



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**“BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTI-JCV EN UNA COHORTE MEXICANA DE  
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RR EN PROTOCOLO Y TERAPIA CON  
NATALIZUMAB”**

PROTOCOLO QUE PRESENTA:

**DR. DANIEL RUBIO ORDOÑEZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**NEUROLOGÍA**

ASESORES

**DRA. BRENDA BERTADO CORTÉS**

**DR. RAÚL CARRERA PINEDA**

**DRA. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO**

**Ciudad de México, México. Julio del 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

**TESISTA: DR. DANIEL RUBIO ORDOÑEZ**

Médico Residente de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21506

Contacto: el\_dro1512@hotmail.com

**TUTOR PRINCIPAL: DRA BRENDA BERTADO CORTÉS**

Médico adscrito al servicio de: Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21504

Contacto: bertadobrenda@gmail.com

**DR. RAUL CARRERA PINEDA**

Jefe de Servicio de Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21504

Contacto: luarcapi@hotmail.com

**DRA. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO**

Médico adscrito al servicio de: Neurología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext: 21504

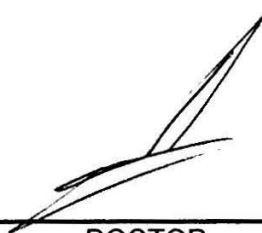
Contacto: p53\_ale@hotmail.com

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTI-JCV EN UNA COHORTE MEXICANA DE  
PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RR EN PROTOCOLO Y TERAPIA CON  
NATALIZUMAB”**



---

**DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



---

**DOCTOR  
RAÚL CARRERA PINEDA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA



---

**DOCTORA  
BRENDA BERTADO CORTÉS**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** sede COFERISS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 09/06/2017

**DRA. BRENDA BERTADO CORTES**

**P R E S E N T E**

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

**PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTI-JCV EN UNA COHORTE MEXICANA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MULTIPLE RR EN PROTOCOLO Y TERAPIA CON NATALIZUMAB**

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

Núm. de Registro
R-2017-3601-114

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCIA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

## **AGRADECIMIENTOS**

Las piezas del rompecabezas encajan de manera perfecta, y el director de la orquesta siempre tiene la mejor nota musical. Agradezco al cielo y la vida cada oportunidad brindada, así como a mis padres que me han sostenido como pilares firmes en cada momento y en toda circunstancia, a mis hermanos por sus consejos y su apoyo, a mis mentores que han contribuido a mi formación, y a todas esas personas que forman parte de esta vida a los cuales puedo llamar amigos. Lo único que resta decir es Ebenezer.



# “PREVALENCIA DE ANTICUERPO ANTI-JCV EN UNA COHORTE MEXICANA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RR EN PROTOCOLO Y TERAPIA CON NATALIZUMAB”

**AUTORES:** DANIEL RUBIO ORDOÑEZ RESIDENTE (1), BRENDA BERTADO CORTÉS INVESTIGADOR PRINCIPAL (2), RAÚL CARRERA PINEDA INVESTIGADOR ASOCIADO 1 (3), ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO INVESTIGADOR ASOCIADO 2 (4).

- (1) RESIDENTE DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI (HE CMN SXXI),
- (2) MÉDICO ADSCRITO A NEUROLOGÍA.
- (3) JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA CMN SXXI.
- (4) MÉDICO ADSCRITO A NEUROLOGÍA

## **ANTECEDENTES.**

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce a la 4 alfa integrina e interrumpe su interacción con proteínas de adhesión VCAM-1, lo que favorece la disminución de la migración de leucocitos a Sistema Nervioso Central: fue aprobado para el tratamiento efectivo de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente en el año 2006. El riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado a natalizumab es de 1 en 1,000 en un periodo de 17.9 meses y los beneficios del tratamiento son considerados sobre el riesgo. La incidencia estimada de LMP en pacientes con los tres factores de riesgo fue de 11.1 casos por 1,000 pacientes, comparado con un estimado incidencia de 0.09 casos por 1,000 pacientes en el subgrupo de bajo riesgo.

La esclerosis Múltiple es una enfermedad neurodegenerativa, la cual es la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes. Algunos tratamientos para esta enfermedad se asocian a riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una rara enfermedad que generalmente ocurre en individuos inmunocomprometidos, tales como pacientes con Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH) o pacientes que reciben inmunosupresores. El riesgo de LMP, durante la terapia con Natalizumab puede ser estratificado por el estatus de anticuerpos anti-JCV, duración de la terapia con Natalizumab (mas de 24 meses) y la exposición previa a inmunosupresor, o que hace importante la determinación de este anticuerpo a los pacientes con EM RR que vayan a ser sometidos a este tratamiento. El desarrollo de 566 casos de LMP, de los cuales 23% fallecieron, ha sido un problema significativo.

Actualmente no existen datos disponibles en México en relación a la prevalencia de seropositividad a JCV, lo cual contribuiría para el seguimiento de los pacientes y su estratificación de riesgo.

## **OBJETIVOS.**

**Principal.** Determinar la seropositividad de anticuerpos anti-JCV en una cohorte Mexicana de pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que se consideraron candidatos para tratamiento con natalizumab al momento del inicio del protocolo de selección.

**Secundario.** Documentar cual es la prevalencia de anticuerpos anti-JCV en una cohorte de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple remitente recurrente que iniciaron



protocolo y que recibieron tratamiento con natalizumab, además de identificar sí factores demográficos (edad, género, tiempo de diagnóstico, uso previo de inmunosupresor o fármaco modificador de la enfermedad) o clínicos (EDSS) influyen en los valores de anticuerpos anti-JCV al momento de la determinación.

**MATERIAL Y METODOS.** Se trata de un estudio observacional, transversal y comparativo en el cuál se realizará un análisis para documentar la prevalencia de anticuerpos JCV en una cohorte mexicana de pacientes con Esclerosis Múltiple remitente recurrente protocolizados y tratados con Natalizumab y sus características demográficas.

La información será obtenida de expediente clínico de los pacientes atendidos en la consulta externa de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico conocido de EM RR en base a los criterios de Mac Donald revisados en el año 2010, que se consideraron como candidatos para tratamiento con natalizumab, por falla o respuesta terapéutica insuficiente a terapia modificadora de la enfermedad convencional en al menos 6 meses, intolerancia a tratamientos de primera línea, EM severa. Falla o respuesta subóptima es definida como recaídas continuas o incremento en la tasa de recaídas consistente en empeoramiento de la discapacidad neurológica con o sin nuevas lesiones en la RM. En relación a los criterios por RM, el estudio de control debe ser realizado al menos 6 meses después de iniciado el tratamiento, en donde se demuestre la presencia de lesiones Gd+ o tres o mas lesiones en T2 observadas en el estudio subsecuente. Otro grupo de pacientes que pueden ser considerados para el tratamiento con natalizumab incluyen; (1) Aquellos con intolerancia a los TME de primera línea y evidencia de actividad inflamatoria de la enfermedad. (2) Pacientes con EM severa que evoluciona rápidamente (dos o mas recaídas con recuperación incompleta dentro del primer año o dos o mas recaídas moderadas a severas con recuperación completa dentro del primer año y una actividad en la RM (mas de una lesión G+ o tres lesiones o mas nuevas en T2). Los pacientes que posteriormente iniciaron protocolo de selección durante los meses de Noviembre del 2015 y Abril del 2017, y que cumplieron criterios, se les dio el formato correspondiente para la determinación de anticuerpos anti-JCV, la cual se realiza de manera externa a esta unidad en laboratorios Quest, proporcionando al paciente una lista de sucursales accesibles, debiendo acudir con la solicitud correspondiente para dicho estudio, el cual no tiene costo para el paciente, debiéndose presentar el día y la hora indicada, no siendo necesario el ayuno, realizándose la toma de muestra de sangre asépticamente usando técnicas de venopunción aprobadas por personal cualificado, obteniendo una muestra de 5 ml para la posterior obtención de suero para la determinación de anticuerpo anti-JCV a través del ensayo de anticuerpos anti-JCV de segunda generación STRATIFY JCV DxSelect™, por lo que se envió a Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc en San Juan Capistrano, California, para documentar la presencia de anticuerpos de forma cuantitativa la cual ayuda a identificar a los individuos que han sido expuestos al virus JC, con un falso negativo de 2.5%. El resultado es enviado vía correo electrónico al investigador principal, para posteriormente anexar al expediente clínico el valor, en una consulta de seguimiento se informa al paciente el valor referido y se establece viabilidad de inicio de tratamiento con natalizumab, obteniendo posteriormente dicho valor para agregarlo a la base de datos. Se colectaron características demográficas (género, edad, duración de la enfermedad, tratamiento

inmunomodulador o inmunosupresor previo) y valor del EDSS. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 21 para Windows. Para el análisis descriptivo se reportan frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, las variables cuantitativas se expresan en medias y desviación estándar o mediana y rango intercuatílico según la normalidad de los datos.

