



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

No de folio:195.2022

**NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE
REMITENTE EN POBLACIÓN MEXICANA.**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OPTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

DR. EDISON DAMIAN CALLE SAMANIEGO

ASESORES DE TESIS

**DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
DR. SERGIO SAURI SUÁREZ**

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 202



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN.

Introducción. Los anticuerpos monoclonales como el natalizumab (NTZ) son el tratamiento de elección en esclerosis múltiple (EM) si se considera especificidad de objetivos y terapia de alta eficacia. El NTZ se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas de los leucocitos, impidiendo su unión a los receptores endoteliales y el paso a través de la barrera hematoencefálica, reduciendo la inflamación del SNC. Estudios observacionales han establecido la eficacia y seguridad del NTZ en el tratamiento de la EM recurrente remitente (EMRR). Estudios observacionales posautorización han aportado información importante acerca del uso de NTZ en condiciones clínicas cotidianas en pacientes con EMRR, no se cuenta con estudios en población mexicana.

Objetivo: Evaluar el uso de Natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente en población mexicana.

Método: Un estudio de cohorte histórica de 123 pacientes con EMRR en tratamiento NTZ de 2010 a 2021. Se determinó las características basales previo a NTZ, la tasa anualizada de brotes (TAB), la discapacidad (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*), comportamiento de las lesiones en imagen por resonancia magnética (IRM) y los efectos adversos. La información se recopiló y se analizó en SPSS V 25, utilizando estadística descriptiva.

Resultados: Predominó el sexo femenino (63%), la edad al inicio de NTZ fue 39 años, el EDSS 3.8, la TAB 1.4, el 76 % habían recibido previo tratamiento modificador de la enfermedad (TME), el 12% inmunosupresores, el índice de Ac. anti VJC fue negativo en el 29 %. El tiempo medio de tratamiento con NTZ fue 4.4 años (53 dosis), la TAB de 0.07, el nivel de Ac. anti VJC de último control positivo en 50 % de pacientes. Descontinuó tratamiento el 32% pacientes, el 70 % por nivel de Ac. anti VJC altos, 10% por efectos adversos, el 7% por embarazo. Se presentó un caso de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). En los primeros 2 años el promedio del EDSS no progresó y el 91% de los pacientes no presentó nuevas lesiones en IRM, el 83% alcanzó el estadio NEDA-3 al primer año y el 80% al segundo año de tratamiento.

Conclusiones: Se observó un control clínico en los 2 primeros años de tratamiento con un índice de eventos adversos menor que el reportado en estudios previos.

Palabras clave: Esclerosis múltiple recurrente remitente, Natalizumab, NEDA-3.

ABSTRACT.

Introduction: Monoclonal antibodies such as natalizumab (NTZ) are the treatment of choice in multiple sclerosis (MS) if target specificity and highly effective therapy are considered. NTZ binds to the alpha-4 subunit of leukocyte integrins, preventing their binding to endothelial receptors and their passage through the blood-brain barrier, reducing CNS inflammation. Observational studies have established the efficacy and safety of NTZ in the treatment of relapsing-remitting MS (RRMS). Post-authorization observational studies have provided important information about the use of NTZ in daily clinical conditions in patients with RRMS, there are no studies in the mexican population.

Objective: To evaluate the use of Natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the mexican population.

Method: A historical cohort study of 123 patients with RRMS on NTZ treatment from 2010 to 2021. Baseline characteristics prior to NTZ, annualized relapse rate (ARR), Expanded Disability Status Scale (EDSS), behavioral of magnetic resonance imaging (MRI) lesions and adverse events. The information was collected and analyzed in SPSS v 25, using descriptive statistics.

Results: The female sex predominated (63%), the age at the start of NTZ was 39 years, the EDSS 3.8, the TAB 1.4, 76% had received previous disease-modifying treatment (DMT), 12% immunosuppressants, the anti-JCV antibody serostatus was negative in 29%. The mean time of treatment with NTZ was 4.4 years (53 doses), the ARR was 0.07, the last anti-JCV antibody serostatus was positive in 50% of patients. Treatment was discontinued in 32% of patients, 70% due to high level of anti-JCV antibody serostatus, 10% due to adverse events, 7% due to pregnancy. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) was reported. In the first 2 years of treatment the average EDSS did not progress and 91% of patients did not present new lesions on MRI, 83% reached NEDA-3 stage at the first year and 80% at the second year of treatment.

Conclusions: Clinical control was observed in the first 2 years of NTZ treatment with a lower rate of adverse events lower than that reported in previous studies.

Keywords: Recurrent-remitting Multiple Sclerosis, Natalizumab, NEDA-3.

.

