



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Epidemiología de pacientes con
Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
en tratamiento con Natalizumab
Población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGIA

PRESENTA:

DRA. CINTHIA RAMÍREZ BUENROSTRO

ASESORA:

DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR



ISSSTE

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE

MÉXICO, D. F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
JEFA DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA

DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR
ASESOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA

DRA. CINTHIA RAMIREZ BUENROSTRO
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE NEUROLOGIA

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	
I. Epidemiología de Esclerosis Múltiple en México y en el mundo.....	5
II. Criterios diagnóstico de Esclerosis Múltiple	7
III. Tratamientos disponibles para la enfermedad	10
IV. Indicaciones del tratamiento con Natalizumab	10
Eficacia demostrada	11
V. Factores pronóstico en Esclerosis Múltiple	11
VI. Etiología de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva por virus de JC en pacientes en tratamiento con Natalizumab	12
VII. Riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	13
METODOLOGIA DEL ESTUDIO	
I. Justificación	14
II. Objetivo general	14
III. Objetivos específicos	14
IV. Objetivos secundarios	15
V. Población	15
a. Criterios de inclusión	15
b. Criterios de exclusión	15
c. Criterios de eliminación	16
VI. Definición de variables	16
VII. Método	18
VIII. Definición del procesamiento de la información	20
IX. Consideraciones éticas	20
X. Resultados	20
XI. Tablas	23
XII. Discusión	26
XIII. Conclusiones	28
XIV. Bibliografía	29

RESUMEN

INTRODUCCION: El CMN 20 de Noviembre es un centro de referencia para pacientes con Esclerosis Múltiple en donde se atienden pacientes en su variedad Remitente Recurrente con fracaso a tratamiento de primera línea. En estos pacientes la administración de una segunda línea de tratamiento con Natalizumab ha mostrado buenos resultados, pero no se conoce si las características epidemiológicas tienen efectos en la efectividad como se mencionan con las primeras líneas de tratamiento.

OBJETIVO: Conocer las características epidemiológicas en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre

MATERIAL Y MÉTODOS: Se reclutaron a los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente sometidos a tratamiento con Natalizumab, obteniendo las características epidemiológicas del registro interno del servicio de Neurología y del expediente clínico de los pacientes.

RESULTADOS: Edad promedio de inicio de la enfermedad fue a los 25 ± 10 años, el 48.6% pertenecían al sexo femenino. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue a los 25 ± 9 años. La edad promedio de inicio del tratamiento modulador de la enfermedad fue de 29 ± 9 años. La sintomatología motora fue la más común con un 31.4%. Número de brotes promedio antes de iniciar el tratamiento con Natalizumab fue de 2.2 ± 0.8 . El grado de discapacidad de acuerdo a la escala EDSS fue de 4.2 ± 2.1 . Número de aplicaciones mensuales promedio fue de 11.5 ± 7.1 . Uso de inmunosupresión previa fue de un 34.3%. Intervalo promedio entre la edad de inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento fue de 4 años.

CONCLUSIONES: La edad del paciente, la edad de inicio de los síntomas, la edad de inicio del tratamiento y la sintomatología motora se asocian significativamente con el grado de discapacidad EDSS. El género, la sintomatología sensitiva y visual pura no mostraron asociación significativa con el grado de discapacidad EDSS. La sintomatología más común fue la motora pura y fue la que tuvo una mayor proporción de pacientes con un alto EDSS. La mayoría de los pacientes con prueba para determinar el virus JC tienen un riesgo mínimo de LMP. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento no es significativamente diferente entre los pacientes con un bajo y un alto EDSS.

ANTECEDENTES

I. EPIDEMIOLOGÍA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN MÉXICO Y EN EL MUNDO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria degenerativa del sistema nervioso central que condiciona en el paciente una discapacidad progresiva tanto física como cognitiva. La autoinmunidad es la principal teoría que se considera contribuye en la patogénesis. (Amer M. Awad, 2010)

Dentro de los factores de riesgo relacionados con la enfermedad se encuentran los de origen genético, particularmente la relación con distintos patrones del complejo mayor de histocompatibilidad, como lo son el HLA DRB1* 1501 (HLA DR15), que le confiere al paciente un mayor riesgo de tener la enfermedad.

Los factores de riesgo ambientales también relacionados se encuentran en relación a los datos de migración y las diferencias geográficas que juegan un papel en distintas teorías relacionadas con la exposición infecciosa en la edad adulta temprana que aumenta la susceptibilidad para presentar la enfermedad. Algunos datos sugieren la exposición de forma temprana en el adulto joven al virus de Epstein Barr.

En relación a los patrones de mayor y menor riesgo relacionados a los lugares de mayor o menor altitud, se han observado diferencias geográficas, en donde los residentes de mayores altitudes muestran un aumento en el riesgo para la enfermedad, teniendo en ocasiones el mismo perfil genético que otros individuos sanos.

