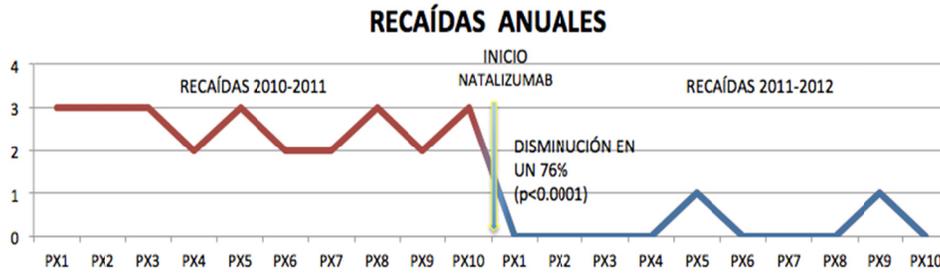
		Paired Differences					t	df	Sig. (2- tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	EDSS-1 - EDSS-6	.5500	.9846	.3114	-.1543	1.2543	1.766	9	.11
Pair 2	EDSS-1 - EDSS-12	.7778	1.0341	.3447	-.0171	1.5727	2.256	8	.05

Gráfica 1. Recaídas anuales. 1ª evaluación (Inicial) en rojo. 2ª Evaluación (12 meses de tratamiento) en azul. **Disminución de recaídas anual en un 76% ($p < 0.0001$).**

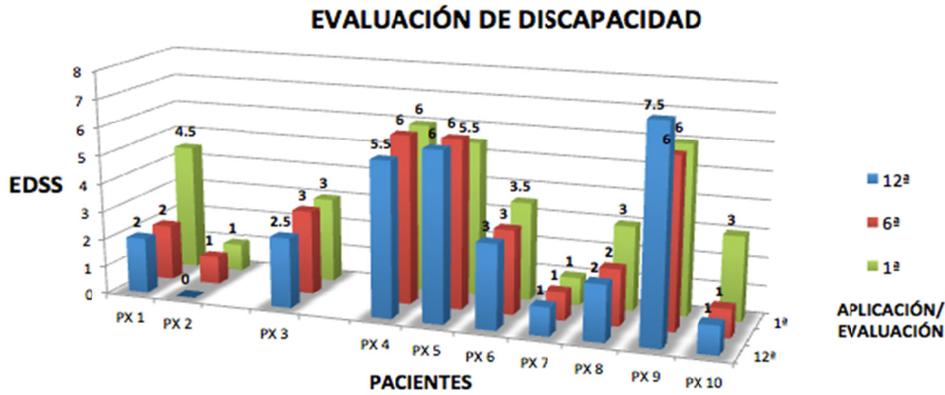


Disminución de
recaídas anual en
un 76% ($p < 0.0001$).

Gráfica 2. Tendencia a la baja de recaídas anuales tras inicio de natalizumab.

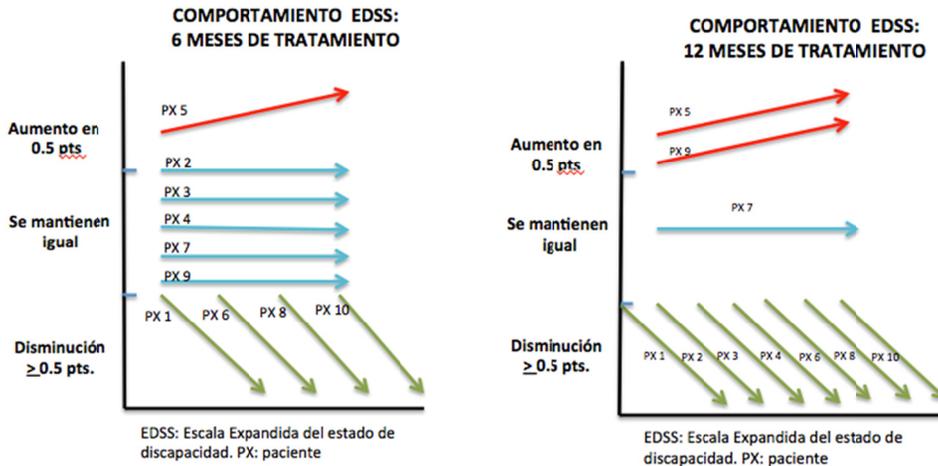


Gráfica 2. Evaluación de Discapacidad. 1ª aplicación (evaluación inicial) en verde. 6ª aplicación en rojo (segunda evaluación). 12ª aplicación en azul (tercera evaluación). **Disminución de media de 0.55 puntos a la 6ª aplicación (6 meses) (p 0.11); Disminución de media de 0.77 puntos a la 12ª aplicación (12 meses) (p 0.05).**



Disminución de media de 0.55 puntos a la 6ª aplicación (6 meses) (p 0.11);
 Disminución de media de 0.77 puntos a la 12ª aplicación (12 meses) (p 0.05).

Gráfica 3 y 4. Comportamiento de la escala de EDSS a los 6 y 12 meses de tratamiento.





9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Dentro de las características iniciales de nuestra población (Tabla 1 y 2) la media de duración de enfermedad fue de 9.9 años (± 2.76). Estos pacientes presentaron una media de 2.6 recaídas/ brotes (DE 0.20, IC 95% 2-3) en el último año previo inicio del tratamiento y una media de puntuación de EDSS de 3.65 (± 1.8). Al inicio del tratamiento, la mayoría presentó una escala EDSS de 3.

A los 12 meses de tratamiento con Natalizumab se observa una reducción significativa de la media de recaídas anual en un 76% ($p < 0.0001$) comparativamente con el año previo (media 0.2 ± 0.42) (tabla 3 y 4). Al hacer la correlación de muestras (tabla 5) vemos que si bien la correlación es negativa, es decir que a los 12 meses de tratamiento se reducen las recaídas, la significancia de la misma fue de 94% ($p < 0.06$) concluyendo que se debe al número pequeño de muestra. Por lo que si realizamos un análisis de Bootstrap (para demostrar que si aumentamos hipotéticamente el número de muestra de 10 a 1000 disminuimos el sesgo) encontraríamos que la correlación tendría una mayor significancia estadística a 2 colas con $p < 0.001$.