CONTENIDO


I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. ANTECEDENTES.....	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
IV. JUSTIFICACIÓN.....	11
V. HIPÓTESIS.....	12
VI. OBJETIVO GENERAL	12
VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
VIII. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	12
IX. ASPECTOS ÉTICOS	14
X. RESULTADOS:.....	15
XI. DISCUSIÓN:.....	17
XII. CONCLUSIONES:	18
XIII. RECOMENDACIONES:	18
XIV. REFERENCIAS.	19
XV. ANEXOS.....	21

**NATALIZUMAB EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE
REMITENTE EN POBLACIÓN MEXICANA**

No de folio: 195.2022

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

AUTORIZACIONES



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



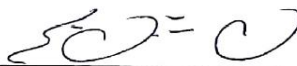
Dr. Paúl Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. Luis Aceves Chimal
Encargado de Coordinación de Enseñanza



Dra. Lilia Núñez Orozco
Titular del curso de Especialización en Neurología. Asesora de tesis



Dr. Sergio Sauri Suárez
Asesor de tesis



Dr. Edison Damian Calle Samaniego
Autor de tesis

I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central con fisiopatología no clara, presentación clínica variable, sin tratamiento eficaz que detenga el daño neuro axonal ¹.

En el tratamiento de la EM los anticuerpos monoclonales son preferidos cuando se consideran especificidad de objetivos y terapias de alta eficacia; estos anticuerpos se unen a antígenos de forma específica, bloqueando factores inmunomediados responsables de la patogénesis de la enfermedad. La especificidad de los anticuerpos monoclonales conlleva a menos efectos del fármaco fuera de los sitios objetivos, menos interacciones farmacológicas y efectos adversos ^{2,3}.

El natalizumab (NTZ) es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas, presentes en los leucocitos humanos, impidiendo la unión a los receptores endoteliales y el paso de células inmunes a través de la barrera hematoencefálica, reduciendo la inflamación del SNC, lo cual se refleja en una disminución del riesgo de progresión sostenida de discapacidad y de la tasa anualizada de brotes (TAB). Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la EM recurrente remitente (EMRR) en 2004 ⁴⁻⁶.

Estudios observacionales han establecido la eficacia y seguridad del Natalizumab en el tratamiento de la EMRR. La seguridad se valoró mediante la incidencia de eventos adversos serios dados por la presencia de infecciones oportunistas, neoplasias y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), mientras que la eficacia del tratamiento se valoró por la reducción o ausencia de brotes y la no progresión o mejora de la discapacidad ⁷⁻⁹.

A partir de la autorización del NTZ en el tratamiento de la EMRR algunos estudios de su uso en la práctica clínica cotidiana se han llevado a cabo en población norteamericana, europea y asiática. En Latinoamérica y en México en específico, hay pocos estudios reportados o representan poblaciones pequeñas. El CMN 20 de Noviembre es pionero en terapias innovadoras en EM y cuenta con una de las poblaciones más grandes de pacientes con EMRR en tratamiento con NTZ en Latinoamérica.

Con el presente estudio se busca conocer la evolución clínica de la población

mexicana con EMRR en tratamiento con NTZ.

II. ANTECEDENTES.

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por desmielinización y degeneración axonal, que presenta una variedad de manifestaciones clínicas, curso de la enfermedad y evolución ¹⁰. La edad de presentación es entre los 20 y 40 años, constituyendo una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes en Estados Unidos y Europa ¹¹, donde la prevalencia es alta.

Fisiopatología

La EM es de base autoinmune, mediada por células Th1 y Th17 autorreactivas. El contacto con un antígeno aún no conocido, lleva a la producción de interleucina (IL)-1 e interferón γ por las células Th1 e IL-17 por las células Th17. La producción de citocinas lleva a mayor producción de células Th, producción de metaloproteinasas, destrucción de la barrera hematoencefálica y migración de células T al SNC ¹². La presencia de células B foliculares así como bandas policlonales (BOG) en el SNC indican la contribución de los linfocitos B en la patogénesis de la EM por un mecanismo aún no esclarecido ¹³.

Epidemiología

Afecta aproximadamente a 2.5 millones de personas en el mundo y a 400,000 personas en EEUU, con una prevalencia de 1 caso en 1000 personas en la población blanca, con una relación mujer: hombre >2:1. La prevalencia de EM en México varía según diferentes estudios entre 1.5 y 13 por 100,000 habitantes^{14,15}.

En el estudio publicado por Aguilar et al, en 2019, el número de pacientes con EM en el CMN 20 de Noviembre fue de 275, de los cuales 220 corresponden al fenotipo EMRR ¹⁶.

Fenotipos

En 1996 la U.S. *National Multiple Sclerosis Society (NMSS) Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis* clasificó los fenotipos clínicos de EM en recurrente remitente (EMRR), primaria progresiva (EMPP), secundaria progresiva (EMSP) y

progresiva recurrente (EMPR). En 2012 se consideran las características imagenológicas y biomarcadores y se actualiza la terminología, incluyendo los términos síndrome radiológico aislado (RIS) y síndrome clínico aislado (CIS), además se incluyen los términos de progresión y actividad de la enfermedad ^{17,18}.

EM RR es el fenotipo más frecuente correspondiendo al 85%, alterna periodos de disfunción neurológica (recurrencia) con periodos libres de manifestaciones clínicas (remisión); los brotes se presentan en tiempo variables, pero por lo general no más de 1.5 años de intervalo. Las recurrencias resultan en déficits residuales en casi la mitad de los episodios, llevando a la acumulación gradual de discapacidad ¹⁹.