Para el análisis bi-variado se realiza chi cuadrada o exacta de Fisher para variables cualitativas, las cuantitativas se analizaron por U de Mann Withney o T de student según la normalidad de los datos. Por ser una muestra pequeña no se realiza análisis multivariado.

## **RESULTADOS Y CONCLUSIONES.**

La seroprevalencia total del anticuerpo anti-JCV fue del 76%, Para el análisis bi-variado se compararon los pacientes con resultado positivo contra los que tuvieron resultado no positivo (incluyendo los pacientes con resultado indeterminado o negativo). Al analizar los grupos se encuentra mayor frecuencia de determinación positiva en los pacientes de género masculino, con  $p = 0.037$ , con un OR para ser positivo si el género es masculino de 1.4 (IC 95% de 1.07 a 1.85). No se encontró asociación entre la positividad para JCV estadísticamente significativa entre el resultado de la determinación sérica de virus JC y otros parámetros demográficos como el puntaje de discapacidad EDSS, el tiempo de evolución ni la edad del paciente, sin embargo en algunas de las variables si se observó una tendencia. Nuestro estudio representa una aplicación concreta de tales hallazgos e inevitablemente nos lleva a discutir cuál debe ser el enfoque para un paciente seropositivo JCV, teniendo como limitante el tamaño de la muestra y la incapacidad en estos momentos para determinar factores étnicos predisponentes a positividad, sin embargo se observa correlación con lo publicado por otros estudios multinacionales

**RECURSOS, FACTIBILIDAD Y FINANCIAMIENTO.** El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del “Centro Médico Nacional Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con los recursos tecnológicos y humanos para la realización del estudio sin necesidad de financiamiento externo, la muestra se enviará y se procesará por parte de un convenio del IMSS en Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc en San Juan Capistrano, California como un laboratorio externo.

**TIEMPO A DESARROLLARSE:** 18 meses (Noviembre del 2015 a Abril del 2017).

**PALABRAS CLAVE.** JCV. Natalizumab. Esclerosis Múltiple. Demografía. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Prevalencia.

<b>Datos del alumno</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Rubio
<b>Apellido materno</b>	Ordoñez
<b>Nombre</b>	Daniel
<b>Telefono</b>	614 136 8008
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad o escuela</b>	Facultad de Medicina
<b>Carrera</b>	Especialida en Neurología
<b>No. De cuenta</b>	515210303
<b>Datos del asesor</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Bertado
<b>Apellido materno</b>	Cortés
<b>Nombre (s)</b>	Brenda
<b>Apellido paterno</b>	Carrera
<b>Apellido materno</b>	Pineda
<b>Nombre (s)</b>	Raúl
<b>Apellido paterno</b>	Calderón
<b>Apellido materno</b>	Vallejo
<b>Nombre (s)</b>	Alejandra
<b>Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	Prevalencia de anticuerpo anti-JCV en una cohorte mexicana de pacientes con Esclerosis Múltiple RR en protocolo y terapia con Natalizumab
<b>Numero de paginas</b>	45 p.
<b>Año</b>	2017
<b>Número de registro</b>	R-2017-3601-114

## 1. Marco Teórico.

**1.1 Definición:** La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa autoinmune del sistema nervioso central que resulta en desmielinización y degeneración axonal. Los síntomas relacionados al daño del tejido neuronal puede incluir pérdida de la visión, debilidad, inestabilidad, cambios en la sensibilidad, trastornos del movimiento, disfunción de esfínteres, depresión y deterioro cognitivo. Antes de la introducción de la terapia modificadora de la enfermedad (TME) en los 90's, no había intervenciones terapéuticas efectivas que alteraran el curso progresivo de la enfermedad. Actualmente existen múltiples TME con una variedad de beneficios.<sup>1</sup>

**1.2 Epidemiología:** La EM es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos de Norte América, con una prevalencia aproximada de un caso por 1000 habitantes y el predominio en mujeres (mujer:hombre ratio 2:1). La edad principal de inicio es 30 años. Sin embargo EM es heterogénea, en 85% de los pacientes inician con disfunción episódica y reversible, en un patrón remitente-recurrente (RR). En el 75% de estos pacientes, la enfermedad avanza, con empeoramientos irreversibles, denominándose secundariamente-progresiva. Menos del 5% de los pacientes tienen una discapacidad severa (Esclerosis múltiple fulminante) dentro de los primeros 5 años después del inicio, y 10-20% de los pacientes presentan un curso benigno. La esclerosis múltiple tiene un efecto modesto en la longevidad pero toma importancia en la calidad de vida. Estudios de la historia natural muestra que 50% de los pacientes alcanzan discapacidad: pérdida del empleo (10 años después del diagnóstico), uso de asistencia para la marcha (15 años), incapacidad para caminar (25 años). El costo de la esclerosis múltiple en los Estados Unidos y en Europa es similar, cerca de 47,000 dólares por paciente por año. El costo anual total excede los 14 billones de dólares.<sup>2</sup>

Se analizaron 10 estudios correspondientes a 6 países de Latinoamérica, determinando un incremento en la prevalencia de 0.33 por 100,000 por grado de latitud.<sup>3</sup>

**1.3 Fisiopatología:** La lesión del tejido inflamatorio establece el escenario para la neurodegeneración sostenida de tal manera que la fisiopatología de la enfermedad se desarrolla en manifestaciones clínicas especiales. Los eventos iniciadores no han sido identificados, pero una teoría sostiene que en un huésped genéticamente susceptible, la exposición a cualquiera de muchos agentes comunes, incluyendo el virus de Epstein-Barr, puede activar o disregular las células T que reconocen la proteína de la mielina. Se cree que el inicio clínico de la esclerosis múltiple ocurre más de una década después del evento iniciador. Esta fase de latencia termina con el primer episodio desmielinizante, denominado síndrome clínicamente aislado, que se cree que se desencadena en muchos casos por activación inmune no específica provocada por una enfermedad viral o bacteriana. El diagnóstico formal de la esclerosis múltiple requiere un segundo episodio desmielinizante, la aparición de nuevas lesiones típicas en la resonancia magnética (RM) o evidencia inequívoca de uno o más episodios desmielinizantes previos. Las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple contienen infiltrados de leucocitos mononucleares que están íntimamente implicados en la lesión tisular. La migración de leucocitos fuera de la vasculatura y hacia el parénquima de órganos requiere una interacción entre las moléculas de adhesión sobre los leucocitos y los ligandos complementarios en la superficie de las células endoteliales vasculares. En la esclerosis múltiple, la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VCAM-1 y MAdCAM-1) en las células T y los contra-receptores en el endotelio vascular juega un papel central<sup>8</sup>. Las integrinas leucocitarias son glicoproteínas heterodiméricas que consisten en una cadena  $\alpha$  y una cadena  $\beta$ . Natalizumab contiene anticuerpos monoclonales IgG4k neutralizantes humanizados contra integrinas de  $\alpha 4$  de leucocitos, que incluyen  $\alpha 4\beta 7$  y

$\alpha 4\beta 1$ , encontradas en linfocitos y monocitos. Al bloquear las integrinas  $\alpha 4$ , el natalizumab anula el movimiento de los leucocitos mononucleares hacia el intestino delgado (que requiere  $\alpha 4\beta 7$ ) o a otros tejidos inflamados, incluido el sistema nervioso central, donde  $\alpha 4\beta 1$  es esencial. La capacidad del natalizumab para suprimir la entrada de leucocitos en el sistema nervioso central es lo que media su beneficio terapéutico para la esclerosis múltiple.<sup>2</sup> Se ha sugerido que natalizumab también podría ejercer sus efectos inmunomoduladores al inhibir la interacción entre la integrina  $\alpha 4\beta 1$  y moléculas de la matriz extracelular como la fibronectina o la osteopontina, o al reducir el número de células dendríticas y la expresión de CMH clase II en los espacios perivasculares del SNC.<sup>4</sup>