Existen otros factores asociados a la altitud, uno de los factores de estudio es la exposición a la luz, siendo que hay estudios que indican que los residentes con mayor exposición al sol tienen menor riesgo de mortalidad por Esclerosis

Múltiple, así también la prevalencia de la enfermedad está relacionada con la altitud del sitio. (Young C.A, 2011)

La incidencia mundial de Esclerosis Múltiple se encuentra en ascenso, y se estima en 3.6/100,000 personas-año en mujeres y 2.0/100,000 personas-año en hombres, con predominio en las mujeres. En México se han realizado pocos estudios epidemiológicos de la EM, el primero se realizó en 1970 en el Hospital 20 de Noviembre de la ciudad de México del ISSSTE, informando una prevalencia de 1.6 x 100,000 habitantes. (Alter M, 1970)

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, estudios hechos en 1973 y 1992 muestran un aumento de los casos observados; 12% en los primeros 5 años y del 88% en los últimos 15 años, con un incremento de 62% en los últimos 5 años, hasta ocupar en 1990 la segunda causa de admisión hospitalaria. En este estudio los autores concluyen una incidencia familiar baja, una edad de inicio temprano y discapacidad a largo plazo menor en comparación con países con mayor prevalencia. (Gonzalez O, 1995)

En el 2002 en un estudio realizado en la frontera de México se observó una frecuencia de 6.3 x 100,000 habitantes y si solo se analiza la población en riesgo es decir el grupo entre 15 y 60 años de edad se incrementa a 12 casos por 100,000 habitantes. (Velázquez M, 2002)

En el 2003 el mismo grupo realizó un estudio multicéntrico de la EM en México en el cual se describen las características de 337 pacientes con la enfermedad, concluyendo que el perfil sociodemográfico de los pacientes no difiere de lo publicado en otros países. (Velazquez M, 2003)

Es así que los informes iniciales ubican a México como un país con una prevalencia baja de EM, sin embargo series de casos en hospitales y en la experiencia de neurólogos que laboran en diversas instituciones de salud sugieren que la prevalencia es más alta de lo mencionado. (De la Maza M, 2000)

La mortalidad atribuible a complicaciones por esclerosis múltiple es del 12% a 10 años de inicio de la enfermedad, perteneciendo el 85% de los pacientes con EM a la modalidad Remitente Recurrente (EM-RR). (Gonzalez O, 1995)

II. CRITERIOS DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS
DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:
Periventricular
Juxtacortical
Infratentorial
Spinal cord ^b
Based on Swanton et al 2006, 2007. ^{22,27}
^a Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.
^b If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.
MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT
DIT Can Be Demonstrated by:
1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time
Based on Montalban et al 2010. ²⁴
MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.

TABLE 3: 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS in Disease with Progression from Onset

PPMS May Be Diagnosed in Subjects With:

1. One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined)
2. Plus 2 of the 3 following criteria^a:
 - A. Evidence for DIS in the brain based on ≥ 1 T2^b lesions in at least 1 area characteristic for MS (periventricular, juxtacortical, or infratentorial)
 - B. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2^b lesions in the cord
 - C. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

^aIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, all symptomatic lesions are excluded from the Criteria.

^bGadolinium enhancement of lesions is not required.

MS = multiple sclerosis; PPMS = primary progressive MS; DIS = lesion dissemination in space; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

Demonstrate dissemination of lesions in space (DIS) and Time (DIT)

TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^d : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

If the Criteria 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 clinical presentation, then the diagnosis is “not MS.”

^aAn attack (relapse; exacerbation) is defined as patient-reported or objectively observed events typical of an acute inflammatory demyelinating event in the CNS, current or historical, with duration of at least 24 hours, in the absence of fever or infection. It should be documented by contemporaneous neurological examination, but some historical events with symptoms and evolution characteristic for MS, but for which no objective neurological findings are documented, can provide reasonable evidence of a prior demyelinating event. Reports of paroxysmal symptoms (historical or current) should, however, consist of multiple episodes occurring over not less than 24 hours. Before a definite diagnosis of MS can be made, at least 1 attack must be corroborated by findings on neurological examination, visual evoked potential response in patients reporting prior visual disturbance, or MRI consistent with demyelination in the area of the CNS implicated in the historical report of neurological symptoms.

^bClinical diagnosis based on objective clinical findings for 2 attacks is most secure. Reasonable historical evidence for 1 past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristics for a prior inflammatory demyelinating event; at least 1 attack, however, must be supported by objective findings.

^cNo additional tests are required. However, it is desirable that any diagnosis of MS be made with access to imaging based on these Criteria. If imaging or other tests (for instance, CSF) are undertaken and are negative, extreme caution needs to be taken before making a diagnosis of MS, and alternative diagnoses must be considered. There must be no better explanation for the clinical presentation, and objective evidence must be present to support a diagnosis of MS.

^dGadolinium-enhancing lesions are not required; symptomatic lesions are excluded from consideration in subjects with brainstem or spinal cord syndromes.

MS = multiple sclerosis; CNS = central nervous system; MRI = magnetic resonance imaging; DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; CSF = cerebrospinal fluid; IgG = immunoglobulin G.

III. TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA ENFERMEDAD

En la actualidad existen fármacos modificadores de la enfermedad basados en la modulación del sistema inmune llamados de primera línea, los cuales iniciaron su uso en 1993 en Europa y hasta 1994 en México. Sin embargo, hay pacientes en los que la enfermedad no se controla o padecen formas más agresiva de la enfermedad. Debido a esto se desarrolló un nuevo fármaco llamado Natalizumab, tratamiento de segunda línea, que actúa de forma más rápida y agresiva contra la enfermedad, cuya acción consistente en inhibir selectivamente a las moléculas de adhesión ($\alpha 4\beta 1$ integrina) inhibiendo la migración leucocitaria al parénquima cerebral, atenuando la inflamación y previniendo la formación de lesiones que condicionan el desarrollo de la enfermedad. (Benkert y cols., 2012)

IV. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

En 2006 Natalizumab es aprobado nuevamente por la FDA como monoterapia para Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EM RR) tras la revisión de recomendaciones de seguridad y plan de manejo de riesgos. En el 2009 fue aprobado por la EMEA (European Medicines Agency), indicándose en pacientes que reúnan las siguientes características: (Putzki N., 2009)

Actividad elevada de la enfermedad a pesar del tratamiento con Interferón 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
- 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:

- 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.