Diagnóstico

Los criterios utilizados actualmente son los de la revisión del 2017 de los criterios de McDonald, que se basa principalmente en criterios clínicos, pero usa criterios radiológicos, hallazgos de LCR y potenciales evocados. La presencia de episodios clínicos diferentes de disfunción del SNC con resolución al menos parcial son suficientes para establecer el diagnóstico de EMRR. La IRM puede apoyar o reemplazar algunos criterios clínicos por su alta sensibilidad y especificidad en demostrar lesiones desmielinizantes, así como su diseminación en tiempo y espacio. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) en el LCR se incluyen en los criterios diagnósticos por su alta prevalencia en pacientes con EM (hasta el 80%) y su papel en la predicción de la evolución a EMCD. Los potenciales evocados pueden identificar lesiones clínicas silenciosas del SNC que pueden pasar desapercibidas en la exploración neurológica ²⁰.

Evaluación clínica

La escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) evalúa 7 sistemas funcionales que son los principalmente afectados en EM: piramidal, cerebeloso, tallo cerebral, sensitivo, intestino y vejiga, mental y otros dominios ²¹. Es la más utilizada para cuantificar la discapacidad clínica en EM, con rangos que van de 0 (examen neurológico completamente normal) a 10 (muerte debido a EM).

La monitorización de la actividad de la enfermedad tras iniciar un tratamiento en específico, se hace con la integración de criterios clínicos y paraclínicos. Le evaluación NEDA (No evidence of disease activity o No evidencia de actividad dicho en nuestro idioma) con hasta 9 parámetros, pero solo tres en nuestro medio, es la más utilizada

en la actualidad e incluye datos de IRM (no lesiones nuevas hiperintensas en T2 o lesiones que refuercen con gadolinio) y datos clínicos (ausencia de brotes y no incremento de la discapacidad) ²⁰.

Tratamiento de la EM

El tratamiento de la EM se divide en aquellos fármacos usados para reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad y sus complicaciones clínicas a largo tiempo (tratamiento modificador de la enfermedad (TME)), aquellas usadas para el manejo de las recaídas y los tratamientos a corto plazo para manejo de síntomas como fatiga, dolor y espasticidad. Los TME deben ser iniciados tan pronto como el paciente haya sido diagnosticado, para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad ²⁰.

Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME)

Los primeros en aprobarse en 1994 fueron los medicamentos inyectables, el primero fue el Interferón Beta del que actualmente hay 5 formulaciones y posteriormente el acetato de glatiramer con similar eficacia y ambos fármacos son los de mayor seguridad a largo plazo. Posteriormente fueron aprobados los medicamentos orales, el primero de ellos fue el fingolimod, luego la teriflunomida, el siponimod, ozanimod, dimetilfumarato, diroximel fumarato y cladribina que es la de mayor eficacia de este grupo. Los medicamentos orales son más eficaces que las terapias inyectables, excepto teriflunomida con similar eficacia a las terapias inyectables, pero el riesgo de infecciones es mayor con las terapias orales que con las inyectables. De los fármacos administrados en infusión, el Natalizumab fue el primero en aprobarse, cambiando el panorama de los tratamientos no sólo por la ruta y frecuencia de administración sino por su alta eficacia en controlar las recaídas y el incremento de lesiones en la IRM. Otros anticuerpos monoclonales han demostrado eficacia en el tratamiento de la EMRR como el rituximab, el Alemtuzumab, administrado en dos ciclos separados por un año y el Ocrelizumab que ha sido aprobado para el tratamiento de EMRR y EMPP. El trasplante de células madre hematopoyéticas ha despertado el interés en el tratamiento de la EM en su forma recurrente y está en investigación actualmente ²².

Natalizumab en esclerosis múltiple recurrente remitente

El NTZ es un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento de la EMRR altamente activa aprobado por la FDA en 2004 y en la unión europea en 2006 ²³. Actúa bloqueando

la integrina alfa 4 en la superficie de los linfocitos, la interacción de molécula de interacción celular tipo 1 vascular con la consiguiente reducción de la migración de linfocitos autorreactivos a través de la barrera hematoencefálica, disminuyendo la actividad inflamatoria del SNC.

La eficacia y seguridad del NTZ fue comprobada en 2 grandes estudios randomizados publicados en 2006. En el estudio clínico fase 3 AFFIRM, se comparó NTZ vs placebo, observándose una reducción del riesgo de progresión sostenida de discapacidad en 42% y de la tasa anualizada de brotes en 68%. En el estudio SENTINEL, se comparó el uso de interferón beta-1a en combinación con NTZ vs interferón beta1-a en combinación con placebo, observándose una disminución del riesgo de progresión de la discapacidad, disminución de la TAB y el número de lesiones nuevas en IRM ^{6,24}.

Entre los efectos adversos relacionados con el uso de NTZ más frecuentes están las reacciones durante la infusión, ansiedad, congestión de senos paranasales, edema de extremidades inferiores, escalofríos, vaginitis y trastornos menstruales ²⁵. Está asociado con un incremento en el riesgo de LMP. La presencia de anticuerpos contra el virus John Cunningham o virus JC (VJC) es un factor de riesgo para el desarrollo de LMP. En pacientes con anticuerpos contra VJC positivos, el uso de inmunosupresores previos y el tratamiento prolongado de NTZ por más de 2 años incrementa el riesgo de LMP ²⁶.