**1.4 Natalizumab; Generalidades:** Cuando se administra entre 1 y 3 mg/kg de Natalizumab, las concentraciones del fármaco son detectables en sangre durante 3-8 semanas. La concentración en sangre disminuye lentamente y tarda entre 1 y 2 semanas en reducirse a la mitad, manteniéndose una alta saturación de integrina  $\alpha 4$  durante este periodo. La vida media de eliminación sérica es de  $11 \pm 4$  días. No hay datos que indiquen que se deba modificar la dosis ante insuficiencia renal o hepática. La saturación de integrina  $\alpha 4$  es superior al 70% después de 4 semanas tras la última dosis de Natalizumab, si se suspende, sus efectos pueden durar hasta 12 semanas, por lo que si se precisa su eliminación, debe recurrirse a medidas como la plasmáferesis. En el estudio AFFIRM natalizumab indujo la formación de anticuerpos en el 9% de los pacientes. Los anticuerpos se detectaron en el 88% por primera vez dentro de las 12 semanas de tratamiento, relacionándose con una menor concentración sérica de natalizumab. En general es bien tolerado, en ensayos clínicos se han documentado acontecimientos adversos que motivaron la retirada en el 4,8% de los pacientes. El tratamiento se asocia con aumento en las concentraciones plasmáticas de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Efecto que reduce la migración celular fuera del torrente circulatorio. Se han

comunicado varios casos de daño hepático clínicamente relevante. No se detectaron diferencias apreciables en la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con natalizumab respecto a los que recibieron placebo. Natalizumab no incrementa el riesgo global de infecciones respecto a placebo. En estudios, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente-año en ambos grupos. Se observó un incremento discreto, no significativo, en la incidencia de neumonía e infecciones del tracto urinario. En ensayos clínicos se produjeron infecciones por virus varicela-zoster y virus del herpes simple. Se han descrito casos graves, incluyendo meningitis herpética y otro caso mortal de encefalitis herpética. Excepto de LMP, no se observaron otras infecciones oportunistas.<sup>4</sup>

**1.5 Selección de pacientes para tratamiento con Natalizumab.** El uso indicado de natalizumab es en pacientes con EM RR con falla terapéutica o respuesta insuficiente a un curso adecuado (al menos seis meses) de terapia modificadora de la enfermedad convencional. Falla o respuesta subóptima es definida como recaídas continuas o incremento en la tasa de recaídas consistente en empeoramiento de la discapacidad neurológica con o sin nuevas lesiones en la RM. En relación a los criterios por RM, el estudio de control debería ser realizado al menos después de los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento, con presencia de lesiones Gd+ o tres o más lesiones en T2 observadas en el estudio subsecuente. Otro grupo de pacientes que pueden ser considerados para el tratamiento con natalizumab incluyen; (1) Aquellos con intolerancia a los TME de primera línea y evidencia de actividad inflamatoria de la enfermedad. (2) Pacientes con EM severa que evoluciona rápidamente (dos o más recaídas con recuperación incompleta dentro del primer año o dos o más recaídas moderadas a severas con recuperación completa dentro del primer año y una actividad en la RM (más de una lesión G+ o tres lesiones o más nuevas

en T2). Para pacientes mayores de 64 años no se cuenta con datos para el uso de natalizumab.<sup>7</sup>

**1.6 LMP y JCV:** El tratamiento con Natalizumab esta asociado con un riesgo incrementado de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), entender este riesgo es necesario para informar al paciente acerca del riesgo-beneficio en la evaluación del tratamiento. La presencia de anticuerpos anti-Virus John Cunningham (JCV) en suero o plasma es un factor de riesgo para el desarrollo de PLM.<sup>5</sup>

La LMP es una enfermedad desmielinizante del SNC causada por una infección lítica de los oligodendrocitos por el virus JC, un poliomavirus ubicuo en la población humana. En países desarrollados, del 70-90% de los adultos tiene anticuerpos detectables contra el virus JC. La primoinfección ocurre a edades tempranas y es típicamente asintomática, aunque los mecanismos de transmisión no se conocen bien. Posteriormente el virus permanece quiescente en los riñones, órganos linfoides y posiblemente en el SNC. La LMP aparece característicamente en situaciones de compromiso inmunitario y se postula que sucede como consecuencia de la reactivación del virus JC latente o por una mutación adaptativa que favorece la infección. La LMP se caracteriza clínicamente por déficits neurológicos de instauración subaguda, incluyendo trastornos cognitivos, visuales y motores. La RM cerebral muestra habitualmente lesiones bilaterales y asimétricas subcorticales en tronco del encéfalo y cerebelo, hipointensias en T2 y FLAIR, sin realce a la administración de contraste ni efecto de masa significativo.

Se desconocen las bases de la relación causal, sin embargo el efecto antimigratorio de natalizumab sobre linfocitos T podría interferir con los mecanismos de vigilancia inmune en el SNC, permitiendo así la infección. Por otra parte el natalizumab incrementa en la circulación sanguínea el número de linfocitos B y pre-B, y de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+, que podrían actuar como



reservorio del virus JC y facilitar su diseminación hacia el SNC. No hay tratamiento aprobado para LMP, y la enfermedad suele progresar hasta la muerte, siendo la supervivencia media de 6 meses.<sup>4</sup> Natalizumab fue aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-remitente activa (EMRR) a partir de 2006. El estudio SENTINEL se suspendió en febrero del 2005, poco antes de concluir, debido a 2 notificaciones de LMP en pacientes que habían recibido natalizumab en combinación a INF beta-1<sup>a</sup>. Se estima que la incidencia de LMP era de un caso por 1.000 pacientes expuestos a una media de 18 dosis de natalizumab. Basándose en estos resultados, en junio de 2006 se autorizó la reintroducción de natalizumab en Estados Unidos y Europa.<sup>4</sup> El desarrollo de 566 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (hasta junio de 2015) ha sido un problema significativo de un régimen de tratamiento de otro modo exitoso. Los pacientes están actualmente estratificados usando 3 medidas: el uso previo de inmunosupresores, la duración del tratamiento con natalizumab y la presencia de anticuerpos contra el virus de John Cunningham (JCV, por sus siglas en inglés). Recientemente, el biomarcador serológico de JCV se ha ampliado para incluir el nivel de anti JVC representado como el valor del index JCV.<sup>6</sup>

El análisis de los datos disponibles sugiere que el riesgo de LMP se incrementa al aumentar el número de dosis recibidas y que la tasa acumulada de LMP es de 0,8 casos por cada 1.000 pacientes tratados con 12 o más dosis de natalizumab, y de 1,3 casos por cada 1000 pacientes tratados con 24 o más dosis.<sup>4</sup>

### **1.7 ELISA como método para la cuantificación de anticuerpos anti-JCV.**

El estado serológico y el índice de anticuerpos anti-JCV se determinaron mediante el ensayo de anticuerpos anti-JCV de segunda generación de 2 etapas (STRATIFY JCV DxSelect; Focus Diagnostics, Cypress, CA).<sup>18</sup> Focus Diagnostics ha recibido autorización de 510 (k) Para Diagnóstico y Salud Radiológica de este dispositivo. Las partículas parecidas a virus

JC (VLP, Virus like particles, por sus siglas en inglés) son pre-recubiertas en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los especímenes y controles de suero o plasma diluidos se incuban en los pocillos para permitir que los anticuerpos específicos de JCV presentes en los especímenes reaccionen con el antígeno JC VLP. Los reactivos no específicos se eliminan mediante lavado. Se añaden anticuerpos antihumanos conjugados con peroxidasa para reaccionar con anticuerpos específicos de JCV. El exceso de conjugado se elimina por lavado. Se añade sustrato enzimático y cromógeno, y se permite el desarrollo del color. Después de añadir el Reactivo de Parada, el cambio de color resultante se cuantifica mediante una lectura espectrofotométrica de la densidad óptica (DO). Las lecturas del DO de las muestras se comparan con las lecturas del DO del Calibrador de Corte para determinar los resultados. Cada resultado de muestra es reportado como un valor de índice. Un espécimen con un valor de índice que es mayor que un límite superior especificado se notifica como positivo para anticuerpos detectables específicos de JCV, mientras que un espécimen con un valor de índice menor que el límite inferior especificado se notifica como negativo para detectable JCV- Anticuerpos específicos. Una muestra con un valor de índice que es igual o entre los valores de corte superior e inferior se indica como indeterminada. Un resultado indeterminado requiere una evaluación adicional en el ensayo de confirmación (inhibición). En el ensayo de confirmación, el antígeno JC VLP soluble competirá con el antígeno JC VLP unido a placas para los anticuerpos específicos de JCV presentes en los especímenes de suero o plasma. Después de lavar los anticuerpos no unidos, se añaden anticuerpos anti-humanos conjugados con peroxidasa y se unen a cualquier anticuerpo capturado específico de JCV. El exceso de conjugado se elimina por lavado. Se añade sustrato enzimático y cromógeno y se permite que se desarrolle el color. Después de añadir el Reactivo de Parada, el cambio de color resultante se cuantifica mediante

una lectura espectrofotométrica de DO. El porcentaje de inhibición se calcula para confirmar la presencia de anticuerpos específicos de JCV en la muestra. Los especímenes con un valor de inhibición porcentual que es mayor que el valor de corte especificado se reportan como positivos para anticuerpos específicos de JCV detectables, mientras que los especímenes con un porcentaje de valores de inhibición menores o iguales al valor de corte se reportan como negativos para JCV Anticuerpos detectables específicos.<sup>5,17</sup>