El impacto del uso de natalizumab en la escala de discapacidad (EDSS) se describe en la tabla 6. De la evaluación inicial y a los 6 meses de tratamiento se reduce la puntuación de EDSS en una media de 0.55 puntos ($p < 0.11$). Mientras que del inicio a los 12 meses de tratamiento con natalizumab se reduce en una media de 0.77 puntos ($p < 0.05$) con alta una correlación ($p < 0.001$). Las gráficas 1 y 2 muestran de forma simplificada los cambios ya descritos en cuanto a la disminución de recaídas anual así como la tendencia a la baja de las mismas tras 12 meses de tratamiento. La gráfica 3 muestra el puntaje de la escala EDSS inicial, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento, mostrando la disminución en puntaje individual. La gráfica 4 muestra el comportamiento en cuanto al puntaje de la escala de discapacidad (EDSS) en la cual a los 6 meses de tratamiento 4 pacientes (40%) disminuyeron el puntaje en por lo menos 0.5 puntos, 5 pacientes (50%) se mantuvieron con el mismo puntaje de EDSS y 1 paciente (10%) aumentó el puntaje. A los 12 meses de tratamiento con natalizumab se observó que 7 pacientes (70%) disminuyeron 0.5 puntos o más. 1 paciente (10%) se mantuvo con el mismo puntaje y 2 pacientes (20%) aumentaron la escala de discapacidad en 0.5 puntos, siendo estos 2 pacientes los que presentaron 1 recaída en el transcurso de los 12 meses de tratamiento.



10. DISCUSIÓN

El número de recaídas que presenta el paciente con Esclerosis múltiple por año a lo largo de su enfermedad nos habla de la actividad de la misma, considerándose una enfermedad altamente activa y con falla terapéutica si presenta >2 recaídas/año a pesar de estar bajo un tratamiento de primera línea (INF- Beta o Acetato de Glatiramer). Por lo que el hecho de que en nuestra población se haya logrado una reducción en las recaídas anual en una media de 2.4 (de 2.6 a 0.2) es decir, en un 76% es un resultado muy favorable que habla de la eficacia del medicamento en la reducción de recaídas y con esto comprobamos la primera parte de nuestra hipótesis (gráficas 1 y 2).

Al inicio del estudio la mayoría de los pacientes presenta un EDSS inicial de 3 que significa un grado de discapacidad moderado en un sistema funcional (visión, piramidal, tallo, cerebeloso, sensitivo, cognitivo, continencia), o discapacidad leve en 3 sistemas. El que hayamos encontrado cambios en la escala de 0.55 puntos y 0.77 a los 6 y 12 meses respectivamente significa mejoría en por lo menos un sistema funcional en un periodo relativamente corto considerando los años que llevan de evolución. Esta reducción puede significar que el paciente pase de tener algún grado de discapacidad (EDSS 2) a ningún grado de discapacidad (EDSS 1.5) o de requerir ayuda para la marcha (5.5 - 6) a ser completamente ambulatorio (EDSS 5). Por lo que consideramos esta reducción en la escala global de gran importancia para los pacientes. Cabe aclarar que los 2 pacientes que presentaron aumento en su grado de discapacidad tenían un EDSS de inicio mayor a 5.5 puntos y fueron los únicos 2 que presentaron recaídas en el transcurso del tiempo del estudio, haciéndonos concluir que el medicamento tiene una mayor efectividad en pacientes con escalas de discapacidad menores a 5 puntos.

Finalmente al comparar los resultados obtenidos con los reportados por los estudios AFFIRM (reducción del porcentaje anualizado de recaídas a 0.26 recaídas por año, porcentaje anualizado de recaídas a 1 año 68% ($p < 0.001$)^{5,11,13} y el estudio realizado por la Federación Europea (Putzki et al) (reducción riesgo anual de recaídas a 0.2)¹³ comprobamos que se obtuvieron resultados similares en nuestro estudio.

Cabe recalcar que este es un estudio piloto por lo tanto los pacientes incluidos fueron pocos lo cual genera un sesgo importante. Definitivamente con una muestra mayor los resultados serán mucho más significativos y contundentes. Sin embargo los resultados obtenidos hasta ahora dan pie a que se extienda más el uso de Natalizumab como terapia modificadora de la enfermedad en los pacientes de nuestra población con EM RR altamente activa o con falla terapéutica.



11. CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso que condiciona discapacidad progresiva. Considerando la autoinmunidad como patogénesis² se han desarrollado tratamientos moduladores del sistema inmune, sin embargo, la progresión persiste. Natalizumab es un nuevo fármaco que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión ($\alpha_4\beta_1$ integrina),⁷ y la migración leucocitaria al parénquima cerebral atenuando la inflamación y previniendo nuevas lesiones.^{1,3,5,18} Su efectividad ha sido comprobada por varios estudios en los últimos 10 años en Reino Unido, Europa y Norteamérica.^{1,5,6,7,11,13,15,16} Natalizumab se incluyó en las guías de tratamiento para EM en México 2010²⁷ donde se ha encontrado progresión de discapacidad con mortalidad importante atribuible a complicaciones por EM.²⁴.

Por medio de este estudio se demostró que el natalizumab es un tratamiento efectivo en la reducción de la tasa anual de recaídas, así como en la escala de discapacidad (EDSS) en pacientes de nuestra población con esclerosis múltiple que tienen falla al tratamiento de primera línea o una enfermedad altamente agresiva. Se encontró una correlación fuertemente positiva entre el uso de natalizumab y la mejoría en cuanto a la escala de discapacidad así como en la reducción de recaídas. El natalizumab es efectivo en la reducción de recaídas anual en nuestra población, como lo fue en otras poblaciones del mundo.