Hasta la actualidad el estudio más largo de vida real de pacientes con EMRR tratados con NTZ es el estudio *Tysabri Observational Programme* (TOP), publicado en 2020, un estudio observacional prospectivo multicéntrico de más de 10 años de seguimiento que evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo del uso de NTZ. Incluyó 6148 pacientes, el 13.5 % presentó ≥ 1 evento adverso serio, siendo las infecciones las más comunes con el 4.1%, el 0.9% presentó LMP, la TAB presentó una disminución del 92.5% en relación al año previo de inicio de NTZ, y la probabilidad acumulada de empeoramiento y mejora de la discapacidad fue de 27.8 % y 33.1 % respectivamente. Fueron incluidos los efectos adversos que se presentaron antes de los 6 meses de la última infusión de NTZ, excepto la presencia de LMP y la muerte que fueron incluidos cuando ellos ocurrieran en cualquier momento posterior a la primera infusión de NTZ. Un brote clínico se define como síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociado a fiebre y que dure más de 24 horas, seguido de 30 días de estabilidad o mejoría; los brotes fueron registrados

si se presentaban hasta 84 días después de la última infusión de NTZ, pero los nuevos síntomas neurológicos que se presentan dentro de los 30 días del inicio de un brote se consideran parte del mismo brote. El empeoramiento de la discapacidad se definió como el incremento confirmado 24 semanas posteriores a la evolución previa de ≥ 0.5 puntos de EDSS base ≥ 6.0 , ≥ 1 de EDSS base de ≥ 1.0 a < 6.0 y ≥ 1.5 si el EDSS base es de 0.0 ⁷. Un estudio observacional con 230 pacientes realizado en Austria, demostró una disminución de la progresión de discapacidad y la tasa anualizada de brotes en pacientes con EMRR en tratamiento con NTZ⁸.

En un estudio coreano publicado en 2021, con 14 pacientes con EMRR en tratamiento con NTZ, la TAB disminuyó de 2.7 ± 3.2 antes del uso de NTZ a 0.1 ± 0.4 durante la terapia con NTZ, el estado NEDA-3 durante el primer año se alcanzó en el 92% de pacientes. No hubo casos de LMP u otros eventos adversos serios para discontinuar el uso de NTZ⁹.

En el estudio "Natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple en Colombia: a case series" publicado en 2020, con una población de 22 pacientes con EMRR, el 82 % alcanzaron en estado NEDA en 6 meses, 32 % dieron positivo para anticuerpo anti-virus JC, ninguno desarrolló LMP, el 32 % presentaron nuevas lesiones y el 77% tuvieron recaídas antes de alcanzar el estado NEDA²⁷.

El NTZ ha utilizado cada vez con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad altamente activa con al menos 2 brotes en un año o según los hallazgos de lesiones en IRM y en pacientes recibiendo otros TME sin eficacia terapéutica

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EM es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del SNC con una presentación clínica variable según las estructuras comprometidas. Es una importante causa de discapacidad en población joven a nivel mundial, afecta alrededor de 2.5 millones de personas en el mundo¹.

Según el curso clínico se clasifica en EMRR, EMPP, EMSP y EMRP, siendo la variedad más frecuente la EMRR. Es importante identificar el fenotipo correcto pues esto determina la selección del tratamiento adecuado²⁸.

Varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el uso de NTZ en pacientes con EMRR reduce de forma importante la actividad clínica y radiológica de

la enfermedad, presenta eficacia en las formas muy activas de enfermedad y que han presentado respuesta subóptima a otras terapias. Entre los efectos adversos se mencionan reacciones de hipersensibilidad, siendo estas graves en el 1% de pacientes, otros efectos adversos son leves o poco frecuentes. Sin embargo, se han detectado casos de LMP relacionados al uso de NTZ en monoterapia ²⁹.

Estudios observacionales posautorización realizados en centros europeos y norteamericanos han aportado información importante acerca del uso de NTZ en condiciones reales en pacientes con EMRR, observándose un grado de beneficio terapéutico similar a los observados en los estudios aleatorizados ^{7,8}.

Si bien el NTZ es un medicamento bien estudiado con datos confiables de ensayos clínicos, los análisis de cohortes de la práctica clínica cotidiana brindan información importante sobre su uso en la rutina clínica y cómo se desarrolla la enfermedad antes, durante y después del tratamiento.

No se dispone de estudios en población mexicana, donde las características propias de la población como sus comorbilidades por ejemplo podrían condicionar el desarrollo clínico de esta población de pacientes, por lo que es importante conocer el comportamiento clínico de la enfermedad en esas condiciones. Probablemente los hallazgos sean similares a los encontrados en otras poblaciones, lo cual se conocerá con el presente estudio.

Se plantea la interrogante: ¿Cuál es la evolución clínica de pacientes mexicanos con EMRR en tratamiento con NTZ?