La utilidad potencial de este ensayo también es apoyada por la baja tasa de falsos negativos (2,5%). Además de las explicaciones obvias de los resultados falsos negativos, como la mala manipulación de la muestra, existen varias explicaciones biológicas potenciales. En primer lugar, el nivel de anticuerpos en la muestra puede haber sido inferior al nivel de detección debido a una infección muy reciente con el virus JC. Los datos indican que los anticuerpos detectados por el ELISA basado en MAD-1 también reconocen al menos 4 cepas de JCV diferentes equivalentemente. Por lo tanto, la explicación más plausible para el resultado falso negativo es una varianza intrínseca entre los individuos en la respuesta de anticuerpos JCV. La tasa de falsos negativos en el ensayo, combinada con la tasa de seroconversión anual del 2% observada en la cohorte de STRATA, sugiere que las pruebas periódicas de pacientes seronegativos se justifican en la práctica clínica. La periodicidad requerida para las pruebas longitudinales se aclarará en varios estudios clínicos en curso ( $n > 10.000$ ) tanto en Estados Unidos como en Europa en pacientes con EM que están siendo tratados o están considerando tratamiento con natalizumab. En resumen, la detección de anticuerpos anti-JCV utilizando este nuevo ensayo de 2 pasos puede proporcionar una herramienta para la estratificación de pacientes en grupos con mayor riesgo de PML (es decir, seropositivos) y aquellos de menor riesgo (es decir, seronegativos). Debido a que el riesgo de LMP sigue siendo bastante bajo en los pacientes seropositivos, es probable

que las variables adicionales, como la presencia de mutaciones virales, los factores del huésped (por ejemplo, la genética y el estado inmunológico) y las intervenciones terapéuticas previas puedan contribuir al desarrollo de la LMP. Por el momento, la vigilancia clínica sigue siendo la principal herramienta para la detección temprana de la LMP. Sin embargo, el manejo clínico de pacientes con esclerosis múltiple que usan o contemplan el uso de natalizumab podría ser facilitado por herramientas, como este ensayo, que pueden permitir en última instancia comprender mejor el riesgo individual de un paciente de este evento adverso grave.<sup>18</sup>

**1.8 Evidencia clínica:** El uso de natalizumab para tratar la esclerosis múltiple se evaluó en dos ensayos clínicos de fase III. Ambos ensayos incluyeron pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente y excluyeron pacientes con formas progresivas primarias o secundarias de la enfermedad.

En el primer estudio, un ensayo en monoterapia, 942 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir natalizumab o placebo por infusión intravenosa cada 4 semanas durante 2 años. el tratamiento con natalizumab redujo la probabilidad acumulada de progresión sostenida de la discapacidad del 29 al 17% ( $P < 0,001$ , número necesario para tratar). La probabilidad de permanecer libre de recaídas aumentó de 41 a 67% después de 2 años (número necesario para tratar). Natalizumab redujo el número de nuevas lesiones que captan gadolinio en la RM en el año 2 en un 92% ( $p < 0,001$ ). Un efecto significativo del natalizumab sobre las lesiones que mejoran el gadolinio fue demostrable después de 6 semanas de tratamiento.

En el segundo estudio, se añadió un ensayo de fase 2 de 2 años, diseñado de forma similar. El estudio, que incluyó 1171 sujetos, mostró que el tratamiento con ambos fármacos era más eficaz que el tratamiento con interferón beta solo: los pacientes que recibían terapia combinada tenían menos probabilidad de progresión sostenida (23% vs

29%, número necesario para tratar). Tenían más probabilidades de ser libres de recaídas (61% vs 37%, número necesario para tratar) y tuvieron una reducción del 89% en las lesiones que captaban gadolinio en la RM. Sin embargo, el estudio terminó un mes antes debido a la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en dos pacientes que recibieron natalizumab además del interferón beta.

**1.9** **Uso clínico:** El uso estándar de natalizumab en pacientes con EM recurrente remitente con falla o respuesta insuficiente a una o mas terapias modificadoras de la enfermedad. Falla o respuesta suboptima es definida como aumento en la tasa de recaídas o empeoramiento sustancial de la discapacidad neurológica, con o sin nuevas lesiones en RM, al menos 6 meses después de haber iniciado el tratamiento, y la presencia de lesiones captantes de gadolinio (G+) o tres o mas nuevas lesiones en T2. Aquellos quienes presentan intolerancia a modificadores de la enfermedad de primera línea y evidencia de actividad inflamatoria, pacientes con EM severa (dos o mas recaídas con recuperación incompleta dentro del primer año o dos o mas recaídas moderadas a severas con recuperación completa en el primer año y RM con lesiones activas (mas de 1 lesión G+ o mas de 2 nuevas lesiones en T2) <sup>7</sup>.

**1.10** **Recomendaciones para la estratificación del riesgo para LMP incorporando el index JCV.** Tres factores han sido identificados; la presencia de anticuerpos JCV, uso previo de inmunosupresores y la duración de la terapia. En general las tasas de positividad JCV en ensayos ha sido de 50 a 60% aproximadamente. La tasa de falso negativo va de 2.0% al 2.5% por año, y la seroconversión ocurre en 2 al 8% aproximadamente de los tratados con natalizumab por año. El index anti-JCV debe ser evaluado cada 6 meses, o mas frecuente (ej. 3 meses) para aquellos que tienen alto riesgo de LMP. Si los niveles de anticuerpos anti-JCV en plasma/suero se elevan por arriba de 3.0, como el valor del index JCV, aún en ausencia de síntomas o signos de LMP, se debe considerar la discontinuación de natalizumab.<sup>7</sup>

Según la European Medicines Agency (EMA por sus siglas en inglés) el riesgo muestra que el desarrollo de LMP es bajo ante la presencia de index de 0.9 o menos, e incrementa sustancialmente en pacientes con valor de index por arriba de 1.5 quienes han sido tratados con Natalizumab por mas de dos años. En pacientes en quienes se documento negatividad para anticuerpos anti-JCV, el riesgo de LMP es de 0.1 por 1,000 pacientes.<sup>16</sup>

**1.11 Seroconversión del virus JC durante el uso de natalizumab.** En pacientes JCV seronegativos el riesgo de desarrollar LPM es muy bajo. Sin embargo, pacientes quienes son inicialmente seronegativos pueden ser infectados con el JCV y la seroconversión durante el tratamiento con natalizumab resulta en un riesgo incrementado de desarrollar LMP. Además ha sido reportado que pacientes seronegativos pueden ser JCV DNA positivos, sugiriendo que la seroconversión puede también ser causada por reactivación del virus ya presente en el paciente. Inicialmente, Gorelik et al reportaron una tasa de seroconversión anual cerca del 2% en pacientes con EM RR tratados con natalizumab durante 48 semanas en un seguimiento a 5 años. Outteryck et al encontraron una tasa de seroconversión de 26.7% en sus pacientes en un año. En un estudio longitudinal de 179 pacientes tratados con natalizumab se observo una seroconversión anualizada de 7.1% independientemente del seguimiento.<sup>8</sup> Es importante distinguir entre seroconversión (un paciente JCV- se convierte a JCV+) y un incremento en la seroprevalencia (el porcentaje de pacientes JCV+ dentro de una cohorte). Los datos sugieren que no todos los pacientes con EM son susceptibles a seroconversión JCV por el tratamiento, pero natalizumab puede facilitar en algunos pacientes que son susceptibles. En un estudio se mostro que cuando se ajusta a la edad, sexo, y país de origen, la duración del tratamiento de EM no tuvo influencia en la seroprevalencia, se puede especular que es especialmente el tratamiento con natalizumab el que induce la elevación de los valores de index JCV. La

alta seroconversión es también un agregado con lo publicado, que bajos niveles de CD62L inducido por natalizumab, es asociado con alto riesgo de LMP. Una de las teorías sugiere que los altos títulos son resultado de la alta replicación del virus, que es favorecida por el compromiso de células inmunes que suprimen la actividad viral, en pacientes tratados con natalizumab, u otra teoría en relación a la reinfección que favorece la seroconversión. En un estudio de pacientes alemanes 1,052 de 1,921 (54.7%) fueron JCV+, 525 de estos fueron observados por 14.8 meses, 296 de estos (56.4%) fueron JCV- durante el periodo observacional y 171 fueron JCV+ (32.6%). 43 pacientes cambiaron de JCV- a JCV+ (8.2%) y 15 cambiaron de JCV+ a JCV- (2.9%). El seroestatus de 43 de estos inicialmente JCV- cambio a JCV+, 12.7/ en 14.8 meses (10.30% por año o 0.86% por mes). En un estudio en donde se analizaron 340 pacientes con dos o mas pruebas de anticuerpos anti-JCV, de 157 pacientes seronegativos, 35 con seroconversión con repetición de la prueba (22.3%). En las pruebas subsecuentes se convirtieron en seropositivos 40 casos (11.0%), con una tasa anualizada de seroconversión de 15.4%. De los seropositivos, 18 se convirtieron en seronegativos (6.1%), con una tasa de seroreversión anualizada de 7.8%. Esta diferencia en seroconversión versus seroreversión fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En dicha cohorte, la edad de base no afecto la línea basal de anticuerpos anti-JCV.<sup>9,11</sup>