12. ANEXOS

12.1 Anexo 1: Criterios de Mc Donald 2005

TABLE 1-1 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis

Clinical Presentation	Additional Data Needed for Multiple Sclerosis Diagnosis
Two or more attacks; ^a objective clinical evidence of two or more lesions	None ^b
Two or more attacks; ^a objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^c <i>or</i> • Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>or</i> • Await further clinical attack^a implicating a different site
One attack; ^a objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^e <i>or</i> • Second clinical attack^a
One attack; ^a objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^c <i>or</i> • Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF^d <i>and</i> Dissemination in time, demonstrated by: <ul style="list-style-type: none"> • MRI^e <i>or</i> • Second clinical attack^a

If criteria indicated are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is MS; if suspicious, but the criteria are not completely met, the diagnosis is "possible MS"; if another diagnosis arises during the evaluation that better explains the entire clinical presentation, then the diagnosis is "not MS".

^aAn attack is defined as an episode of neurologic disturbance for which causative lesions are likely to be inflammatory and demyelinating in nature. There should be subjective report (backed up by objective findings) or objective observation that the event lasts for at least 24 hours.

^bNo additional tests are required; however, if tests (MRI, CSF) are undertaken and are *negative*, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS. Alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical picture and some objective evidence to support a diagnosis of MS.

^cMRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof and colleagues (1997) and Tintoré and colleagues (2000).

^dPositive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased immunoglobulin G index.

^eMRI demonstration of time dissemination must fulfill the criteria.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(pt 11):2059–2069.

Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(4):702–706.

From Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." *Ann Neurol* 2005;58:840–846. Reprinted with permission from John Wiley & Sons, Inc. Copyright © 2005, American Neurological Association.



12.2 Anexo 2: Tratamientos Modificadores de la Enfermedad Aprobados

TABLE 3-1 Current US Food and Drug Administration–Approved Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Drug	Dosing	Mode of Action	Adverse Effects	Precautions	Pregnancy Category
Interferon beta-1a					C
(Avonex)	30 µg IM once a week	Promotes T _H 1→T _H 2 shift	Leukopenia LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
(Rebif)	44 µg SC 3 times a week	Promotes T _H 1→T _H 2 shift	LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
Interferon beta-1b					
(Betaseron/ Extavia)	8 mIU SC every other day	Has antiviral/ anti-inflammatory properties	LFT abnormalities	Obtain baseline and periodic LFTs and complete blood cell count	
Glatiramer acetate (Copaxone)	20 mg SC every day	Promotes suppressor cells of T _H 2 Bystander suppression Possibly promotes brain-derived neurotrophic factor production	Injection site reactions		B
Mitoxantrone	12 mg/m ² maximum dose 140 mg/m ²	Antineoplastic-anthracedione class	Leukemia (0.44%–0.67%) Congestive heart failure	Preexisting heart failure or immunodeficiency	X
Natalizumab (Tysabri)	300 mg IV monthly	Prevents activated T cells from crossing the blood-brain barrier	1:1000 risk of progressive multifocal leukoencephalopathy	HIV-positive status or other immunodeficiency	C

SC = subcutaneous; LFT = liver function test; T_H1 = helper T cell type 1; T_H2 = helper T cell type 2.



12.3 Anexo 3: Indicaciones y criterios aprobados por la FDA para tratamiento con natalizumab.¹⁸

Indicado como Monoterapia para pacientes con Esclerosis múltiple Remitente recurrente que tengan:

A) Actividad elevada de la enfermedad a pesar del tratamiento con INF beta (1 ciclo completo) y una de las

siguientes características:

- Al menos una recaída en el último año durante el curso de la terapia y
- ≥ 9 lesiones hiperintensas en T2 en Resonancia Magnética (RM) ó
- ≥ 1 lesión que refuerce con gadolinio en RM ó

B) Pacientes que tengan EM RR con evolución rápida o grave (no tratados anteriormente con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores) y que presenten 2 de las siguientes características:

- Al menos 2 recaídas en el curso del último año con recuperación incompleta y discapacidad residual más
- ≥ 1 lesión que refuerce con gadolinio ó
- Una lesión en T2 de RMN en crecimiento (variación numérica o volumétrica) en comparación con otra

RMN de cerebro reciente.

- Pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a otras terapias alternativas para EM.

12.4 Anexo 4: Escalas de Medición

1.- FSS (FUNCTIONAL SYSTEMS SCORE) Y EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE; Kurtzke 1983)

Es la escala más antigua y la más ampliamente usada para evaluar pacientes con esclerosis múltiple en cuanto a la progresión de discapacidad sostenida. Es una escala donde se valoran 7 sistemas funcionales: visual, tronco cerebral, piramidal, cerebeloso, sensorial, funciones intestino/vejiga, funciones cerebrales, agregándose la evaluación de deambulación. Cada sistema funcional tiene un puntaje de 0 a 5 o 6. A mayor puntaje mayor afección en el sistema calificado. Una vez teniendo el puntaje por sistemas funcionales, se determina en el EDSS de acuerdo a los mismos, va de 0 (normal) a 10 (muerte debido a esclerosis múltiple) incrementando en medios puntos. Se evalúa en cuanto a porcentaje de progresión de discapacidad sostenida.





ISSSTE
Dirección Médica
Subdirección de Regulación
y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
TESIS DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
"USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE
RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE"
Dra. Erika Liliana Juárez Martínez



1 a.- EVALUACIÓN DE SISTEMAS FUNCIONALES Y EDSS:

1 VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

VISUAL ACUITY

The visual acuity score is based on the line in the Snellen chart at 20 feet (5 meters) for which the patient makes no more than one error, using best available correction. Alternatively, best corrected near vision can be assessed, but this should be noted and consistently performed during follow-up examinations. Switching from near to distance visual acuity measurements should be avoided in follow-up examinations.