IV. JUSTIFICACIÓN.

No hay reportes de la práctica clínica cotidiana del uso de NTZ en pacientes con EMRR en población mexicana y en población latinoamericana en general o son estudios con poblaciones pequeñas. El CMN 20 de Noviembre cuenta con una importante población de pacientes con EMRR en tratamiento con NTZ, por lo que es necesario conocer el comportamiento de la enfermedad en esta cohorte de pacientes.

Con el presente estudio se pretende conocer características demográficas y clínica en pacientes con EM RR en tratamiento con Natalizumab en una cohorte de población mexicana.

Los resultados obtenidos permitieron conocer las fortalezas y debilidades del uso de

NTZ en población mexicana con EMRR , contribuyeron a fortalecer la base de conocimientos actual y facilitarán la toma de decisiones y políticas en beneficio de los pacientes con EM del ISSSTE y del país en general.

V. HIPÓTESIS

El estudio que se propone es de tipo descriptivo y no requiere plantear hipótesis, sin embargo, conociendo que existe información en la literatura internacional planteamos la siguiente hipótesis:

La evolución clínica en pacientes mexicanos con esclerosis múltiple recurrente remitente tratados con natalizumab es similar a la reportada en estudios publicados en la literatura internacional.

VI. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso del natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente en población mexicana.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar las características demográficas de los pacientes
- Identificar las características clínicas de los pacientes
- Comportamiento de lesiones en IRM
- Identificar la tasa anualizada de brotes
- Identificar los cambios en la EDSS
- Identificar cuántos pacientes alcanzaron el estadio NEDA-3
- Identificar los efectos adversos secundarios al uso de natalizumab

VIII. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio

Cohorte histórica.

Población de estudio

Pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente del CMN 20 de Noviembre que recibieron natalizumab en desde el 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021: 89 pacientes.

Universo de trabajo

Pacientes con EM atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución.

9 meses

Definición del grupo control.

Autocontroles

Definición del grupo a intervenir.

El estudio no contempla ninguna intervención, el NTZ se administró como parte del tratamiento a pacientes con EMRR independientemente de su inclusión en el estudio.

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años.
- Hombres y mujeres
- Pacientes que cuenten con el diagnóstico de EMRR de acuerdo a los criterios de McDonald de 2017
- Pacientes que recibieron tratamiento con natalizumab

Criterios de exclusión

- Pacientes con EMRR con tratamiento diferente a natalizumab
- Fenotipo de EM diferente a EMRR

Criterios de eliminación.

Datos incompletos en los expedientes

Tipo de muestreo.

Por conveniencia de acuerdo a los criterios de selección.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se cuenta en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre con 123 pacientes con EMRR tratado con NTZ por lo que se incluiría a toda la población.

Descripción operacional de las variables (Ver anexo)**Técnicas y procedimientos empleados.**

Posterior a la autorización del protocolo por los comités institucionales, del registro SIAH se seleccionaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de selección y del expediente clínico físico y electrónico, así como del registro de infusiones del servicio de Neurología se registrará las variables indicadas previamente.

Procesamiento y análisis estadístico.

La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 25 (IBM Statistics). Se utilizó estadística descriptiva con desviación estándar, medianas, porcentajes y rangos intercuantiles.

Prueba piloto

Se realizó la prueba piloto para definir correcciones o ajustes en el formulario y en la base de datos en SPSS.

IX. ASPECTOS ÉTICOS

La información se recopiló y se analizó en SPSS versión 22 (IBM Statistics). Se utilizó estadística descriptiva con desviación estándar, medianas, porcentajes y rangos dependiendo de la distribución. Se mantuvo la observancia a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”.

Conflicto de intereses.

Ninguno. Los autores del presente estudio declaramos no tener conflicto de interés alguno y expresamente con la industria farmacéutica.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Los datos se obtuvieron del expediente electrónico y registro de infusiones. No conllevó riesgos para el paciente, los operadores ni el medio ambiente. El estudio se ajustó a las normas de la comisión de seguridad y salvaguardas dentro del CMN 20 de Noviembre y las guías de práctica clínica correspondiente.

X. RESULTADOS:

Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales	
Características	
Edad, media (DE), años	38,99 (11)
Femenino, n (%)	78 (63,4)
Brotos en el año anterior al inicio de NTZ	
Media (DE)	1.4 (0.9)
n (%)	
≤ 1	76 (61,8)
> 1	47 (38,2)
EDSS basal	
Media (DE)	3.8 (2.2)
≤ 3, n (%)	60 (48,8)
> 3, n (%)	63 (51,2)
Duración de la enfermedad, media (rango), años	14.39 (1-36)
Duración del tratamiento previo a NTZ, años, media (DE)	11.0 (6,6)
TME previos, n (%)	
0	30 (24.4)
1	41 (33.3)
≥ 2	52 (42.3)
TME previo utilizado n (%) *	
Interferon beta 1 a	36 (38.7)
Interferon beta 1 b	49 (52.7)
Acetato de glatiramer	49 (52.7)
Fingolimod	10 (10.7)
Dimetilfumarato	1 (1.0)
Teriflunomida	6 (6.5)
Mitoxantrona	12 (12.9)
Rituximab	1 (1.0)
Azatioprina	2 (2.1)
Ciclofosfamida	1 (1.0)
Inmunosupresor previo a inicio de natalizumab	15 (12.2)
Pacientes con Ac. anti -VJC negativo, n (%)	53 (43.1)
Pacientes con Ac. anti -VJC indeterminado, n (%)	14 (11.4)
Pacientes con Ac. anti -VJC positivo, n (%)	36 (29.3)
Pacientes con Ac. anti -VJC desconocido, n (%)	20 (16.3)

DE, desvío estándar; EDSS, Expanded Disability Status Scale; NTZ, natalizumab; TME, tratamiento modificador de la enfermedad, Ac, anticuerpo; VJC, virus JC. * Algunos pacientes usaron más de un TME.