**1.12 Comportamiento de la serología para JCV en pacientes con uso previo de natalizumab asociado a LMP.** En un grupo de 193 pacientes tratados con Natalizumab, cuatro de ellos desarrollaron LMP, la edad promedio fue 34.8 años en los pacientes con LMP y 36.3 en los pacientes no-LMP. El 50% fueron mujeres, ninguno de los pacientes con LMP utilizó medicación inmunosupresora previa, y el numero de infusiones variaron entre 14 y 78 (media de 53). En los cuatro pacientes con LMP el index de anticuerpos séricos anti-JCV fueron altos desde el inicio hasta el seguimiento subsecuente. Tres pacientes, ya contaban

con index anti-JCV altos antes de iniciar el tratamiento. La mediana de index de anticuerpos anti-JCV antes y durante la terapia con natalizumab en estos cuatro pacientes fue de 3.04 con un rango de 2.04-3.59. En todos los cuatro pacientes, los index se mantuvieron relativamente estables por años (en la referencia consultada no se especifica tiempo de seguimiento).<sup>10</sup>

**1.13 Experiencia en características demográficas en relación a la prevalencia de anticuerpos anti-JCV en pacientes tratados con natalizumab.** En un estudio transversal en donde se incluyeron 503 pacientes se obtuvieron datos clínicos y demográficos, como parte de un estudio prospectivo de 5 años en Tampere University Hospital. Se recabaron datos demográficos en relación a edad (años), sexo, tiempo desde el primer síntoma, EDSS, entre otros. La mayoría de los pacientes fueron tratados con fármacos modificadores de la enfermedad. Se observó aumento en el index de anticuerpos anti-JCV en relación a la edad, una edad de menos de 30 años tenía una positividad del 47% a diferencia de los que eran mayores de 60 años con una positividad del 79%. Se concluyó que genero masculino y mayor edad están asociados con frecuente positividad para JCV. Notablemente una larga duración de EM y el tiempo desde el inicio de los síntomas no fueron relacionado con alta seroprevalencia para anticuerpos anti-JCV. La tasa de infección JCV aumenta a lo largo de la vida.<sup>12</sup>

En un estudio en donde se expone la experiencia de dos centros brasileños en donde se incluyeron 75 pacientes tratados con natalizumab al menos por 12 meses, la mayoría femeninos (77%) con una edad media de 36.39 años, con una duración media de la enfermedad 11.84 años y una media de puntaje EDSS de 4. El 53.3% fueron tratados con inmunosupresores y un paciente con enfermedad agresiva se inicio con natalizumab como primera línea. Los pacientes recibieron una media de 24 infusiones. Pacientes con un EDSS menor



de 3.00 mostraron una mejor evolución, con un 26% en la reducción del puntaje EDSS. El 81% de los pacientes no experimentaron recaídas.<sup>13</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en Portugal se observó que un 93.0% de los pacientes habían recibido tratamiento previo al manejo con natalizumab, además de ser mas eficaz en pacientes con menos discapacidad basal y en aquellos en quienes no habían recibido previamente tratamientos modificadores de la enfermedad, un 56.1% no respondieron a mas de dos fármacos modificadores de la enfermedad antes de iniciar natalizumab. Aproximadamente el 80% tenían un EDSS de mas de 3, mientras que 24.5% tenían EDSS de mas de 6. El 93% de los pacientes recibieron INF-beta1b previamente.<sup>14</sup>

Una cohorte francesa analizó la prevalencia de anticuerpos anti-JCV en relación a características demográficas, en donde se documentó que pacientes seropositivos eran significativamente mayores. Pacientes de origen norafricano presentaban población seropositiva para JCV. La prevalencia de anticuerpos anti-JCV no fue influenciada por uso de inmunosupresores, genero, lesiones captantes de gadolinio o puntaje EDSS de discapacidad. La duración de la enfermedad puede ser un factor de riesgo para seropositividad a JCV, correlacionado a la edad del paciente. Identificando pacientes de origen norafricano como un factor de riesgo independiente para seropositividad a JCV, siendo el uso de inmunosupresores previos factor de riesgo para LMP sin embargo no para la seropositividad.<sup>15</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

- 2.1** Se desconoce la seropositividad de JCV en los pacientes con Esclerosis Múltiple RR que iniciaron protocolo para el tratamiento con Natalizumab de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- 2.2 Sólo hay un estudio en latinoamerica que reporta la prevalencia de anticuerpos anti-JCV en una población de Brasil con esclerosis múltiple remitente recurrente tratada con natalizumab.
- 2.3 Existen pocos estudios en los cuales se han identificado factores demográficos en relación a la seroprevalencia y la seropositividad para anticuerpos anti-JCV.
- 2.4 Es necesario identificar factores demográficos que pudieran favorecer la seropositividad para anticuerpos anti-JCV en una cohorte mexicana de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente tratados con natalizumab.
- 2.5 Los datos obtenidos contribuirán al seguimiento de los pacientes en tratamiento con natalizumab, así como para determinar qué factores podrían afectar el nivel del index.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

- 3.1 Actualmente se desconoce la seroprevalencia de anticuerpos anti-JCV en la población mexicana.  
Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti-JCV en una cohorte de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente que inició protocolo para inicio de tratamiento con Natalizumab en un hospital de tercer nivel en México, así como su posible correlación con aspectos demográficos y clínicos a través de un estudio transversal, así como realizar la comparación con otras poblaciones, lo que nos permitiría conocer las características de dicha población para el seguimiento una vez iniciado el tratamiento con natalizumab y determinar qué factores podrían afectar el nivel del index, ya que actualmente no se cuenta con evidencia descrita en una población mexicana.

### 4. OBJETIVOS.

- 4.1 **Objetivo Principal:** Determinar la seropositividad de anticuerpos anti-JCV en una cohorte Mexicana de pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente que se consideraron candidatos para tratamiento con natalizumab al momento del inicio del protocolo de selección.

**4.2 Objetivos Secundarios:** Documentar cual es la prevalencia de anticuerpos anti-JCV en una cohorte de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple remitente recurrente que iniciaron protocolo y que recibieron tratamiento con natalizumab, además de identificar sí factores demográficos (edad, genero, tiempo de diagnóstico, uso previo de inmunosupresor o fármaco modificador de la enfermedad) o clínicos (EDSS) influyen en los valores de anticuerpos anti-JCV al momento de la determinación..

**5. HIPOTESIS.**

**5.1** No hay estudios previos para establecer un compromiso, sin embargo la población mexicana tiene características distintas a otras poblaciones por lo que podríamos esperar que la prevalencia sea diferente a la reportada en otros estudios.

**6. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

**6.1 Diseño:** Se trata de un estudio observacional, transversal y comparativo.

<b>CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO (EJES DE LA INVESTIGACIÓN)</b>	
Por el control de la maniobra del investigador	Observacional
Por la medición en el tiempo	Transversal
Por el tipo de muestreo	No Probabilístico
Por la recolección de la información	Retrolectivo
Por la asignación de la maniobra	No aleatorizado
Por el número de grupos	No comparativo

**6.2 Universo de trabajo:** Pacientes de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Esclerosis Múltiple remitente de los cuales por sus características (como falla al tratamiento) se inició protocolo para manejo a base de natalizumab, iniciando con la determinación de anticuerpos anti-JCV en suero para así considerar sí es candidato a tratamiento con natalizumab.

### 6.3 Selección de la muestra:

- 6.3.1 Tipo de muestreo: No probabilístico. Por Conveniencia.
- 6.3.2 Tamaño de la muestra: Los pacientes atendidos en la consulta externa de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico conocido de EM R-R que se consideran candidatos para iniciar protocolo para tratamiento con Natalizumab durante los meses de noviembre del 2015 y abril del 2017.
- 6.3.3 Criterios de inclusión:
  - 6.3.3.1 Diagnóstico conocido de Esclerosis Múltiple remitente recurrente en base a los criterios de Mc Donald revisados en el 2010, considerados candidatos a Natalizumab por falla terapéutica que iniciaron protocolo para iniciar tratamiento.
  - 6.3.3.2 Pacientes mayores de 18 años de edad.
  - 6.3.3.3 Pacientes del sexo masculino y femenino.
  - 6.3.3.4 Con una escala de discapacidad EDSS de 0.0 a 5.0.
  - 6.3.3.5 Todos los pacientes a los que se llevo a cabo determinación de JC virus en suero.
- 6.3.4 Criterios de exclusión:
  - 6.3.4.1 Pacientes mayores de 18 años con diagnostico de esclerosis múltiple remitente recurrente para los cuales no se consideró natalizumab como opción terapéutica por lo que no se realizo toma de anticuerpos anti-JCV.
- 6.3.5 Criterios de eliminación:
  - 6.3.5.1 Pacientes a los cuales no se logro recabar resultado de anticuerpos anti-JCV.