EFICACIA DEMOSTRADA

El estudio AFFIRM informa que el Natalizumab redujo el porcentaje de recaídas clínicas en un 68% ($p < 0.001$), el riesgo sostenido de progresión de discapacidad en 12 semanas en un 42% y en 54% a 24 semanas, así como de lesiones que refuerzan con gadolinio en un 92% ($p < 0.001$) en RMN de cerebro. (Bloomgren G, 2012, Havrdova E., 2009)

En el estudio realizado por la Federación Europea (Putzki N., 2009) observó 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. (Putzki N., 2009)

V. FACTORES PRÓNOSTICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Existen algunos factores que han sido relacionados con la agresividad de la evolución de la enfermedad como:

Sexo: Varios estudios encuentran que el sexo masculino es un factor de mal pronóstico ya que supone un riesgo mayor de evolución a formas agresivas. (Martínez Yélamos S, 1999, Nortvedt MV, 2003, Kobelt G, 2003)

Edad de inicio de la enfermedad: Casi todos los autores concuerdan en que la edad de inicio tardía supone un factor de mal pronóstico, en cuanto a la evolución, sobre todo en las formas remitentes recurrentes de la enfermedad. La enfermedad después de los 30 años alcanza la forma progresiva 7 años

antes que los que debutan más jóvenes. (Rudick RA, 1992, Martínez Yélamos S, 1999, Nortvedt MV, 2003).

Presentación Clínica inicial: El inicio en forma de neuritis óptica se ha asociado a buen pronóstico. El inicio con afección de fibras sensitivas en SNC parece conferir un menor riesgo de evolución a formas progresivas, contrastando cuando se presenta la afección cerebelosa o motora. (Cervera-Deval J, 1994, Iskedjian M, 2005)

Grado de discapacidad de la enfermedad: Clásicamente la velocidad en la adquisición de discapacidad en las primeras fases se relaciona de forma discreta con la evolución de la discapacidad a largo plazo. La aparición precoz de una discapacidad residual moderada (Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS) 3) se asoció a la aparición de una discapacidad grave. (Benito-León J, 2003) (VER ANEXO 1 DE ESCALA EDSS)

Número de brotes: Cuantos más brotes se sufran en los primeros 2 años, peor será el pronóstico en lo que respecta a la aparición de discapacidad. (Cervera-Deval J, 1994)

VI. ETIOLOGIA DE LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA POR VIRUS DE JC EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON NATALIZUMAB

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del SNC causada por el poliomavirus JC que infecta a los oligodendrocitos. El virus está presente en la mayoría de las personas sanas en quienes la seroprevalencia de anticuerpos anti JC es de un 20-80%. (Yoursy T., 2006, Kappos L., 2007)

LMP ocurre principalmente en personas inmunocomprometidas. El tratamiento con Natalizumab incrementó el riesgo para desarrollar LMP pero su causa en un principio fue desconocida sin embargo se sugirió que se

debía al involucro de las alteraciones en el tráfico de linfocitos por el tratamiento, el virus de JC presente, la disminución de la respuesta inmunitaria por utilización de tratamientos inmunosupresores previo al uso de Natalizumab o la combinación de todos estos procesos. (Rudick R., 2006)

VII. RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

El riesgo de LMP puede ser estratificado en varios grupos dependiendo de tres factores. El principal de ellos es la infección por virus JC que representa un riesgo de 0.09 casos por 1000 pacientes, pero si estos pacientes recibieron un tratamiento inmunosupresor previo al tratamiento con Natalizumab se incrementa el riesgo entre 1.6 y 11.1 x 1000 casos dependiendo de la duración del tratamiento con Natalizumab. Si los pacientes no recibieron tratamiento inmunosupresor previo, el riesgo oscila entre 0.56 y 4.6 x 1000 casos dependiendo igual de la duración del tratamiento inmunosupresor ya que a mayor duración del tratamiento es mayor el riesgo de infección del virus. Debido a que la presencia del virus es la causa necesaria para el desarrollo de LMP el riesgo en los pacientes sin anticuerpos contra el virus de JC es menor a 0.09 por 1000. En el momento actual no existe ninguna herramienta que al inicio del tratamiento pueda predecir el riesgo de LMP por lo que el inicio del tratamiento se debe decidir con base a las características clínicas y la falta de respuesta a otros tratamientos. Por lo que con estas observaciones podemos estratificar a nuestros pacientes de forma individual y conocer el riesgo de LMP en cada uno de ellos clasificándolos en 4 categorías (mínimo, bajo, medio y alto), para poder así hacer las recomendaciones correspondientes a cada uno e incluso plantear la retirada del fármaco si es necesario. (Bloomgren G, 2012)

I. JUSTIFICACIÓN

Nuestra institución es un centro de referencia para pacientes con Esclerosis Múltiple y en esta población hemos observado una cantidad importante de pacientes con EM en su variedad Remitente Recurrente que tienen fracaso terapéutico a tratamiento de primera línea, informándose en la literatura médica el efecto que tienen las características epidemiológicas de los pacientes con EM sobre el éxito o fracaso del tratamiento.

El Natalizumab ha mostrado efectividad en el control de EM-RR, pero no se ha establecido el efecto en relación a las características epidemiológicas de los pacientes con modalidad Remitente Recurrente en nuestra población, por lo que se propone este estudio para conocer la epidemiología de los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab como segunda línea de tratamiento, lo que contribuirá a conocer las características de estos pacientes y nos permitirá analizar las variables relacionadas con los resultados de la segunda línea de tratamiento.

II. OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre

III. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de EMRR en el Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.
2. Determinar la Proporción de pacientes en tratamiento con Natalizumab.
3. Conocer las características epidemiológicas y factores pronóstico de pacientes con EMRR tratados con Natalizumab como segunda línea de tratamiento.

IV. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer el riesgo de los pacientes con Esclerosis Múltiple en su variedad Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab de desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

V. POBLACION

Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes atendidos en el servicio de Neurología con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en tratamiento con Natalizumab.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con otra enfermedad autoinmunitaria concomitante
2. Pacientes que reciban al momento del estudio otro tipo de tratamiento inmunosupresor distinto a Natalizumab (mitoxantrona, ciclofosfamida, mitoxantrona, metotrexate, azatioprina, metilmicofenolato)
3. Pacientes que reciban al momento del estudio otro tipo de tratamiento inmunomodulador distinto a Natalizumab (interferones 6, 8, 12 millones y acetato de glatiramero)
4. Pacientes con otra variedad de Esclerosis Múltiple: Primaria Progresiva, Recurrente Progresiva y Secundariamente Progresiva

C. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente clínico incompleto

VI. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Independientes

Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Definición conceptual: Enfermedad progresiva crónica, inflamatoria y desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC) con brotes caracterizados por déficit neurológico de duración mayor a 24 horas seguidas de recuperación completa o parcial.

Definición operacional: Se considera presente o ausente en base a la clínica de brotes caracterizados por déficit neurológico de duración mayor a 24 horas seguidas de recuperación completa o parcial, y por imagen observación de lesiones desmielinizantes en SNC en RMN que cumplan criterios de la enfermedad. (VER CRITERIOS PREVIAMENTE DESCRITOS PARA EM)

Tipo de variable: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: Presente o Ausente

Tratamiento con Natalizumab

Definición conceptual: Utilización de anticuerpo monoclonal Natalizumab 300 mg intravenoso con aplicación única mensual.

Definición operacional: Se considera presente o ausente el uso de anticuerpo monoclonal Natalizumab.

Tipo de variable: Cualitativa Nominal

Nivel de medición: Presente o Ausente

Dependientes

Tiempo entre inicio de síntomas e inicio de tratamiento modificador de enfermedad

Definición conceptual: Se considera el tiempo que paso entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento modificador de enfermedad ya sea inmunomodulador o inmunosupresor.

Definición operacional: Se considera el número de meses.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Nivel de medición: Meses

Presentación clínica inicial:

Definición conceptual: Se considera la sintomatología inicial predominante.

Definición operacional: Se considera la sintomatología visual, síntomas sensitivos, síntomas motores o síntomas cerebelosos.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Nivel de medición: Visuales, sensitivos, motores o cerebelosos.

Grado de discapacidad actual:

Definición conceptual: Se considera el puntaje en la escala expandida de estatus de incapacidad (EDSS) al momento del estudio) (VER ANEXO 1 DE ESCALA EDSS)

Definición operacional: Se considera un puntaje de 0 a 10

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Nivel de medición: Puntuación

Número de brotes por año antes del inicio del tratamiento con Natalizumab

Definición conceptual: Se considera el número de brotes de la enfermedad por año antes de la primera dosis de Natalizumab.

Definición operacional: Se considera el número de brotes en el lapso de 12 meses.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Nivel de medición: Número de brotes.

Número de aplicaciones del medicamento Natalizumab

Definición conceptual: La cantidad de veces que se ha aplicado el medicamento, siendo aplicación única de 300 mg IV por dosis mensual

Definición operacional: Se considerará sólo el número de veces que se ha aplicado el medicamento hasta el momento del estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Nivel de medición: Número de aplicaciones

Uso de Inmunosupresión previa previa al tratamiento con Natalizumab

Definición conceptual: Utilización de ciclofosfamida, mitoxantrona, metotrexate, azatioprina, metilmicofenolato, previo al tratamiento con natalizumab.

Definición operacional: Se considerara como presente el uso previo de alguno de los fármacos antes mencionados.

Tipo de variable: Cualitativa binominal

Nivel de medición: Presente o ausente

Anticuerpos JC sérico:

Definición conceptual: Presencia o ausencia de anticuerpos contra virus de JC detectados en sangre que indica que el paciente ha sido expuesto al JCV en un tiempo indeterminado.

Definición operacional: Se considera positivo o negativo.

Tipo de variable: Cualitativa binominal

Nivel de medición: Presente o ausente

VII. METODO

Se reclutaron a los pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que han sido sometidos a tratamiento con Natalizumab obteniendo los datos del registro interno del servicio de Neurología. Del expedientes clínicos

impresos y electrónicos registramos las siguientes variables: Sexo, edad, edad de inicio de la enfermedad, tiempo entre inicio de síntomas e inicio del tratamiento, debut de la enfermedad con síntomas visuales, sensitivos, motores o cerebelosos, brotes/año antes del inicio de Natalizumab, grado de discapacidad actualmente (EDSS), número de aplicación mensual de Natalizumab al momento del estudio, uso de inmunosupresión previa, anticuerpos anti JC séricos.

ANEXO 1

Con la siguiente escala de evaluación se determinó el grado de discapacidad.