Fueron incluidos 223 pacientes con EMRR que recibieron o estaban aún en tratamiento con NTZ desde enero de 2010 hasta diciembre de 2021. La edad media al inicio de tratamiento con NTZ fue de 38.9 años, con predominio del sexo femenino (63,4 %). La TAB media previo al inicio de NTZ fue de 1,4. El EDSS basal medio fue de 3.8, con un EDSS > 3 en el 51% de los pacientes. El tiempo de duración con EM fue de 14,3 años y el tiempo con TME fue de 11 años. El 75.6 % de pacientes habían recibido previamente

TME, el 33 % había recibido un fármaco y el 42 % había recibido ≥ 2 fármacos, los más frecuentes fueron Interferon beta 1 a, Interferon beta 1 b, acetato de glatiramer, y fingolimod. El 12 % de pacientes había recibido previamente tratamiento inmunosupresor, siendo el más frecuente mitoxantrona. El índice de Ac.anti VJC fue determinado en 103 pacientes previo a NTZ, el 43 % un valor negativo, el 29 % positivo y 11 % indeterminado.

Tabla 2. Hallazgos durante tratamiento con natalizumab

Características	
Dosis de NTZ recibidas, media (rango)	52,7 (2-133)
TAB durante tratamiento con NTZ, media	0.065
EDSS	
Seis meses	3.8
Primer año	3.7
Segundo año	3.7
Índice de Ac. anti -VJC	
Negativo	26 (21.1)
Indeterminado	21(17.07)
Positivo	61 (49.59)
Desconocido	15 (12.19)
Efectos adversos durante la infusión, n (%)	
Rash	1 (0.8)
Cefalea	1 (0.8)
Efectos adversos relacionados con natalizumab, n (%)	
LMP	1 (0.8)
Cefalea	1 (0.8)
Descontinuó tratamiento con natalizumab, n (%)	
40 (32.5)	
Motivo de discontinuar tratamiento con natalizumab n (%)	
Efectos adversos	4 (10)
Alto número de dosis	2 (5)
Nivel alto de VJC	28 (70)
Falta de eficacia	1 (2.5)
Embarazo	3 (7.5)
Otros motivos	2 (5)
Nuevo TME	
Inteferronb1-b	2
Fingolimod	19
Teriflunomida	10
Ocrelizumab	3
Acetato de Glatiramer	3
Inmunoglobulina	1
Ninguno	2
Lesiones nuevas en RM, n (%)	
11 (8.9 %)	
NEDA-3 n (%)	
Primer año	102 (82.9)
Segundo año	98 (79.7)

TAB, tasa anualizada de brotes;DE, desvío estándar; EDSS, Expanded Disability Status Scale; NTZ, natalizumab; LMP, Leucoencefalopatía multifocal progresiva; TME, tratamiento modificador de la enfermedad, Ac, anticuerpo; VJC, virus JC; NEDA, No evidence of disease activity.

La media de dosis de NTZ recibidas fue de 52.7, la TAB media durante el tratamiento fue 0.065. El nivel de Ac. anti VJC de último control fue positivo en 50 % de pacientes, negativo en 21 %. Descontinuaron el tratamiento 40 (32%) pacientes, de estos el 70 % por niveles de Ac. anti VJC altos, 10% por efectos adversos de los cuales hubo un caso de LMP, 7.5 % por embarazo, 1 paciente decidió suspender tratamiento por cuenta propia para tomar medicamentos naturales y en un caso se suspendió por cambio de diagnóstico, de estos 38 pacientes recibieron un nuevo TME, siendo los más frecuentes fingolimod y teriflunomida con 19 y 10 casos respectivamente. El 8.9 % de los pacientes presentó nuevas lesiones en IRM en los primeros 2 años de tratamiento, el 83 % alcanzó el estadio NEDA-3 al primer año y el 80% al segundo año de tratamiento.

XI. DISCUSIÓN:

Este estudio en población mexicana integró una cohorte importante de 123 pacientes con EMRR en tratamiento con NTZ en un periodo de 11 años, que recibieron en promedio 4.3 (0.2-11) años de tratamiento, se identificó un importante control de la actividad de la enfermedad y un bajo índice de efectos adversos en los pacientes que recibieron el fármaco, hallazgos similares a los reportados para el perfil del fármaco ⁶.