VISUAL FIELDS

- 0 normal
- 1 signs only: deficits present only on formal (confrontational) testing
- 2 moderate: patient aware of deficit, but incomplete hemianopsia on examination
- 3 marked: complete homonymous hemianopsia or equivalent

SCOTOMA

- 0 none
- 1 small: detectable only on formal (confrontational) testing
- 2 large: spontaneously reported by patient

* DISC PALLOR

- 0 not present
- 1 present

NOTE

When determining the EDSS step, the Visual FS score must be converted to a lower score as follows:

Visual FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Visual FS Score	4	3	3	2	2	1

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 disc pallor and/or small scotoma and/or visual acuity (corrected) of worse eye less than 20/20 (1.0) but better than 20/30 (0.67)
- 2 worse eye with maximal visual acuity (corrected) of 20/30 to 20/59 (0.67–0.34)
- 3 worse eye with large scotoma and/or moderate decrease in fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/60 to 20/99 (0.33–0.21)
- 4 worse eye with marked decrease of fields and/or maximal visual acuity (corrected) of 20/100 to 20/200 (0.2–0.1); grade 3 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 5 worse eye with maximal visual acuity (corrected) less than 20/200 (0.1); grade 4 plus maximal acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less
- 6 grade 5 plus maximal visual acuity of better eye of 20/60 (0.33) or less

2 BRAINSTEM FUNCTIONS

EXTRAOCULAR MOVEMENTS (EOM) IMPAIRMENT

- 0 none
- 1 signs only: subtle and barely clinically detectable EOM weakness, patient does not complain of blurry vision, diplopia or discomfort
- 2 mild: subtle and barely clinically detectable EOM weakness of which patient is aware; or obvious incomplete paralysis of any eye movement of which patient is not aware
- 3 moderate: obvious, incomplete paralysis of any eye movement of which patient is aware; or complete loss of movement in one direction of gaze in either eye
- 4 marked: complete loss of movement in more than one direction of gaze in either eye

NYSTAGMUS

- 0 none
- 1 signs only or mild: gaze evoked nystagmus below the limits of "moderate" (equivalent to a Brainstem FS score of 1)
- 2 moderate: sustained nystagmus on horizontal or vertical gaze at 30 degrees, but not in primary position, patient may or may not be aware of the disturbance
- 3 severe: sustained nystagmus in primary position or coarse persistent nystagmus in any direction that interferes with visual acuity; complete internuclear ophthalmoplegia with sustained nystagmus of the abducting eye; oscillopsia

TRIGEMINAL DAMAGE

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable numbness of which patient is aware
- 3 moderate: impaired discrimination of sharp/dull in one, two or three trigeminal branches; trigeminal neuralgia (at least one attack in the last 24 hours)
- 4 marked: unable to discriminate between sharp/dull or complete loss of sensation in entire distribution of one or both trigeminal nerves

FACIAL WEAKNESS

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable facial weakness of which patient is aware
- 3 moderate: incomplete facial palsy, such as weakness of eye closure that requires patching overnight or weakness of mouth closure that results in drooling
- 4 marked: complete unilateral or bilateral facial palsy with lagophthalmos or difficulty with liquids

HEARING LOSS

- 0 none
- 1 signs only: hears finger rub less in one or both sides and has lateralized Weber test but does not complain of any hearing problem
- 2 mild: as in 1 but is aware of hearing problem
- 3 moderate: does not hear finger rub on one or both sides, misses several whispered numbers
- 4 marked: misses all or nearly all whispered numbers

DYSARTHRIA

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: clinically detectable dysarthria of which patient is aware
- 3 moderate: obv. dysarthria during ordinary conversation that impairs comprehensibility
- 4 marked: incomprehensible speech
- 5 inability to speak

DYSPHAGIA

- 0 none
- 1 signs only
- 2 mild: difficulty with thin liquids
- 3 moderate: difficulty with liquids and solid food
- 4 marked: sustained difficulty with swallowing; requires a pureed diet
- 5 inability to swallow

OTHER CRANIAL NERVE FUNCTIONS

- 0 normal
- 1 signs only
- 2 mild disability: clinically detectable deficit of which patient is usually aware
- 3 moderate disability
- 4 marked disability

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 signs only
- 2 moderate nystagmus and/or moderate EDM impairment and/or other mild disability
- 3 severe nystagmus and/or marked EDM impairment and/or moderate disability of other cranial nerves
- 4 marked dysarthria and/or other marked disability
- 5 inability to swallow or speak



Dirección Médica
Subdirección de Regulación
y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
TESIS DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
“USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE
RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”
Dra. Erika Liliana Juárez Martínez



3 PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES

0 absent	0 normal	Cutaneous Reflexes
1 diminished	1 weak	
2 normal	2 absent	
3 exaggerated		
4 nonsustained clonus (a few beats of clonus)		* Palmomental Reflex
5 sustained clonus	0 absent	
	1 present	
		Plantar Response
	0 flexor	
	1 neutral or equivocal	
	2 extensor	

LIMB STRENGTH

The weakest muscle in each group defines the score for that muscle group. Use of optional functional tests (hopping on one foot and walking on heels/toes), is highly recommended in order to assess BMRC grades 3–5.

BMRC RATING SCALE

0 no muscle contraction detected
1 visible contraction without visible joint movement
2 visible movement only on the plane of gravity
3 active movement against gravity, but not against resistance
4 active movement against resistance, but not full strength
5 normal strength

FUNCTIONAL TESTS

*Pronator Drift (upper extremities) Pronation and downward drift:

0 none
1 mild
2 evident

*Position Test (lower extremities – ask patient to lift both legs together, with legs fully extended at the knee) Sinking:

0 none
1 mild
2 evident
3 able to lift only one leg at a time (grade from the horizontal pos. at the hip joints...)
4 unable to lift one leg at a time

*Walking on heels/toes

0 normal
1 impaired
2 not possible

*Hopping on one foot

0 normal
1 6–10 times
2 1–5 times
3 not possible

4 CEREBELLAR FUNCTIONS

HEAD TREMOR

0 none
1 mild
2 moderate
3 severe

TRUNCAL ATAXIA

0 none
1 signs only
2 mild: swaying with eyes closed
3 moderate: swaying with eyes open
4 severe: unable to sit without assistance