0.0	Normal neurological exam
1.0	No disability, but minimal signs in one functional system (FS) are present.
1.5	No disability, but minimal signs in more than one FS are present.
2.0	Minimal disability in one FS is present.
2.5	There is mild disability in one FS or minimal disability in two FS.
3.0	There is moderate disability in one FS or mild disability in three or four FS. However, the person is still fully ambulatory.
3.5	The person is fully ambulatory, but has moderate disability in one FS and mild disability in one or two FS; or moderate disability in two FS; or mild disability in five FS.
4.0	The person is fully ambulatory without aid, and is up and about most of the day (12 hours) despite relatively severe disability. He or she is able to walk 500 meters without aid or rest.
4.5	The person is fully ambulatory without aid, and is up and about much of day. He or she is able to work a full day, but may otherwise have some limitations of full activity or require minimal assistance. This is considered relatively severe disability. Able to walk 300 meters without aid.
5.0	The person is able to walk 200 meters without aid or rest. Disability impairs full daily activities, such as working a full day without special provisions.
5.5	The person is able to walk 100 meters without aid or rest. Disability precludes full daily activities.
6.0	The person needs intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch or brace) to walk 100 meters with or without resting.
6.5	The person needs constant bilateral support (cane, crutch or braces) to walk 20 meters without resting.
7.0	The person is unable to walk beyond five meters even with aid, and is essentially restricted to a wheelchair. However, he or she wheels self and transfers alone, and is active in wheelchair about 12 hours a day.
7.5	The person is unable to take more than a few steps and is restricted to wheelchair, and may need aid to transfer. He or she wheels self, but may require a motorized chair for a full day's activities.
8.0	The person is essentially restricted to bed, a chair or a wheelchair, but may be out of bed much of day. He or she retains self care functions and has generally effective use of arms.
8.5	The person is essentially restricted to bed much of day, but has some effective use of arms and retains some self care functions.
9.0	The person is confined to bed, but still able to communicate and eat.
9.5	The person is totally helpless and bedridden and is unable to communicate effectively or eat and swallow.
10.0	Death due to MS.

VIII. DEFINICION DEL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Se construyó una base de datos con la información recabada en las hojas de recolección en el programa SPSS versión 21. Se realizó un análisis descriptivo de los datos calculando media y desviación estándar. El análisis de asociación con Correlación de Pearson y Spearman. El tiempo en que recibieron tratamiento de segunda línea y el inicio de la enfermedad y sobrevida se calculó con Kaplan Meier y regresión de Cox Consideraremos significancia estadística con $P < 0.05$.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud establecidos por la Institución.

X. RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes con una edad media de 36 ± 10 , de los cuales el 48.6% ($n=17$) fueron del sexo femenino y el 51.4% ($n=18$) del sexo masculino. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue a los 25 ± 9 . La edad de inicio del tratamiento modulador de la enfermedad es 29 ± 9 . En cuanto a los síntomas de debut de la enfermedad lo más frecuente fueron los síntomas motores puros con un 31.4% ($n=11$) siendo lo menos común la asociación motor, sensitivo y cerebeloso con un 2.9% ($n=1$). Tabla 1.

El promedio de brotes antes de iniciar el tratamiento con natalizumab fue de 2.2 ± 0.8 . El grado de discapacidad de acuerdo a la escala EDSS fue de 4.2 ± 2.1 . En cuanto al número de aplicaciones mensuales de Natalizumab fue de 11.7 ± 7.5 . El uso de inmunosupresión previa fue de un 34.3% ($n=12$). Tabla 2.

El intervalo promedio entre la edad de inicio de los síntomas y el inicio de tratamiento fue de 4 ± 2 años. El 62.9% (n=22) de los pacientes mostraron un EDSS menor a 5 (EDSS bajo). El 68.6% (n=24) de los pacientes mostró menos de 30 años cuando iniciaron los síntomas de la enfermedad. Un 54.3% (n=19) con menos de 30 años cuando se inició el tratamiento modulador de enfermedad y el 65.7% (n=23) con menos de 2 brotes al año antes del inicio del tratamiento con natalizumab.

ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CON EL GRADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

Sexo: El sexo no se asoció significativamente con un grado mayor de 5 en la escala EDSS.

Síntomas debut de la enfermedad: Los pacientes con sintomatología visual, sensitiva y cerebelosa pura no mostraron asociación con EDSS elevado. Los que iniciaron con una afectación motora pura mostraron una mayor proporción de pacientes con EDSS mayor a 5. (Gráfica 1)

Edad: La edad mayor de 30 años se asoció significativamente con un mayor puntaje EDSS.

Edad de inicio de la enfermedad: Se observó una asociación significativa de esta variable con un EDSS mayor a 5.

Edad de inicio de tratamiento. Se observó una asociación significativa entre un inicio del tratamiento con una edad menor de 30 años y un EDSS mayor a 5,

Número de brotes: Un número de brotes mayor a 2 no se asoció a un EDSS mayor a 5

Uso de inmunosupresión previa: El uso de algún medicamento inmunosupresor previo no se asoció a un EDSS mayor a 5.

Intervalo entre el inicio del tratamiento y el inicio de los síntomas: No se observó asociación significativa con un EDSS mayor a 5. (Tabla 3)

ANALISIS DEL VIRUS JC Y ESTIMACIÓN INDIVIDUAL DEL RIESGO

A 42.7% de los pacientes se les realizó prueba ELISA para la detección de anticuerpos anti JC, de los cuales el 52.9% (n=9) resulto positivo y tomando en cuenta el uso de inmunosupresión previa y el número de aplicaciones de Natalizumab se calculó el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva de cada uno de estos pacientes, el riesgo calculado para Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es en 47% de los pacientes: mínimo ($< 1 \times 10,000$), 23.52% pacientes con un riesgo bajo (1×3000), así como medio (1×400) y un 5.8% con un riesgo alto (1×128) según Sandroock et al.