### 6.4 Descripción de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION	UNIDADES DE MEDICION O CATEGORIAS
Edad	Años cumplidos desde el	Número de años	Descriptiva	Cuantitativa	-Años

	nacimiento a una fecha determinada en el curso del tiempo.	reportado por el paciente corroborado por información en expediente.		discreta	
Género	Caracteres sexuales tanto primarios como secundarios que definen el género de Hombre y Mujer.	Sexo definido por el fenotipo del paciente.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-Hombre (H) -Mujer (M)
Tiempo de Diagnóstico	Número de años que se tienen con el diagnóstico definitivo a la fecha de realización del estudio.	Quinteto que engloba el número de años real que se tienen con el diagnóstico definitivo.	Descriptiva	Cualitativa nominal	-Menos de 5 años. - De 5 a 10 años. -De 11 a 15 años. -De 16 a 20 años. -Más de 20 años.
Uso previo de inmunosupresores	Antecedente de uso de ciclofosfamida, mitoxantrona, azatioprina u otro inmunosupresor previo a natalizumab.	Fármaco inmunosupresor.	Descriptiva	Cualitativa nominal	- Sí - No
Uso previo de modificadores de la enfermedad	Antecedente de uso de Interferón de 6 millones, Interferón de 8 millones, Interferón de 12 millones, Acetato de Glatiramer U otro fármaco modificador de la enfermedad.	Fármaco modificador de la enfermedad.	Descriptiva.	Cualitativa nominal	- Sí - No
EDSS al momento de la toma del test JCV-ELISA	Escala de discapacidad EDSS al momento de la determinación del index JCV	EDSS	Descriptiva	Cuantitativa	0-1 1-2 2-3 3-4 4-5
Index al momento de la determinación	Seropositividad al momento de la determinación	Positivo No positivo	Descriptiva	Cuantitativa	Más de 0.41 Menos de 0.40

## 6.5 Procedimientos.

6.5.1 **Obtención de la información.** La información será obtenida de expediente clínico de los pacientes atendidos en la consulta externa de la clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico conocido de EM R-R en base a los criterios de Mac Donald revisados en el año 2010, que se

consideró como candidatos para tratamiento con natalizumab por falla o respuesta terapéutica insuficiente a terapia modificadora de la enfermedad convencional en al menos 6 meses, intolerancia a tratamientos de primera línea, EM severa, y que posteriormente iniciaron protocolo de selección durante los meses de noviembre del 2015 y abril del 2017, a estos pacientes que cumplieron criterios, se les dio el formato correspondiente para la determinación de anticuerpos anti-JCV, la cual se realiza de manera externa a esta unidad, realizándose en laboratorios Quest proporcionando al paciente una lista de sucursales mas accesibles a ellos, debiendo el paciente acudir con la solicitud correspondiente para dicho estudio, no siendo necesario el ayuno, realizándose la toma de muestra bajo las técnicas habituales, obteniendo una muestra de 5 ml para la posterior obtención de suero y su envío a Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc en San Juan Capistrano California. En donde se realiza el proceso de determinación doble ELISA para documentar en forma cuantitativa la exposición previa al virus JC. El resultado es enviado vía correo electrónico a investigador principal, para posteriormente anexar al expediente clínico, se informa al paciente el valor referido y posteriormente se establece viabilidad de inicio de tratamiento con natalizumab, obteniendo posteriormente dicho valor para agregarlo a la base de datos.

**6.5.2 Análisis estadístico.** El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 21 para Windows. Para el análisis descriptivo se reportan frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, las variables cuantitativas se expresan en medias y desviación estándar o mediana y rango intercuatílico según la normalidad de los datos. Para el análisis bi-variado se realiza chi cuadrada o exacta de Fisher para variables cualitativas, las cuantitativas se analizaron por U de Mann Withney o T de student según la normalidad de los datos. Por ser una muestra pequeña no se realiza análisis multivariado

NÚMERO	NOMBRE	NSS	EDAD	GENERO	TIEMPO DE EVOLUCION 1ER SINTOMA	USO DE INMUNOSUPRESOR PREVIO	USO DE TME PREVIA	EDSS	INDEX JC VIRUS

INDEX JC VIRUS	
Positivo Mas de 0.41	
No positivo Menos de 0.40	

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

**7.1 Riesgos y beneficios.** Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, titulo segundo, capítulo I, articulo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Los pacientes no obtendrán ningún beneficio directo del presente trabajo; sin embargo, de los resultados obtenidos se planteara la realización de nuevos estudios.

**7.2 Apego a normativas.** El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. Nuestro estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley Gral. De Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

**7.3 Confidencialidad.** Se asignará a cada paciente un número, el cuál se utilizará para la identificación del sujeto en todo el desarrollo del estudio. Los nombres y números de seguro social recolectados, previa firma de consentimiento informado, serán únicamente analizados por la Dra. Brenda Bertado Cortés, medico adscrito al servicio de la Clínica de Enfermedades Desmielinizante del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **8. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **8.1 Humanos:**

8.1.1 **Investigador principal.** Brenda Bertado Cortés, Médico Adscrito Neurología CMN Siglo XXI.

8.1.2 **Investigadores asociados.** Daniel Rubio Ordoñez, Médico Residente Neurología CMN Siglo XXI. Raúl Carrera Pineda, Jefe de Neurología CMN Siglo XXI.

**8.2 Materiales.** Todos los datos serán obtenidos del expediente clínico.

**8.3 Factibilidad.** La Clínica de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se encuentra funcional y operativa y cuenta con suficientes pacientes con diagnóstico de EM entre otros para tomar una muestra significativa de la misma.

**8.4 Financiamiento.** Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y los investigadores, así como un convenio del IMSS en Quest Diagnostics Infectious Disease, Inc en San Juan Capistrano, California como un laboratorio externo para realizar el procesamiento de la muestra.

## **9. RESULTADOS.**

**9.1** De los pacientes con diagnostico de Esclerosis Multiple remitente recurrente de la clínica de enfermedades desmielinizantes del HE Centro Medico Nacional Siglo XXi, se incluyeron 49 pacientes que fueron considerados para tratamiento para natalizumab en el periodo



Noviembre del 2015 a Abril del 2017, Se recabaron las características demográficas del expediente y los resultados se presentan a continuación. Se incluyeron todos los pacientes y ninguno cumplió criterios de eliminación.

**9.2 Análisis descriptivo de características demográficas y clínicas.** Los resultados se resumen en la **Tabla 1**. Se incluyeron 49 pacientes, el resultado de anticuerpos para JCV en 33 pacientes, que representan el 76% de la población tuvo un valor de Index mayor de 0.4 considerándose positivo, 16% (n=8) fueron negativos y 8% (n=4) el resultado fue indeterminado. El promedio del valor de JCV sérico fue de 1.2 en la población.

La edad media de los pacientes fue de 36 años (rango de 19-55 años), con una mediana de edad de 34 años; el 50% de la población tenía menos de 35 años de edad. Respecto al género, fueron mujeres el 67% (n=33) y hombres el 33% (n=16); el puntaje de discapacidad EDSS promedio fue de 3.9, con una mediana de 4.5. Se observó que en el 100% de los pacientes se indicó natalizumab como terapia de segunda línea. El 26% (n=13) de los pacientes utilizaron inmunosupresor previo, siendo el principal mitoxantrona (8%), así como Azatioprina (6%), Ciclofosfamida (4%) y el resto otro inmunosupresor.