LIMB ATAXIA (TREMOR/DYSMETRIA AND RAPID ALTERNATING MOVEMENTS)

0 none
1 signs only
2 mild: tremor or clumsy movements easily seen, minor interference with function
3 moderate: tremor or clumsy movements interfere with function in all spheres
4 severe: most functions are very difficult

TANDEM (STRAIGHT LINE) WALKING

0 normal
1 impaired
2 not possible

GAIT ATAXIA

0 none
1 signs only
2 mild: problems with balance realized by patient and/or significant other
3 moderate: abnormal balance with ordinary walking
4 severe: unable to walk more than a few steps unassisted or requires a walking aid or assistance by another person because of ataxia

ROMBERG TEST

0 normal
1 mild: mild instability with eyes closed
2 moderate: not stable with eyes closed
3 severe: not stable with eyes open

OTHER CEREBELLAR TESTS

0 normal
1 mild abnormality
2 moderate abnormality
3 severe abnormality

LIMB SPASTICITY (AFTER RAPID FLEXION OF THE EXTREMITY)

0 none
1 mild: barely increased muscle tone
2 moderate: moderately increased muscle tone that can be overcome and full range of motion is possible
3 severe: severely increased muscle tone that is extremely difficult to overcome and full range of motion is not possible
4 contracted

GAIT SPASTICITY

0 none
1 barely perceptible
2 evident: minor interference with function
3 permanent shuffling: major interference with function

OVERALL MOTOR PERFORMANCE

0 normal
1 abnormal weakness (as compared to peers) in performing more demanding tasks, e.g. when walking longer distances, but no reduction in limb strength on formal (confrontational) testing
2 Reduction in strength of individual muscle groups at confrontational testing

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 normal
1 abnormal signs without disability
2 minimal disability: patient complains of motor-fatigability or reduced performance in strenuous motor tasks (motor performance grade 1) and/or BMRC grade 4 in one or two muscle groups
3 mild to moderate paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 4 in more than two muscle groups, and/or BMRC grade 3 in one or two muscle groups (movements against gravity are possible); and/or severe monoparesis: BMRC grade 2 or less in one muscle group
4 marked paraparesis or hemiparesis: usually BMRC grade 2 in two limbs or monoplegia with BMRC grade 0 or 1 in one limb; and/or moderate tetraparesis: BMRC grade 3 in three or more limbs
5 paraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the lower limbs; and/or marked tetraparesis: BMRC grade 2 or less in three or more limbs; and/or hemiplegia;
6 tetraplegia: BMRC grade 0 or 1 in all muscle groups of the upper and lower limbs

NOTE

The presence of severe gait and/or truncal ataxia alone (without severe ataxia in three or four limbs) results in a Cerebellar FS score of 3.
If weakness or sensory deficits interfere with the testing of ataxia, score the patient's actual performance. To indicate the possible role of weakness make an "X" after the Cerebellar FS score.

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

0 normal
1 abnormal signs without disability
2 mild ataxia and/or moderate station ataxia (Romberg) and/or tandem walking not possible
3 moderate limb ataxia and/or moderate or severe gait/truncal ataxia
4 severe gait/truncal ataxia and severe ataxia in three or four limbs
5 unable to perform coordinated movements due to ataxia
X pyramidal weakness (BMRC grade 3 or worse in limb strength) or sensory deficits interfere with cerebellar testing



Dirección Médica
Subdirección de Regulación
y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
TESIS DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
“USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE
RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”
Dra. Erika Liliana Juárez Martínez



5 SENSORY FUNCTIONS

SUPERFICIAL SENSATION (LIGHT TOUCH AND PAIN)

- 0 normal
- 1 signs only: slightly diminished sensation (temperature, figure-writing) on formal testing of which patient is not aware
- 2 mild: patient is aware of impaired light touch or pain, but is able to discriminate sharp/dull
- 3 moderate: impaired discrimination of sharp/dull
- 4 marked: unable to discriminate between sharp/dull and/or unable to feel light touch
- 5 complete loss: anaesthesia

VIBRATION SENSE (AT THE MOST DISTAL JOINT)

- 0 normal
- 1 mild: graded tuning fork 5-7 of 8; alternatively, detects more than 10 seconds but less than the examiner
- 2 moderate: graded tuning fork 1-4 of 8; alternatively, detects between 2 and 10 sec.
- 3 marked: complete loss of vibration sense

POSITION SENSE

- 0 normal
- 1 mild: 1-2 incorrect responses, only distal joints affected
- 2 moderate: misses many movements of fingers or toes; proximal joints affected
- 3 marked: no perception of movement, astasia

***LHERMITTE'S SIGN**

- Does not contribute to the Sensory FS score
- 0 negative
 - 1 positive

***PARAESTHESIAE (TINGLING)**

- Does not contribute to the Sensory FS score
- 0 none
 - 1 present

6 BOWEL AND BLADDER FUNCTIONS

URINARY HESITANCY AND RETENTION

- 0 none
- 1 mild: no major impact on lifestyle
- 2 moderate: urinary retention; frequent urinary tract infections
- 3 severe: requires catheterisation
- 4 loss of function: overflow incontinence

URINARY URGENCY AND INCONTINENCE

- 0 none
- 1 mild: no major impact on lifestyle
- 2 moderate: rare incontinence occurring no more than once a week; must wear pads
- 3 severe: frequent incontinence occurring from several times a week to more than once a day; must wear urinal or pads
- 4 loss of function: loss of bladder control

BLADDER CATHETERISATION

- 0 none
- 1 intermittent self-catheterisation
- 2 constant catheterisation

BOWEL DYSFUNCTION

- 0 none
- 1 mild: no incontinence, no major impact on lifestyle, mild constipation
- 2 moderate: must wear pads or alter lifestyle to be near lavatory
- 3 severe: in need of enemas or manual measures to evacuate bowels
- 4 complete loss of function