ANALISIS DE KAPLAN-MEIER ENTRE BAJO Y ALTO EDSS CON RESPECTO AL INTERVALO ENTRE DIAGNOSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento relacionado con el grado de discapacidad en el momento del diagnóstico mostró con análisis Kaplan Meier un comportamiento similar entre un grado de discapacidad mayor o menor de 5 puntos, sin observarse diferencias significativas con regresión de Cox. Gráfica 2

XI. TABLAS

TABLA 1. SINTOMAS DEBUT DE LA ENFERMEDAD

SINTOMAS DEBUT	Frecuencia	%
MOTOR	11	31.4
SENSITIVO	9	25.7
VISUAL	3	8.6
CEREBELOSO	3	8.6
SENSITIVO Y MOTOR	4	11.4
MOTOR Y CEREBELOSO	3	8.6
SENSITIVO Y VISUAL	1	2.9
MOTOR,SENSITIVO Y CEREBELOSO	1	2.9

TABLA 2. USO DE INMUNOSUPRESIÓN PREVIA

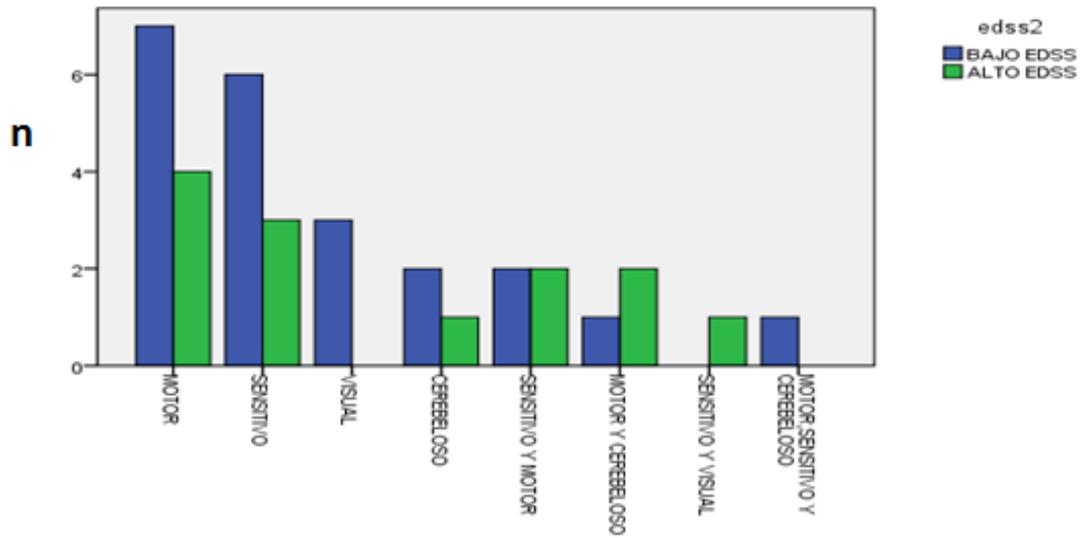
INMUNOSUPRESION PREVIA	Frecuencia	%
SI	12	34.3
NO	23	65.7
Total	35	100.0

Tabla 3. Variables y su asociación con el EDSS			
Variable	RR	Chi-cuadrada	Valor de p
Sexo	1.52	2.624	0.10**
Edad	2.03	7.683	0.006*
Edad de inicio de la enfermedad	2.90	8.700	0.003*
Edad inicio del tratamiento	1.80	4.609	0.032*
Número de brotes	0.91	0.114	0.73*
Intervalo entre Dx y Tx	1.05	0.048	0.82*
Uso de inmunosupresión	0.56	3.512	0.06**
Síntomas debut (motor puro)	3.1	12.1	<0.001**

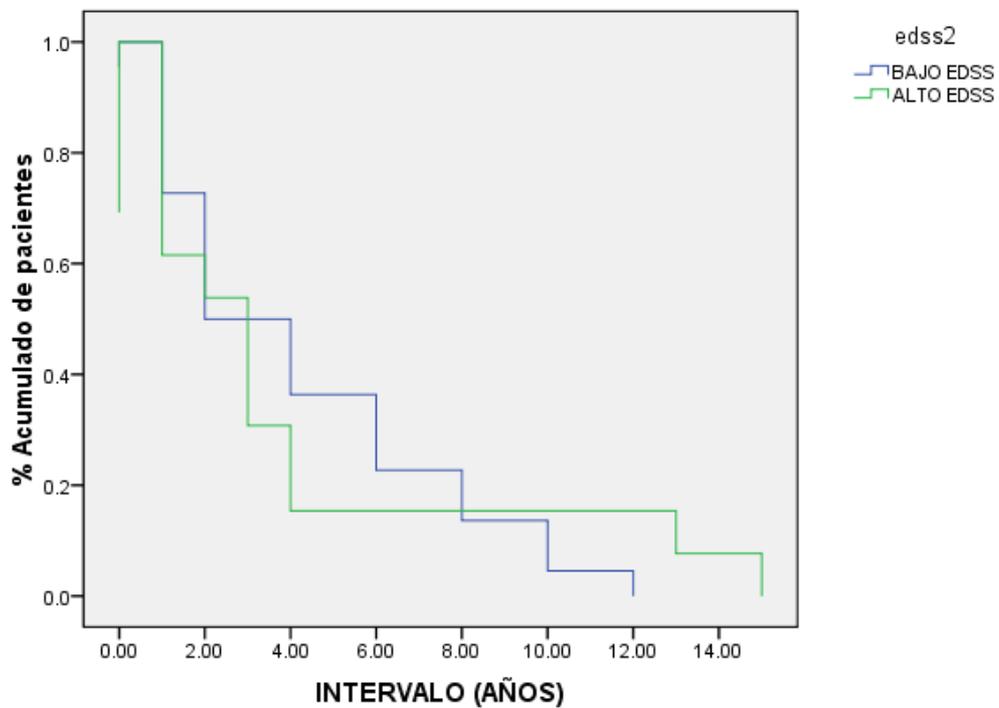
* Pearson; ** Spearman.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva	
Riesgo mínimo	47.06%(n=8)
Riesgo bajo	23.53%(n=4)
Riesgo medio	23.53%(n=4)
Riesgo alto	5.88% (n=1)