TABLA 1		CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN n=49
Mediana de edad		34 años (19-55 años)
Mediana de EDSS		4.5 (1-5)
Hombres		33% (n=16)
Mujeres		67% (n=33)
Uso previo de inmunosupresores		26% (n=13)
Mitoxantrona		8%
Azatioprina		6%
Ciclofosfamida		4%
Promedio de determinación de JCV		1.2 (0.11-3.53)
Index JCV	Positivos	76% (n=37)
	Indeterminado	8% (n=4)
	Negativo	16% (n=8)

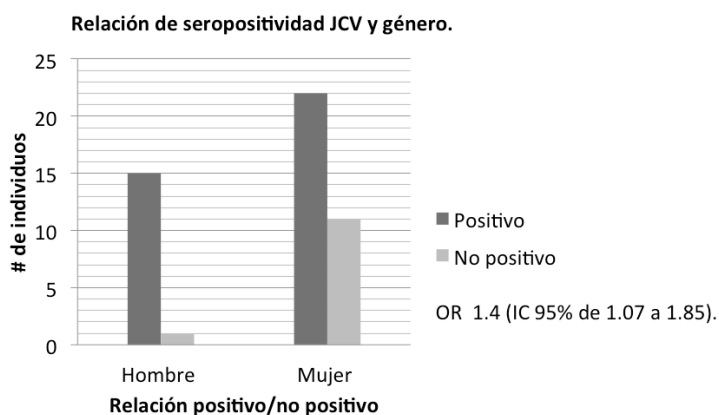
**9.3 Reactividad serológica al JCV, una comparación entre pacientes positivos y no positivos.** Se realizó una comparación entre los pacientes positivos (Index mayor de 0.41) y no positivos (Index menor de 0.4, incluyendo en este grupo negativos e indeterminados), obteniéndose una tasa de seropositividad en esta población para anticuerpos anti-JCV de 76% (n=37). Observamos que la seropositividad para JCV fue significativamente mas alta en pacientes de mayor edad (mediana de edad 37.5 años) y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad (mediana de tiempo de evolución de 7.5 años). Se observó que un puntaje de EDSS elevado no se correlacionaba con un index JCV elevado ya que los resultados son equiparables (positivo 4.5 y no positivo de 4.2 en puntaje de discapacidad EDSS), sin embargo en relación con el sexo, el 40% (n=15) de los hombres presentó positividad para JCV, a diferencia del 8% (n=1) no positivos (**Grafica 1**). En relación al antecedente de uso de inmunosupresor previo, de los pacientes seropositivos el 27% utilizó inmunosupresor previo. De los pacientes seropositivos (n=37), se identificó una mediana de edad de 37.5 años, con una mediana de puntaje EDSS de 4.5, en el que el sexo femenino tuvo el 60% (n=22) y el masculino 40% (n=15). La mediana de tiempo de evolución fue de 6 años y el 27% utilizó inmunosupresor previo (mitoxantrona 10%, azatioprina 5% y ciclofosfamida 5%). De los pacientes no positivos (n=12), se identificó una mediana de edad de 33.5 años, con una mediana de puntaje EDSS de 4.2, en el que el sexo femenino tuvo el 92% (n=11). La mediana de tiempo de evolución fue de 6 años y el 25% utilizó inmunosupresor previo. Estos datos se resumen en la Tabla 2.

TABLA 2		COMPARACIÓN ENTRE POSITIVOS Y NO POSITIVOS	
		POSITIVO	NO POSITIVO
Pacientes		76% (n=37)	24% (n=12)
Mediana de edad		37.5 años (20 a 55 años)	33.5 años (19-50 años)
Mediana de EDSS		4.5 (1-5)	4.2 (1-5)
Genero	Masculino	40% (n=15)	8% (n=1)
	Femenino	60 % (n=22)	92% (n=11)
Mediana de tiempo de evolución		6 (1 a 20 años)	7.5 años (2 a 14 años)
Uso de inmunosupresor previo	Ninguno	73% (n=27)	75% (n=9)
	Mitoxantrona	10% (n=4)	0%
	Azatioprina	5%(n=2)	8% (n=1)
	Ciclofosfamida	5%(n=2)	0%

**9.4 Características que pudieron haber afectado el resultado.** Para el análisis bi-variado se compararon los pacientes con resultado positivo contra los que tuvieron resultado no positivo (incluyendo los pacientes con resultado indeterminado o negativo). Al analizar los grupos por prueba de exacta de Fisher se encuentra una  $p = 0.037$ , con un OR para ser positivo si el género es masculino de 1.4 (IC 95% de 1.07 a 1.85) (Tabla 3 Gráfica 1).

Recuento	Index JCV		Total
	Positivo	No positivo	
GENERO Hombre	15	1	16
Mujer	22	11	33
Total	37	12	49

### GRAFICA 1



No se encontró asociación entre la positividad para JCV estadísticamente significativa entre el resultado de la determinación sérica de virus JC y otros parámetros demográficos como el puntaje de discapacidad EDSS, el tiempo de evolución ni la edad del paciente, sin embargo marca una tendencia que correlaciona con estudios publicados que a un mayor grado de discapacidad al igual a mayor edad, aumenta la positividad (**Tabla 4 y 5**).

Tabla 4.	RELACIÓN DE EDSS CON SEROPOSITIVIDAD	
	JCV POSITIVO	JCV NO POSITIVO
EDSS 0-4	11 (65%)	6 (35%)
EDSS mayor 4	26 (81%)	6 (19%)
<i>chi cuadrada p=0.2</i>		

Tabla 5.	RELACIÓN DE EDAD CON SEROPOSITIVIDAD	
	JCV POSITIVO	JCV NO POSITIVO
Menor de 40 años	21 (70%)	9 (30%)
Mayor de 40 años	16 (84%)	3 (16%)
<i>Exacta de Fisher p=0.21</i>		

Destacando que aunque no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo como factor de riesgo para seropositividad a JCV debido al número pequeño de la muestra, la totalidad de los pacientes con uso previo de mitoxantrona y ciclofosfamida presentaron positividad para anticuerpos anti-JCV. Además, la prevalencia fue similar independientemente del tratamiento previo y en curso, incluyendo inmunomoduladores, natalizumab e inmunosupresores.

- 10. DISCUSIÓN.** El propósito de este estudio fue evaluar la prevalencia de los anticuerpos anti-JCV en una población mexicana de pacientes con Esclerosis Múltiple. La seroprevalencia total del anticuerpo anti-JCV fue del 76%, lo cual difiere discretamente de reportes previos de poblaciones multinacionales de pacientes con EM (STRATA study 53.6%, cohorte alemana 56%, cohorte europea 57.1% y el estudio STRATIFY 56%) Los índices de seroprevalencia anti-JCV notificados en diversos estudios han variado de aproximadamente 39% a 91% dependiendo del tipo de ensayo, el

tamaño de la muestra, la edad de los individuos y la región geográfica de la población estudiada. En la mayoría de los informes, aproximadamente el 60% al 70% de la población estudiada tenía anticuerpos detectables contra la JCV, con un aumento en la seroprevalencia con el aumento de la edad, siendo ésta no estadísticamente significativa para nuestra población.

No obstante, no se conoce bien la epidemiología ni la estimación de la prevalencia de seropositividad de anticuerpos anti-JCV en poblaciones sanas o no portadoras de EM. Nuestra comparación de las poblaciones seropositivas y no seropositivas para JCV resaltó una diferencia significativa en términos de dos parámetros demográficos; el género como factor de riesgo para la seropositividad, como el visto en la mayoría de los países, en el que las mujeres tenían una menor prevalencia de anticuerpos anti-JCV que los varones, donde la diferencia fue estadísticamente significativa (55,8% para las mujeres versus 61,9% para los hombres  $p < 0,0001$ ), así como una tendencia hacia una diferencia en términos de origen étnico en relación a otras poblaciones.

Al no haber datos descritos en una población latinoamericana, es importante tomar en cuenta la información obtenida, ya que en un estudio en el que se incluyeron 7,724 pacientes con EM de 10 países, todos de Europa y Canadá (78 sitios en general), la mayoría de los pacientes eran mujeres (70,9%) y blancos (94,3%), con una prevalencia de individuos catalogados como "otros" (no blancos, negros o asiáticos) obtuvo una positividad del 60% que fue la más elevada respecto a todos los demás grupos, lo que abre el panorama que orienta hacia las diferencias entre étnicas. En otro estudio realizado a una cohorte francesa se documentó como factor independiente de seropositividad estadísticamente significativo ser originario del norte de África. Se ha documentado que existen diferencias geográficas consistentes en el rango de index obtenido, como la observada en un estudio realizado por C. Bozic y colaboradores, en donde se estudiaron varias poblaciones, encontrando diferencias entre los países, con mayor seroprevalencia en Portugal (69.5%), Austria (66.7%) y países bajos, mientras que Australia

(48%) y el Reino (48.8%) tuvieron la más baja. Hasta el momento nuestro estudio es el primero reportado en población mexicana, por lo que puede ser el inicio de estudios futuros que nos ayuden a determinar los factores asociados a la mayor seroprevalencia en nuestra población y el impacto clínico que esto pudiera tener en nuestros pacientes.