La TAB de brotes presentó una importante disminución en relación a la media observada el año previo al inicio del tratamiento (0.07 vs 1.4), resultados similares a los estudios previos ³⁰. En relación al grado de discapacidad basal, no hubo incremento a los 6 meses, al primer y al segundo año de tratamiento (3.7 vs 3.7,3.8 y 3.7 respectivamente), similar al estudio reportado por Wiendl Cols en 2016 ³¹. En el 91 % de pacientes no se observó incremento en el número de lesiones en el SNC en IRM, hallazgos similares a los reportados en el estudio SENTINEL ²⁴. Se logró un buen control de la actividad de la enfermedad, alcanzándose el estado NEDA-3 en el 83 y 80 % de pacientes al primer y segundo año respectivamente, hallazgos en concordancia a los reportados ^{9,27}.

El índice de efectos adversos durante la infusión y relacionados al natalizumab fue <4 %, muy por debajo a los reportados en el estudio TOP que fue del 13 % ⁷. Se reportó 1 caso de rash durante la infusión, un caso de cefalea durante la infusión y otro posterior a la misma. El efecto adverso más grave fue LMP en una paciente de 54 años que desarrolló LMP, quien había recibido 70 dosis del fármaco, con un índice de Ac. contra VJC positivo de 2.5, presentando 2 de 3 factores reportados como de riesgo incrementado

para desarrollar LMP en pacientes con NTZ (excepto que no había recibido inmunosupresores previamente) ²⁶.

Limitaciones:

Se trata de un estudio observacional, con limitaciones propias del tipo de análisis

XII. CONCLUSIONES:

El presente estudio de uso de NTZ en población mexicana, identificó:

- Un control de la TAB durante los primeros años de tratamiento
- No hubo incremento del número de lesiones en el SNC por IRM
- El índice de discapacidad se mantuvo durante los primeros 2 años
- Alrededor del 80 % de pacientes alcanzaron el estado NEDA-3 en los primeros 2 años.
- El índice de efectos adversos fue menor al reportado en otros estudios.

Los resultados del presente estudio indican un adecuado control de la actividad de la enfermedad y un bajo índice de efectos adversos relacionados a su uso en pacientes mexicanos con EMRR y se corresponden con los resultados reportados en otros estudios.

XIII. RECOMENDACIONES:

- Continuar el seguimiento a los pacientes de esta cohorte que aún continúan con NTZ
- Vigilancia estricta de índice de Ac. anti VJC a los pacientes de esta cohorte, sobre todo a los que llevan más de 2 años en tratamiento y a aquellos que han recibido inmunosupresores, ya que presentan dos factores de riesgo para LMP.

XIV. REFERENCIAS

1. Lemus, H. N. & Warrington, A. E. Multiple Sclerosis Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin* **36**, 1–11 (2018).
2. Wootla, B., Watzlawik, J. & Stavropoulos, N. et. al. Recent Advances in Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis. *Physiol. Behav.* **176**, 1–26 (2016).
3. Voge, N. V. & Alvarez, E. Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: Present and future. *Biomedicines* **7**, 1–13 (2019).
4. Delbue, S., Comar, M. & Ferrante, P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy* **9**, 157–171 (2017).
5. Kim, W. & Kim, H. J. Monoclonal antibody therapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Clin. Neurol.* **16**, 355–368 (2020).
6. Polman, C. et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **354**, 899–910 (2006).
7. Butzkueven, H. et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **91**, 660–668 (2020).
8. Guger, M. et al. Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J. Neurol.* **268**, 4303–4310 (2021).
9. Kim, K. H., Kim, S. H., Park, N. Y., Hyun, J. W. & Kim, H. J. Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* **12**, 1–7 (2021).
10. Compston, A. & Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet* **372**, 1502–1517 (2008).
11. Tullman, M. J. Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease Progression Associated With multiple Sclerosis. *Am. J. Manag. Care* **19**, S15–S20 (2013).
12. Sie, C., Korn, T. & Mitsdoerffer, M. Th17 cells in central nervous system autoimmunity. *Exp. Neurol.* **262**, 18–27 (2014).
13. Cross, A. H., Trotter, J. L. & Lyons, J. A. B cells and antibodies in CNS demyelinating disease. *J. Neuroimmunol.* **112**, 1–14 (2001).
14. Pelletier, D. & Hafler, D. A. Fingolimod for multiple sclerosis. *Drug Ther. Bull.* **50**, 18–20 (2012).
15. Velázquez Quintana, M., Macías Islas, M. Á., Rivera Olmos, V. & Lozano Zárata, J. Esclerosis Múltiple en México. Un estudio Multicéntrico. *Rev. Neurol.* **36**, 1019 (2003).
16. Aguilar-Juárez, P. A. et al. Consensus for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis in ISSSTE patients. *Med. Interna Mex.* **35**, 732–771 (2019).
17. Lublin, F. & Reingold, C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* **46**, 907–911 (1996).
18. Lublin, F. D. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* (2014).
19. Klineova, S. & Lublin, F. D. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **8**, 1–11 (2018).
20. Filippi, M. et al. Multiple sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **4**, 1–27 (2018).
21. JF, K. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability

- status scale (EDSS). *Neurology*. **Nov**;33, 1444–52. (1983).
22. Goldschmidt, C. & McGinley, M. P. Advances in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurol. Clin.* **39**, 21–33 (2021).
 23. Rudick, R., Polman, C., Clifford, D., Miller, D. & Steinman, L. Natalizumab: Bench to bedside and beyond. *JAMA Neurol.* **70**, 172–182 (2013).
 24. Rudick, R. A. *et al.* Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **354**, 911–923 (2006).
 25. Pucci, E. *et al.* Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2009) doi:10.1002/14651858.CD007621.
 26. Plavina, T. *et al.* Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* **76**, 802–812 (2014).
 27. García Bonitto, J. R., González-Bravo, D., Prieto-Pinto, L., Van der Werf, L. & Castañeda-Cardona, C. Natalizumab in patients with multiple sclerosis in Colombia: a case series. *Acta Neurológica Colomb.* **36**, 120–124 (2020).
 28. Nelson, R. E. *et al.* Determining multiple sclerosis phenotype from electronic medical records. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* **22**, 1377–1382 (2016).
 29. Horga, A. & Tintoré, M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología* **26**, 357–368 (2011).
 30. Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, *et al.* Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–7
 - 31 Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, *et al.* Epoch analysis of on-treatment Disability progression events over time in the Tysabri Observational Program (TOP). *PLoS One* 2016;11:e0144834

XV. ANEXOS

Anexo # 1 Matriz de operacionalización de variables

Nombre variable	Definición	Tipo de variable Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento	Independiente/Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Independiente/Nominal
Grado de discapacidad	Déficit neurológico secuela de evolución propia de la enfermedad evaluado con la EDSS	Dependiente/Razón
Anticuerpos contra virus JC	Presencia de anticuerpos contra el virus JC (índice)	Independiente/Nominal
Tasa anualizada de brotes	Número de brotes que se presenta en 1 año.	Dependiente/Razón
Tiempo de tratamiento con natalizumab	Periodo durante el cual el paciente recibió NTZ	Independiente/Razón
Tratamiento modificador de la enfermedad	Terapia para evitar la respuesta inflamatoria en EM	Independiente/ Nominal
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Afección de sustancia blanca del SNC secundario a presencia del VJC	Dependiente/Nominal
Efectos adversos	Reacciones no deseadas del uso de un medicamento	Dependiente/Nominal

Anexo 2 Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Elección del tema y desarrollo de la idea	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Edison Calle	Febrero de 2022
Elaboración del protocolo	Dr. Edison Calle	Marzo de 2022
Revisión y aprobación del protocolo	Miembros del comité institucional	Abril-mayo de 2022
Recolección de datos	Dr. Edison Calle	Junio -julio de 2022
Retroalimentación con la coordinación	Dr. Edison Calle Comité institucional	Agosto de 2022
Análisis de datos	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Edison Calle	Septiembre de 2022
Reporte de informe final	Dra. Lilia Núñez, Dr. Sergio Sauri, Dr. Edison Calle	Octubre de 2022

Anexo # 3
Formulario de recolección de datos

CMN 20 de Noviembre

Formulario de recolección de datos para el estudio natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente en población mexicana.

Formulario #: _____ **Nombre:** _____

Expediente: _____ **Sexo:** H_ M_ **Edad:** ___ años

Características basales

Edad al inicio de EM: ___ Duración de la enfermedad: ___ TAB ___ EDSS ___ Tiempo de tratamiento: ___

TME: Si ___ No ___

Interferón beta- 1a ___

Interferón beta- 1b ___

Acetato de glatiramer ___

Fingolimod ___

Dimetilfumarato ___

Teriflunomida ___

Mitoxantrona ___

Otro: _____

Uso de inmunosupresores: Si ___ No ___

AC. VJC Positivo: ___ Negativo: ___ Indeterminado: ___ Desconocido: ___ Valor: ___ Fecha: _____

En tratamiento con NTZ

Meses en tto con NTZ: ___

de dosis: ___

Descontinuó NTZ: Si ___ No: ___ Motivo: _____

AC. VJC Positivo: ___ Negativo: ___ Indeterminado: ___ Desconocido: ___ Valor: ___ Fecha: _____

Efectos adversos durante la infusión: Si ___ No ___

Efectos adversos relacionados con NTZ: Si: ___ No: ___

Infecciones: No ___ Si ___ Cual: _____

Sistema nervioso: No ___ Si ___ Cual: _____

Sistema inmune: No ___ Si ___ Cual: _____

Neoplasias: No ___ Si ___ Cual: _____

Otro: No ___ Si ___ Cual: _____

Muerte: No ___ Si ___ Causa: _____

Eficacia:

En tratamiento con NTZ (eficacia)

TAB/año: 1_ 2_ 3_ 4_ 5_ 6_ 7_ 8_ 9_ 10_ 11_ 11_

EDSS: 6 m_ Años: 1_ 2_ 3_ 4_ 5_ 6_ 7_ 8_ 9_ 10_ 11_ 12_

Lesiones nuevas en IRM: Si ___ No ___

NEDA-3 al primer año: Si ___ No ___

NEDA-3 al segundo año: Si ___ No ___

Observaciones