Gráfica 1 Sintomatología de acuerdo al grado de discapacidad por puntaje EDSS



Análisis de Kaplan-Meier (EDSS bajo vs alto) usando la variable Intervalo entre Dx y Tx (Años)



XII. DISCUSIÓN

La Esclerosis Múltiple es una de la enfermedades más enigmáticas en la medicina, que a pesar de haber sido bastante investigada aún siguen sin esclarecerse muchos de los factores que la originan o que favorecen su aparición. No obstante con los avances de la biología molecular se han encontrado nuevos fármacos que son útiles en el tratamiento de esta enfermedad como lo es el natalizumab.

El sexo masculino es considerado como factor de mal pronóstico para el desarrollo de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple, sin embargo, en pacientes con modalidad Remitente Recurrente tratada con Natalizumab el sexo no mostró asociación significativa con el grado de discapacidad.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Bellvitge en Barcelona España, se encontró que la demora entre el inicio de los síntomas y la primera consulta fue de unos 4 años, probablemente debido a que en los países con una mayor incidencia de EM los médicos se encuentran más sensibilizados y se busca intencionadamente la presencia de esta enfermedad, lo cual podría contrastar con países de Latinoamérica que por tener una menor incidencia el escrutinio diagnóstico y por lo tanto el inicio del tratamiento sería más retrasado, sin embargo, nuestros hallazgos muestran que el inicio del tratamiento después del diagnóstico es similar encontrando que la edad a la que se iniciaron los síntomas que en nuestra serie fue a los 25 años y la edad promedio a la que se inició el tratamiento que fue a los 29 años con un intervalo promedio entre el diagnóstico y tratamiento también de 4 años

Consideramos que 4 años de inicio de tratamiento es muy largo para el manejo de esta enfermedad, sugiriendo que lo observado en España y en nuestra población posiblemente se presenta con características similares, en un inicio con sintomatología visual y sensitiva pura que puede ser confundida

con otras entidades banales y los pacientes no acudir al especialista y así no iniciar oportunamente el tratamiento. Por el contrario, cuando las manifestaciones son motoras suelen tener una mayor repercusión en la calidad de vida alarmando al paciente y al médico a la búsqueda intencionada de esta enfermedad.

En varios estudios se ha encontrado que el debut con afectación motora de la enfermedad tiene un peor pronóstico de discapacidad, en nuestra serie de pacientes el debut más común fue sintomatología motora y si se observó asociación significativa con el grado de discapacidad EDSS, siendo que los que iniciaron en edad mayor de 30 años, con afección motora mostraron una asociación significativa con el desarrollo de discapacidad mayor de 5 puntos.

Con los datos de este estudio pudimos construir una tabla de sobrevida tomando como evento no la muerte del paciente como clásicamente se suele realizar si no el inicio del tratamiento tomando como intervalo no el número de años de sobrevida si no el número de años entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento, dividiendo a los paciente por EDSS con lo que obtuvimos que no existe una diferencia significativa en el intervalo de tiempo entre estos 2 pacientes, lo que nos lleva a concluir que si es importante realizar un diagnóstico lo más rápido posible para poder mejorar en 1 o 2 puntos el EDSS con el tratamiento implementado pero esto no disminuye el grado de discapacidad antes del tratamiento

El tratamiento de segunda línea con Natalizumab mostró una efectividad similar a la informada en la literatura médica, reduciendo el número de brotes en los pacientes tratados. Recientemente Rito y cols en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de nuestro país publicaron una serie de 16 casos de pacientes en tratamiento con natalizumab con características epidemiológicas similares.

Diversos estudios han informado sobre un mayor riesgo de desarrollar Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva asociada a infección por virus JC en pacientes que reciben Natalizumab, sin embargo, a pesar de que una proporción importante de nuestros pacientes recibieron tratamiento

inmunosupresor previo al Natalizumab el mayor riesgo observado fue mínimo, no obstante, consideramos que el riesgo existe y por lo tanto el escrutinio de infección por este virus debe formar parte indispensable del protocolo de estudio de pacientes con Esclerosis Múltiple, pues el estudio TYGRIS determinó que la mitad de los pacientes que desarrollaron Leucoencefalopatía Múltiple Progresiva habían recibido inmunosupresión previa. Basado en esto, es necesario individualizar el riesgo de Leucoencefalopatía Múltiple Progresiva para ponderar eficientemente el beneficio que se obtiene con el uso de natalizumab.