***SEXUAL DYSFUNCTION**

Male

- 0 none
- 1 mild: difficulty to maintain erection during intercourse, but achieves erection and still has intercourse
- 2 moderate: difficulty to achieve erection, decrease in libido, still has intercourse and reaches orgasm
- 3 severe: marked decrease in libido, inability to achieve full erection, intercourse with difficulty and hypoorgasmia
- 4 loss of function

Female

- 0 none
- 1 mild: mild lack of lubrication, still sexually active and reaches orgasm
- 2 moderate: dyspareunia, hypoorgasmia, decrease in sexual activity
- 3 severe: marked decrease in sexual activity, anorgasmia
- 4 loss of function

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 mild vibration or figure-writing or temperature decrease only in one or two limbs
- 2 mild decrease in touch or pain or position sense or moderate decrease in vibration in one or two limbs; and/or mild vibration or figure-writing or temperature decrease alone in more than two limbs
- 3 moderate decrease in touch or pain or position sense or marked reduction of vibration in one or two limbs; and/or mild decrease in touch or pain or moderate decrease in all proprioceptive tests in more than two limbs
- 4 marked decrease in touch or pain in one or two limbs; and/or moderate decrease in touch or pain and/or marked reduction of proprioception in more than two limbs
- 5 loss (essentially) of sensation in one or two limbs; and/or moderate decrease in touch or pain and/or marked reduction of proprioception for most of the body below the head
- 6 sensation essentially lost below the head

NOTE

When determining the EDSS step, the Bowel and Bladder FS score must be converted to a lower score as follows:

Bowel and Bladder FS Score	6	5	4	3	2	1
Converted Bowel and Bladder FS Score	5	4	3	3	2	1

Sexual dysfunction can be documented but in general does not impact on FS score because of obvious difficulties in assessment by examining physician

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
- 1 mild urinary hesitancy, urgency and/or constipation
- 2 moderate urinary hesitancy/retention and/or moderate urinary urgency/incontinence and/or moderate bowel dysfunction
- 3 frequent urinary incontinence or intermittent self-catheterisation; needs enemas or manual measures to evacuate bowels
- 4 in need of almost constant catheterisation
- 5 loss of bladder or bowel function; external or indwelling catheter
- 6 loss of bowel and bladder function



7 CEREBRAL FUNCTIONS

* DEPRESSION AND EUPHORIA

- 0 none
1 present: Patient complains of depression or is considered depressed or euphoric by the investigator or significant other.

* Depression and Euphoria are documented on the scoring sheet but are not taken into consideration for FS and EDSS calculation.

DECREASE IN MENTATION

- 0 none
1 signs only: not apparent to patient and/or significant other
2 mild: Patient and/or significant other report mild changes in mentation. Examples include: impaired ability to follow a rapid course of association and in surveying complex matters; impaired judgement in certain demanding situations; capable of handling routine daily activities, but unable to tolerate additional stressors; intermittently symptomatic even to normal levels of stress; reduced performance; tendency toward negligence due to obliviousness or fatigue.
3 moderate: definite abnormalities on brief mental status testing, but still oriented to person, place and time
4 marked: not oriented in one or two spheres (person, place or time), marked effect on lifestyle
5 dementia, confusion and/or complete disorientation

* FATIGUE

- 0 none
1 mild: does not usually interfere with daily activities
2 moderate: interferes, but does not limit daily activities for more than 50 %
3 severe: significant limitation in daily activities (> 50 % reduction)

* Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

- 0 normal
1 signs only in decrease in mentation; mild fatigue
2 mild decrease in mentation; moderate or severe fatigue
3 moderate decrease in mentation
4 marked decrease in mentation
5 dementia

DISTANCE AND TIME REPORTED BY PATIENT

Maximal unassisted walking distance reported by patient (in meters) without rest or assistance and time required to walk max. distance according to patient (in minutes)

ASSISTANCE

- 0 Without help or assistance (allowing the use of an ankle foot orthotic device, without any other type of assistive device)
1 Unilateral assistance: one stick/crutch/brace
2 Bilateral assistance: two sticks/crutches/braces or assistance by another person
3 Wheelchair

DISTANCE

Measure the distance the patient is able to walk in meters.
Unassisted: observe the patient walking unassisted for a minimum distance of 500 meters and measure the time needed, if possible.
Assisted: observe the patient walking with the assistive device or help by another person for a minimum distance of 130 meters, if possible.

AMBULATION SCORE

- 0 Unrestricted
1 Fully ambulatory
2 ≥ 300 meters, but < 500 meters, without help or assistance (EDSS 4.5 or 5.0)
3 ≥ 200 meters, but < 300 meters, without help or assistance (EDSS 5.0)
4 ≥ 100 meters, but < 200 meters, without help or assistance (EDSS 5.5)
5 Walking range < 100 meters without assistance (EDSS 6.0)
6 unilateral assistance, ≥ 50 meters (EDSS 6.0)
7 bilateral assistance, ≥ 120 meters (EDSS 6.0)
8 unilateral assistance, < 50 meters (EDSS 6.5)
9 bilateral assistance, ≥ 5 meters, but < 120 meters (EDSS 6.5)
10 Uses wheelchair without help; unable to walk 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day (EDSS 7.0)
11 Uses wheelchair with help; unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need some help in transferring and in wheeling self (EDSS 7.5)
12 essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms (EDSS 8.0)

8 AMBULATION

Unrestricted ambulation means the patient is able to walk a distance without assistance that is regarded as normal, compared with healthy individuals of similar age and physical condition. In this case the EDSS step can be anything between 0 and 5.0, depending on the FS scores.

Fully ambulatory means at least 500 meters of ambulation without assistance, but not unrestricted. The EDSS step can be anything between 2.0 and 5.0, depending on the FS scores. In this case, the pyramidal and/or cerebellar FS must be ≥ 2 to reflect this "restriction" of ambulation.

If ambulation is < 500 meters, the EDSS step must be ≥ 4.5 depending on the walking ranges provided by the ambulation score (see next page) and combination of FS scores. EDSS steps 5.5 to 8.0 are exclusively defined by the ability to ambulate and type of assistance required, or the ability to use a wheelchair.