En estudios previos se ha reportado que la edad avanzada se asocia a mayor seroprevalencia de anticuerpos anti-JCV sin embargo en nuestra población no se encontró diferencia estadísticamente significativa pero sí se observó una tendencia en relación a una positividad a mayor edad y mayor grado de discapacidad, lo que podría confirmarse aumentando el tamaño de la muestra. Así mismo una mayor duración de la EM y el tiempo desde el inicio de los síntomas no se relacionaron con una mayor seroprevalencia de JCV en el análisis bi-variado.<sup>19,20,21</sup>

**11. CONCLUSIÓN.** El ensayo de anticuerpos anti-JCV es una herramienta potencial para estratificar pacientes con Esclerosis Múltiple para un riesgo mayor o menor de desarrollar Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Nuestro estudio representa una aplicación concreta de tales hallazgos e inevitablemente nos lleva a discutir cuál debe ser el enfoque para un paciente seropositivo JCV, teniendo como limitante el tamaño de la muestra y la incapacidad en estos momentos para determinar factores étnicos predisponentes a positividad, sin embargo se observa correlación con lo publicado por otros estudios multinacionales, destacando las diferencias étnicas encontradas en la seroprevalencia en la población mexicana.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Colleen E. Miller, RN, NP, DNS; Mary Karpinski, LMSW; Mary Ann Jezewski, PhD, RN, FAAN. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients' Experience with Natalizumab. *Int J MS Care*. 2012;14:39–44.
2. Richard M. Ransohoff, M.D. Natalizumab for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:2622-9.
3. J. Risco, H Maldonado, L Luna, J Osada, P RRuiz, A Juarez and D Vizcarra, Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1055-9. doi: 10.1177/1352458511405562. Epub 2011 May 6.
4. A. Horga y M. Tintoré. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *El Sevier España*. doi:10.1016/j.nrl.2010.10.004
5. Tatiana Plavina. Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *ANN NEUROL* 2014;76:802–812. DOI: 10.1002/ana.24286
6. Nicholas Schwab. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e195; doi: 10.1212/NXI.0000000000000195
7. Paul W. O'Connor, Marcelo Kremenchutzky. Use of Natalizumab in Patients with Multiple Sclerosis: 2015 Update. *Can J Neurol Sci*. 2015; 00: 1-9. doi:10.1017/cjn.2015.296
8. A. Vennegoor. High cumulative JC virus seroconversion rate during long-term use of natalizumab. *European Journal of Neurology* 2016, 0: 1–7. doi:10.1111/ene.12988
9. Nicholas Schwab. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e195; doi: 10.1212/NXI.0000000000000195
10. Anke Vennegoor. Longitudinal JCV serology in multiple sclerosis patients preceding natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Multiple Sclerosis Journal*. 1–4. DOI: 10.1177/ 1352458514567728
11. J Raffel. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015, Vol. 21(14) 1833–1838. DOI: 10.1177/ 1352458515599681

12. M. Kolasa. Anti-JC virus seroprevalence in a Finnish MS cohort. *Acta neurológica scandinavica*. DOI 10.1111/ane.12475
13. Eneida Maria Lobato de Oliveira. Natalizumab treatment in multiple sclerosis: the experience from two Brazilian MS centers. DOI: 10.1590/0004-282X20150098
14. Livia Sousa. The efficacy and safety of natalizumab for the treatment of multiple sclerosis in Portugal: a retrospective study. *Rev Neurol* 2014; 59 (9): 399-406.
15. Oliver Outteryck. Anti-JCV antibody prevalence in a French cohort of MS patients under natalizumab therapy. *J Neurol* (2012) 259:2293-2298. DOI 10.1007/s00415-012-6487-5.
16. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri EMA/137488/2016.
17. Focus Diagnostics. STRATIFY JCV DxSelect™ prescribing information, 2013. Available at: <http://www.focusdx.com/pdfs/pi/US/EL1950.pdf>. Accessed November 25, 2013.
18. Leonid Gorelik. Anti-JC Virus Antibodies: Implications for PML Risk Stratification. *ANN NEUROL* 2010;68:295–303. DOI: 10.1002/ana.22128
19. Olsson T. Anti-JCV antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2013;19:1533-8. DOI: 10.1177/1352458513477925
20. Bozic C. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014;21:299-304. doi:10.1111/ene.12304
21. Vermersch P, Kappos L, Gold R et al (2011) Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 76:1697–1704



### 13. ANEXOS.

#### 1. Criterios de Mc Donald para diagnóstico de Esclerosis Múltiple revisados en el 2010.

Criterios de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple revisados en 2010 por Polman et al.
1. Al menos 2 ataques clínicos <u>c</u> ; evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones o evidencia clínica de una lesión con constatación de historia clínica razonable de un ataque previod. No se necesitan datos adicionales para el diagnóstico <u>e</u> .
2. Al menos 2 ataques clínicos <u>c</u> ; evidencia clínica objetiva de una lesión. Se necesita demostrar DIS por al menos una lesión en T2 como mínimo en 2 zonas típicas de la EM (periventricular, yuxtacortical, médula espinal o infratentorial) <u>f</u> o esperar un ataque clínico adicional en un sitio diferente del SNC <u>c</u> .
3. Un ataque clínico <u>c</u> ; evidencia clínica objetiva de al menos 2 lesiones. Se necesita <i>demostrar diseminación en tiempo</i> mediante la presencia de lesiones asintomáticas gadolinio positivas y no Gd positivas en cualquier momento o nueva lesión en T2 o Gd positiva en el seguimiento por RMN, con independencia del tiempo con referencia al análisis de base, o espera de un segundo ataque clínico <u>c</u> .
4. Un ataque clínico <u>c</u> ; evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado). Se necesita demostrar diseminación en tiempo y en espacio.
5. Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM. Se necesita demostrar los criterios de EMPP descritos anteriormente.

<u>c</u> Un ataque clínico (recidiva, exacerbación) se define como alteraciones neurológicas típicas de una inflamación aguda desmielinizante del SNC, informada por el paciente u observada por el médico, de al menos 24 horas de duración, en ausencia de fiebre o infección. Al menos un ataque que sea corroborado por los resultados del examen neurológico, potenciales evocados visuales en aquellos que refieren alteración visual o RMN consistente al área de desmielinización en el SNC que refería el paciente.
<u>d</u> El diagnóstico clínico se basa en los resultados clínicos objetivos de 2 ataques o más. Pruebas razonables que demuestren un ataque en el pasado, en ausencia de la documentación de hallazgos neurológicos objetivos, incluyendo el antecedente de síntomas previos y las características de la evolución de un evento previo desmielinizante, por lo menos un ataque, deben ser apoyadas por hallazgos objetivos.
<u>e</u> Las pruebas adicionales no son necesarias. Sin embargo, es importante para el diagnóstico la demostración por imágenes sobre la base de estos criterios. Si las pruebas de imagen o de otro tipo (por ejemplo LCR) se llevan a cabo y son negativas, se deberá tener precaución antes de hacer el diagnóstico de EM y otros diagnósticos deben ser considerados. No debe haber una mejor explicación clínica y las pruebas objetivas deben estar presentes para apoyar el diagnóstico de EM.
<u>f</u> Las lesiones Gd positivas no son necesarias; las lesiones sintomáticas quedan excluidas del examen en los pacientes con síndrome de tronco encefálico y médula espinal.

Polman C, Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple: revisión de los criterios de McDonald 2010. Ann Neurol. 2011;69:292-302.

## 2. Escala de discapacidad EDSS.

### Expanded Disability Status Scale (EDSS) de Kurtzke

---

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

Escala EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación

Escala Funcional (FS)

#### Piramidal

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

#### Cerebelo

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

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

#### Tronco del encéfalo

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

#### Sensibilidad

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

## Funciones mentales

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

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

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

## Funciones mentales

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

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

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

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

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

Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale Slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983;33,1444-52

### 3. Resumen del curso clínico de Esclerosis Múltiple adaptado por Lublin et al.

Fenotipo de EM	Definición	Actividad de la enfermedad
<b>Enfermedad con recaídas</b>		
CIS	Primera recaída clínica de una enfermedad inflamatoria del SNC, sin criterios para diseminación en tiempo	Activa
EMRR	EM clínicamente definida con un curso de recaídas	No activa
<b>Enfermedad progresiva</b>		
EMPP	Acumulación progresiva desde el inicio de la enfermedad	Activa y con progresión Activa pero sin progresión
EMSP	Acumulación progresiva de la discapacidad después de un curso inicial de recaídas	No activa pero con progresión No activa y sin progresión (Enfermedad estable)
<i>CIS: Síndrome clínicamente aislado, EMRR; Esclerosis múltiple remitente recurrente, EMPP; Esclerosis múltiple primariamente progresiva, EMSP Esclerosis múltiple secundariamente progresiva</i>		

André Palma da Cunha Matt. No evidence of disease activity in multiple sclerosis patients. EXPERT REVIEW OF NEUROTHERAPEUTICS, 2016 VOL. 16, NO. 11, 1279–1284