En suma, consideramos que las características epidemiológicas consideradas con efecto en el tratamiento de primera línea para la Esclerosis Múltiple no tienen el mismo comportamiento en pacientes tratados con Natalizumab, por lo que se debe establecer en ambos grupos vigilancia estrecha del número de brotes posterior al inicio del tratamiento modulador de enfermedad e iniciar tratamiento de segunda línea en forma oportuna, con énfasis en la realización de estudio ELISA para anticuerpos vs JC para vigilar la invasión de dicho virus, especialmente cuando existe antecedente de uso de inmunosupresores, siempre calculando el riesgo de Leucoencefalopatía Múltiple Progresiva en relación al beneficio del Natalizumab.

XIII. CONCLUSIONES

- La edad del paciente, la edad del inicio de los síntomas, la edad de inicio del tratamiento y la sintomatología motora se asocian significativamente con el grado de discapacidad EDSS.
- El sexo, la sintomatología sensitiva y visual pura no mostraron asociación significativa con el grado de discapacidad EDSS.
- La sintomatología más común fue la motora pura y fue la que tuvo una mayor proporción de pacientes con un alto EDSS.
- La mayoría de los pacientes con prueba para determinar el virus JC tienen un riesgo mínimo de LMP.

- El intervalo entre el inicio de los síntomas y el tratamiento no es significativamente diferente entre los pacientes con un bajo y un alto EDSS.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Alter M, Olivares L. "Multiple sclerosis in Mexico. An epidemiologic study." *Arch Neurol* 23 (1970): 451-457.
2. Amer M. Awad, Olaf Stuve. "Inmunopatogénesis de la Esclerosis Múltiple: Nuevas perspectivas e implicaciones terapéuticas. ." *Continuum Lifelong Learning Neurol* , 2010: 16 (5).
3. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. "A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life." *Disabil Rehabil* 25 (2003): 1291-303.
4. Blanco-Kelly F., Heras, Bartolome M, De la Concha EG, Urcelay G, Arroyo G, Martinez A. "Glypican 5 is an interferon-beta response: a replication study." *Mult Scler* 15, no. 8 (2009): 913-917.
5. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyan M, Goelz S, Natarajan A. "Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *N Engl J Med* 366 (2012): 1870-80.
6. Cervera-Deval J, Morant-Guillén MP, Fenollosa-Vásquez P, Serra-Escorihuela M, Vilchez-Padilla J, Burguera J. "Social handicaps of multiple sclerosis and their relation to neurological alterations." *Arch Phys Med Rehabil* 75 (1994): 1223-7.
7. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. "Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process." *Brain* 126 (2003): 770-82.
8. De la Maza M, Garcia J, Bernal J, Fuentes M. "Revision de la epidemiología de la esclerosis múltiple en México." *Rev Mex Neurosci* 31, no. 5 (2000): 494-495.
9. Gonzalez O, Sotelo J. "Is the frequency of the multiple sclerosis increasing in Mexico?" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59 (1995): 528-530.

10. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. "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)." *Lancet Neurol* 8 (2009): 254-6.
11. Hutchinson. "Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis." *Therapeutics and Clinical Risk management* 3, no. 2 (2007): 259-268.
12. Iskedjian M, Walker J, Gray T, Vicente C, Einarson T, Gehshan A. "Economic evaluation of Avonex (interferon beta-1a) in patient following a single demyelinating event." *Mult Scler* 11 (2005): 542-51.
13. Kappos L., Bates d., Harting H. "Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring." *Lancet Neurol* 6 (2007): 431-441.
14. Kobelt G, Jönson L, Fredrikson S. "Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary multiple sclerosis." *Eur J Health Econom* 4 (2003): 50-9.
15. Martínez Yélamos S, Martínez Yélamos A, Hernández Regadera JJ, Martín Ozaeta G, Arbizu Urdiain . "Impacto sociolaboral de la esclerosis múltiple." *Neurología* 14 (1999): 107-10.
16. Martínez-Yelamos A, Saiz A, Bas J, Hernández JJ, Graus F, Arbizu T. " Tau protein in cerebrospinal fluid: a possible marker of poor outcome in patient with early relapsing multiple sclerosis." *Neurosci Lett* 363 (2004): 14-7.
17. Nortvedt MV, Riise T. "The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. ." *Mult Scler* 9 (2003): 63-72.
18. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P,. "The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the central nervous system. A 10 year follow up." *Brain* 121 (1998): 495-503.
19. Putzki N., Kollia K., Woods S. "Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis" *Journal compilation EFNS European Journal of Neurology* , 2009.

20. Rudick R., Stuart W., Calabresi P. " Natalizumab plus Interferón Beta -1 a for Relapsing Multiple Sclerosis. ." *N Engl J Med* 354 (2006): 911-23.
21. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. "Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis." *Arch Neurol* 49 (1992): 1237-42.
22. Tubridy. "The effect of anti-alfa 4 integrin antibody on brain lesion activity in MS." *Neurology* 53 (1999): 466.
23. Velázquez M, López Prieto, Marquez JC, Rivera M, Vargas L. "Características epidemiológicas de la esclerosis múltiple en un estado fronterizo con los estados unidos de norteamérica." *Arch Neurocién (Mex)* 7 (2002): 147-150.
24. Velazquez M, Macias MA, Rivera V, Zarate J. "Esclerosis múltiple en México: un estudio multicéntrico." *Rev Neurol* 36, no. 11 (2003): 1019-1022.
25. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, Masjuán J, González-Parque P, Villarrubia N. "Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS." *J Clin Invest* 115 (2005): 187-94.
26. Yoursy T., Major E., Ryschkewitsch C. "Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *NEng J Med* 354 (2006): 924-33.
27. Sandrock A, Hotermans C, Richman S, Natarajan A, Scanlon JV, Subramanyam M, et.al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. S92. En: 25th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. June 1-4,2011.