If assistance is needed, the definitions of EDSS steps 6.0 or 6.5 include both a description of the type of assistance required when walking and the walking range. Assistance by another person is equivalent to bilateral assistance.

NOTE

The ambulation score represents both a description of walking range and the type of assistance required for ambulation. The score replaces the former use of several checkboxes (paragraph 8 ambulation on the scoring sheet) but does NOT introduce new definitions. The use of wheelchair can now be scored on the scoring sheet. Please indicate the reported distance and time for the patient in the appropriate field on the scoring sheet, followed by the type of assistance and the walking distance measured during the assessment.

9 EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

- 0 normal neurological exam (all FS grade 0)
1.0 no disability, minimal signs in one FS (one FS grade 1)
1.5 no disability, minimal signs in more than one FS (more than one FS grade 1)
2.0 minimal disability in one FS (one FS grade 2; others 0 or 1)
2.5 minimal disability in two FS (two FS grade 2; others 0 or 1)
3.0 moderate disability in one FS (one FS grade 3; others 0 or 1) though fully ambulatory; or mild disability in three or four FS (three/four FS grade 2; others 0 or 1) though fully ambulatory
3.5 fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one FS grade 3) and mild disability in one or two FS (one/two FS grade 2) and others 0 or 1; or fully ambulatory with two FS grade 3 (others 0 or 1); or fully ambulatory with five FS grade 2 (others 0 or 1)
4.0 ambulatory without aid or rest for ≥ 500 meters; up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps
4.5 ambulatory without aid or rest for ≥ 300 meters; up and about much of the day, characterised by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 and combination of lesser grades exceeding limits of previous steps
5.0 ambulatory without aid or rest for ≥ 200 meters (usual FS equivalents include at least one FS grade 5, or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0)
5.5 ambulatory without aid or rest for ≥ 100 meters
6.0 unilateral assistance (cane or crutch) required to walk at least 100 meters with or without resting (see chapter 8, Ambulation)
6.5 constant bilateral assistance (canes or crutches) required to walk at least 20 meters without resting (see chapter 8, Ambulation)
7.0 unable to walk 5 meters even with aid; essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5 unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need some help in transferring and in wheeling self
8.0 essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms
8.5 essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions
9.0 helpless bed patient; can communicate and eat
9.5 totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow
10 death due to MS

Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's *Functional Systems 1* and *Expanded Disability Status Scale 1*. ¹ Slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983;33,1444-52 © L. Kappos, Department of Neurology, University Hospitals, CH-4031 Basel, Switzerland; Version 1/2005

13. BIBLIOGRAFIA

- 1) Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. **The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS.** Neurology. 1999;53:466—72.
- 2) Amer M. Awad, Olaf Stuve. **Inmunopatogénesis de la Esclerosis Múltiple: Nuevas perspectivas e implicaciones terapéuticas.** Continuum Lifelong Learning Neurol 2010;16 (5).
- 3) Benjamin M. Greenberg, Bhupendra O. Khatri, John F. Kramer. **Current And Emerging Multiple Sclerosis Therapeutics.** Continuum Lifelong Learning Neurol 2010;16(5)
- 4) www.fda.gov. U.S Department of Health & Human Services. **Approval Letter - Natalizumab (marketed as Tysabri) (11/23/2004)** From Drugs@FDA (11/23/2004)
- 5) Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H., et al. **A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.** N Engl J Med (2006)354: 899–910 (AFFIRM).
- 6) Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A., Confavreux C., Galetta S.L., Radue E.W., et al. (2006) **Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.** N Engl J Med 354: 911–923. (SENTINEL).
- 7) Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. **A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis.** N Engl J Med 2003;348:15-23.
- 8) Yousry T.A., Major E.O., Ryschkewitsch C., Fahle G., Fischer S., Hou J., et al. **Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy.** N Engl J Med 2006 354: 924–933.
- 9) Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A., Confavreux C., Giovannoni G., Galetta S.L., et al. **The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL.** J Neurol 2009 256: 405–415
- 10) Iaffaldano P., Onghia M., Trojano M. **Safety Profile of tysabri: International risk management plan.** Neurol Sci (2009) (Suppl 2):S 159-S162).
- 11) Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M., Stefoski D., Bates D., Polman C.H., et al. **Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study.** Lancet Neurol (2009) 8: 254–260.
- 12) Tadeschi G., Amato M., D'Alessandro R., et al. **The pharmacovigilance program on natalizumab in Italy: 2 years of experience.** Neurol Sci (2009) 30 (Suppl 2):S163-S165.
- 13) Putzki N, Kollia K, Woods S, Igwe E, Diener HC, Limmroth V. **Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis.** Eur J Neurol 2009; 16: 424–426.
- 14) Oturai A.B., Koch-Henriksen N., Petersen T., Jensen P.E., Sellebjerg F., Sorensen P.S. **Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study.** Eur J Neurol 2009;16: 420–423.
- 15) Rudick R., Panzara M., **Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis.** Biologics: Targets & Therapy 2008: 2(2) 189-199
- 16) Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, et al. **Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Effects of Natalizumab.** Ann Neurol 2007 62: 335–346
- 17) Comi G. **Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab.** Neurol Sci (2009) 30 (Suppl 2): S155-S158
- 18) Hutchinson M. **Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis.** Therapeutics and Clinical Risk management 2007;3 (2) 259-268.
- 19) Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. **Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring.** Lancet Neurol. 2007;6:431—41.
- 20) Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. **Cost effectiveness Analyses of Natalizumab (Tysabri) Compared with other disease. Modifying Therapies for People with Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.** Pharmacoeconomics 2008;26(7).



- 21) Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. **Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden.** *Mult Scler* 2008;14:679.
- 22) Chiao E., Myer K. **Cost-effectiveness and Budget impact of Natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis.** *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (6)
- 23) Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. **GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *Neurology.* 2009;72:806—12
- 24) Gonzalez O., Sotelo J. **Is the frequency of multiple sclerosis increasing in México?.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 59:528-530
- 25) Carrá A., Macías-Islas M., Gabbai A., Correale J, Bolaña C, et al. **Optimizing outcomes in multiple sclerosis: consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in Latin America.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 November; 4(6): 349–360
- 26) Bradley WG, **Neurology in Clinical Practice**, Ed Elsevier, 5ta edición, pp 1583 – 1613
- 27) Secretaría de salud. Consejo de salubridad General. **Guías de práctica clínica. Tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple. Evidencias y recomendaciones.** CENETEC. 2010.
- 28) **Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systems1 and Expanded Disability Status Scale1.** ¹ Slightly modified from J.F. Kurtzke, *Neurology* 1983;33,1444-52 © L. Kappos, Department of Neurology, University Hospitals, CH-4031 Basel, Switzerland; Version 1/2005
- 29) Fischer J., Jak A. Kniker J., Rudick R., Cutter G. **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Administration and Scoring Manual. Revised,** National Multiple Sclerosis Society. October 2001.

Reclutamiento y valoración de pacientes.

**Colaboración Especial: Dra. Cinthia Ramírez Buenrostro (Servicio Neurología)
Erika Citlali Pérez Zamora (Neuropsicóloga)**



CONSENTIMIENTO INFORMADO

USO DE NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

REMITENTE RECURRENTE EN LA POBLACIÓN DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

Iniciales del paciente:

Estimado paciente:

Se le está invitando a participar en el estudio llamado "Uso de Natalizumab en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en la población del CMN 20 de Noviembre". Natalizumab es un medicamento indicado para los pacientes que presentan falla terapéutica a tratamiento de primera línea o alta agresividad de la enfermedad como la que usted padece. Fue aprobado para su utilización en Estados Unidos, países de la Unión Europea y actualmente en México. El tratamiento con natalizumab lo recibirá usted como parte de la atención que requiere para su enfermedad independientemente de su participación en el estudio.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que ayuda a impedir que las células que provocan inflamación en la Esclerosis Múltiple vayan al cerebro, con lo que se reduce el daño nervioso que esto ocasiona.

Antes de decidir su participación, es importante que usted entienda por qué se está realizando este estudio, a quienes involucra y los posibles beneficios o malestares. Lea cuidadosamente esta hoja de información y siéntase libre de discutir sus dudas con el médico si así lo requiere. Depende de usted si participa o no. Si decide participar firme y feche la hoja de consentimiento informado al final de esta hoja de información. Puede retirar su consentimiento en cualquier momento para lo cual no se necesita dar alguna razón. La atención médica que recibe no se verá afectada.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es evaluar la respuesta al uso de Natalizumab en pacientes con falla terapéutica o forma agresiva de la enfermedad de nuestro hospital. Se evaluarán las recaídas, la progresión de la discapacidad así como los estudios de imagen (resonancia magnética). De forma secundaria se evaluarán el área cognitiva y la calidad de vida.

LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO

En el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre



IMPLICACIONES DE SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

Como parte de su seguimiento con este medicamento se realizarán evaluaciones mensuales, a los 6 y 12 meses de tratamiento, se aplicarán cuestionarios específicos en estas fechas para recolección de datos. Su participación en el estudio consistirá únicamente en recabar información de su expediente clínico así como de su evaluación mensual que se añadirá a su expediente clínico.

BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

No recibirá beneficio inmediato por participar en este estudio. La información que se obtenga podrá ayudar a decidir el mejor tratamiento para las personas con una afección similar.

PAGO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

No recibirá ni aportará ningún tipo de pago por participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN PERSONAL

Usted no será identificado por su nombre en ningún informe. Los resultados del estudio pueden ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada y para asegurar esto, los investigadores se referirán a su persona utilizando el número de expediente clínico.

A QUIEN DEBO LLAMAR SI TENGO PREGUNTAS O INQUIETUDES

Si tiene preguntas acerca de este estudio o si considera que necesita información acerca del mismo, comuníquese con los investigadores responsables, cuyos datos aparecen al final de esta carta de consentimiento informado.



Nombre del paciente: _____ Fecha de nacimiento _____
(Nombre completo en mayúsculas) (día/mes/año)

Firma _____ Fecha _____ Hora _____
Paciente/ Representante legal del paciente)

Nombre del representante legal del paciente (Si corresponde):

(Nombre completo en Mayúsculas)

Autoridad del representate legal del paciente (si corresponde):

(El representante legal del paciente otorga el consentimiento informado si el paciente está imposibilitado legalmente para otorgarlo)

Firma de testigos:

Nombre del testigo 1:

(Nombre completo en Mayúsculas)

Firma: _____ Fecha _____
Firma testigo 1

Dirección del testigo 1 Relación con el paciente

Nombre del testigo 2:

(Nombre completo en Mayúsculas)

Firma: _____ Fecha _____
Firma testigo 2

Dirección del testigo 2 Relación con el paciente

Declaración de la persona que obtiene el consentimiento informado

Yo, el suscrito, he explicado plenamente los detalles de este estudio clínico como se describe en la hoja de información para el paciente y Forma de consentimiento informado al paciente antes mencionado.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento informado:

(Nombre completo en Mayúsculas)

Firma:

_____ **Fecha** _____

Firma de la persona que obtiene el consentimiento informado

Doy fe que yo o mi representante analizamos este estudio con el paciente antes mencionado.

Dra. Sandra Quiñones Aguilar/ Dra. Erika Juárez Martínez

Firma del investigador principal o subinvestigador

Av. Félix Cuevas 540 Col del Valle. Deleg. Benito Juárez, México D.F. Tel 52003474/52005003 ext. 14291/14292.

Dr. Abel Archundia García. Presidente del Comité de Ética

San Lorenzo 5012, 1er piso, Col. Del Valle, Deleg. Benito Juárez, México D.F. Tel 52005003 ext. 14629

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



“EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS”
www.mitesis.mx

 01 800 841 39 47
copilco@mitesis.mx